Setmelanotyd – od genów do terapii celowanej w niektórych, rzadkich formach otyłości

Dawid Frączkowski¹

¹Studenckie Koło Naukowe „FREE RADICALS” przy Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Dawid Frączkowski, Studenckie Koło Naukowe „FREE RADICALS” przy Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Stefana Banacha 1, 02-097 Warszawa, Polska; e-mail: dawid_frachkowski@wp.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.07.20

Zaakceptowano: 2021.08.23

Opublikowano on-line: 2021.08.28

DOI

10.32383/farmpol/141552

ORCID

Dawid Frączkowski
(ORCID id: 0000-0001-9320-5096)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

by-nc/4.0/

Setmelanotide – from genes to targeted therapy in some rare forms of obesity

Obesity is a serious public health concern. It significantly affects an individual's quality of life and is associated with an increased risk of developing other conditions, including diabetes, hypertension, and cardiovascular complications. The increasing health, social, and economic impacts of this chronic disease means there is an urgent need for effective pharmacological treatment to achieve relevant weight loss. Defects in the hypothalamic leptin/melanocortin pathway contribute to a variety of rare forms of obesity. Insufficient efficacy of lifestyle intervention or bariatric surgery in individuals with mutations in genes encoding melanocortin 4 receptor (MC4R) pathway components demonstrates the dominance of this pathway in body weight homeostasis. Loss of function mutations in the MC4R pathway including mutations in the pro-opiomelanocortin (POMC), prohormone convertase subtilisin/kexin type 1 (PCSK1), leptin receptor (LEPR), or the MC4R genes have been shown to be causative of early-onset severe obesity. MC4R is the key regulator in the appetite-controlling pathway within the hypothalamus. Its activation stimulates energy expenditure and inhibits food intake, resulting in a negative energy balance and potentially reducing obesity. The most common cause of monogenic obesity are mutations in the gene encoding the MC4R protein. Managing patients with monogenic non-syndromic obesity is clinically challenging since they display complex phenotypes and the obesity is often refractory to classical treatments. Until recent years, there has been a lack of targeted and effective pharmacological therapies except for leptin (LEP) therapy that was available for leptin deficiency. Fortunately, the picture has changed and promising molecules acting on the leptin/melanocortin pathway such as setmelanotide are now emerging as targeted therapeutic opportunities. Setmelanotide is a synthetic, cyclic, 8-amino acid, peptide, potent and selective second-generation MC4R agonist, an analog of the naturally occurring alpha-melanocyte-stimulating hormone (α -MSH). It restores the activity of the MC4 receptor pathway to reduce hunger and promote weight loss. Setmelanotide appears to be the most promising for patients with POMC or LEPR deficiency. Unfortunately, obesity is highly prevalent worldwide, and the percentage of affected individuals is rising year by year, making this is a disease that needs to be treated more often.

Keywords: setmelanotide, obesity, hyperphagia, leptin, MC4R.

© Farm Pol, 2021, 77(6): 349–359

Wprowadzenie

Otyłość osiągnęła obecnie status pandemii, czyli epidemii o szczególnie dużych rozmiarach, na dużym obszarze, obejmującej kraje, a nawet kontynenty [1]. Ponad 1,5 miliarda dorosłych i dzieci zostało sklasyfikowanych jako otyłe [2, 3]. Jest to przewlekła, złożona choroba, charakteryzująca się nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej, która zmienia anatomię i fizjologię, powodując niekorzystne metaboliczne, biomechaniczne i psychospołeczne konsekwencje zdrowotne. Otyłość jest stanem spowodowanym wieloma czynnikami, m.in.: genetycznymi, epigenetycznymi, biologicznymi, hormonalnymi, mikrobiologicznymi, behawioralnymi, społeczno-kulturowymi i środowiskowymi, które zaburzają równowagę między spożyciem kalorii a wydatkowaniem energii [4–9]. Czynniki środowiskowe w niektórych przypadkach są głównymi przyczynami rozwoju otyłości, tak jak u japońskich zapaśników sumo, u których otyłość jest spowodowana głównie dietą wysokotłuszczową [10]. Otyłość nie była uznawana przez środowisko naukowe za chorobę aż do 1985 r. Dopiero w 2013 r. środowisko medyczne zakwalifikowało ją jako chorobę przewlekłą [8]. W 2017 r. Światowa Federacja Otyłości (WOF) uznała otyłość za przewlekłą, nawracający proces chorobowy [11].

BMI (wskaźnik masy ciała) jest tradycyjnie stosowany w klasyfikacji otyłości. Dla dorosłych w wieku 19 lat i starszych zakres BMI 18,5–24,9 kg/m² jest klasyfikowany jako optimum, 25–29,9 kg/m² jako nadwaga, a co najmniej 30 kg/m² jako otyłość. W przypadku dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 19 lat w klasyfikacji otyłości stosuje się percentyl BMI. Percentyl BMI jest obliczany przez porównanie indywidualnego BMI z BMI innych osób tej samej płci i wieku; od 5 do 84 percentyla jest klasyfikowany jako optimum, od 85 do 94 – jako nadwaga, a na poziomie 95. percentyla lub powyżej – jako otyłość. Co więcej, uważa się, że osoby z BMI na poziomie minimum 99. percentyla oraz powyżej 120% 95. percentyla mają poważną otyłość [5].

Jak znaczna jest skala tej choroby pokazują dane z 2018 r.: 42% dorosłych Amerykanów miało BMI powyżej 30 kg/m², a 9,2% – powyżej 40 kg/m². W tym samym roku populacja USA liczyła 253 miliony dorosłych, co oznacza, że ponad 106 milionów z nich miało otyłość [12]. Ponadto, dzieci i młodzież w USA również wykazały znaczny wzrost częstości występowania otyłości z 13,9% w latach 1999–2000 do 18,5% w latach 2015–2016 [5]. Otyłość rośnie w alarmującym tempie na całym świecie, zwłaszcza w regionie Półwyspu Arabskiego [13]. Na podstawie obecnych tendencji i prognoz szacuje się, że do 2050 r. wzrost częstości

występowania otyłości wyniesie 60% u dorosłych mężczyzn, 40% u dorosłych kobiet i 25% u dzieci [2].

Otyłość została powiązana z 4 z 10 głównych przyczyn zgonów w USA, tj. chorobami serca, nowotworami, incydentami naczyniowo-mózgowymi i cukrzycą typu 2 [3, 5]. Częstość występowania otyłości wśród dorosłych w USA jest około 5 razy większa niż w przypadku cukrzycy typu II. Około 8% populacji USA ma cukrzycę typu II, a około 90% tych pacjentów ma nadwagę lub otyłość [14]. Szacuje się, że otyłość odpowiada za utratę 0,8–13,7 lat życia w zależności od ciężkości i wieku wystąpienia otyłości [3].

Powszechnie przyjmuje się, że wzrost rozpowszechnienia nadwagi i otyłości nastąpił w wyniku przyjęcia stylu życia związanego ze współczesnymi społeczeństwami, charakteryzującego się zwiększoną urbanizacją, łatwiejszą dostępnością taniej, wysokokalorycznej żywności i siedzącym trybem życia. Takie czynniki środowiskowe wydają się działać ze szczególną intensywnością u osób podatnych genetycznie, prowadząc do nadmiernego przybierania na wadze [4, 15, 16]. Diety hiperkaloryczne, zawierające nasycone kwasy tłuszczowe, wywołują insulino- i leptynooporność, obniżenie poziomu hormonu α -MSH – liganda receptora melanokortyny 4 (MC4R), stres siateczki śródplazmatycznej i stan zapalny [2, 17].

Przypuszcza się, że prawie 80 zespołów otyłości ma pierwotną przyczynę genetyczną [4]. Opisano zarówno mutacje autosomalne dominujące, jak i recesywne [18]. Układ leptyna-melanokortyna odgrywa kluczową rolę w zachowaniach żywieniowych, homeostazie energetycznej i metabolizmie [4, 19]. Mutacje w obrębie genu kodującego białko MC4R stanowią najczęstszą przyczynę otyłości monogenowej/oligogennej u ludzi, z częstością występowania około 5% u pacjentów z otyłością, przy czym oszacowanie to w dużym stopniu zależy od pochodzenia etnicznego [4, 20–24]. Wcześniejsze badania wykazały, że aktywność MC4R jest kluczowym modulatorem przyjmowania pokarmu; stymulowanie MC4R wywoływało uczucie sytości, podczas gdy blokowanie MC4R zwiększało łaknienie [13, 25, 26]. Co więcej, niedawne badanie oparte na danych od 0,5 miliona osób z brytyjskiego Biobanku wykazało, że warianty MC4R z mutacjami wzmocnienia funkcji były związane z ochroną przed otyłością [13, 27].

Obecne metody leczenia otyłości są ograniczone i niewystarczająco wykorzystywane, ponieważ tylko ok. 1–2% dorosłych z otyłością przepisuje się środki farmakologiczne przeciw otyłości [5]. Biorąc pod uwagę znaczącą rolę MC4R w patofizjologii otyłości, jako strategię leczenia pacjentów z nadmierną masą ciała zaproponowano zastosowanie

agonistów MC4R, takich jak setmelanotyd, który zmniejsza uczucie głodu i masę ciała [4].

Setmelanotyd

Setmelanotyd (N-acetylo-L-arginylo-L-cysteinyl-D-alanylo-L-histydyl-D-fenylalanylo-L-arginylo-L-tryptofil-L-cysteinamid (2-8)-disiarczek, dawniej RM-493, BIM-22493 lub IRC-022493) jest syntetycznym, cyklicznym, 8-aminokwasowym peptydem, silnym i selektywnym agonistą MC4R drugiej generacji o wzorze cząsteczkowym C₄₉H₆₈N₁₈O₉S₂ i masie molowej 1117,3 g/mol. Jest analogiem naturalnie występującego hormonu stymulującego alfa-melanocyty (α -MSH) stosowanym w leczeniu otyłości [12, 28–31].

Setmelanotyd to jedyna potencjalna farmakoterapia otyłości, która jest testowana zarówno u dorosłych, jak i dzieci (od urodzenia do 17 r.ż.) [14]. W 2017 r. setmelanotyd wszedł do badań klinicznych III fazy u pacjentów z otyłością z mutacjami w obrębie genu kodującego białko MC4R [28, 32]. Te badania osiągnęły swoje główne punkty końcowe, pozycjonując setmelanotyd do wprowadzenia jako lek na rynek w 2020 r. Wśród uczestników, którzy osiągnęli próg utraty wagi po 12 tygodniach, średnia redukcja masy ciała w trakcie badania wynosiła 25,4% [2]. Setmelanotyd został dopuszczony do użytku medycznego w Stanach Zjednoczonych w listopadzie 2020 r. [33]. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA) 20 maja 2021 r. wydał pozytywną opinię rekomendującą przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu setmelanotydu, przeznaczonego do leczenia otyłości i kontroli głodu związanych z niedoborami genetycznymi szlaku receptora melanokortyny 4 (MC4R). Lek ten został oznaczony jako lek sierocy [34].

Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ATC)

Setmelanotyd (kod ATC: A08AA12) został zaklasyfikowany do podgrupy farmakologicznej A08A (leki przeciw otyłości z wyłączeniem preparatów dietetycznych) w zakresie anatomicznej grupy głównej A, którą stanowią leki dot. przewodu pokarmowego i metabolizmu. W obrębie podgrupy farmakologicznej A08A znajduje się wiele substancji leczniczych, które zostały podzielone ze względu na mechanizm działania.

Wyróżnia się 3 podgrupy:

- A08AA – leki przeciw otyłości działające ośrodkowo;
- A08AB – leki przeciw otyłości działające obwodowo;
- A08AX – inne leki przeciw otyłości.

Rycina 1. Struktura setmelanotydu.

Figure 1. Structure of setmelanotide.

Setmelanotyd należy do podgrupy A08AA, gdzie oprócz niego znajdują się: fentermina, fenfluramina, amfepramon, deksfenfluramina, mazindol, etylamfetamina, katyna, klobenzoreks, mefenoreks, sibutramina, lorkaseryna, efedryna w połączeniach, bupropion i naltrekson [34, 35].

Inni agoniści MC4R

Wśród innych, ważniejszych agonistów MC4R można wymienić grupę nieselektywnych i selektywnych przedstawicieli.

Przedstawiciele nieselektywni:

- α -MSH (hormon stymulujący α -melanocyty) – endogenne hormone peptydowe i neuropeptyd z rodziny melanokortyn, o sekwencji aminokwasowej Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂. Jest to najważniejszy z hormonów stymulujących melanocyty (MSH) (znanych również jako melanotropiny). Stymuluje melanogenezę, czyli proces, który u ssaków jest odpowiedzialny za pigmentację, głównie włosów i skóry. Odgrywa również rolę w zachowaniu żywieniowym, homeostazie energetycznej, aktywności seksualnej oraz chroni przed niedokrwieniem [36]. Jest agonistą receptorów MC1, MC3, MC4 oraz MC5. Aktywacja MC1R ma wpływ na pigmentację, podczas gdy regulacja apetytu, metabolizmu i zachowań seksualnych odbywa się za

pośrednictwem MC3R oraz MC4R. Hormon stymulujący α -melanocyty powstaje jako produkt proteolitycznego rozkładu hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) [37];

- β -MSH (hormon stymulujący β -melanocyty) – endogenne hormone peptydowe, neuropeptyd z rodziny melanokortyn powstający w wyniku proteolizy proopiomelanokortyny (POMC). Jest agonistą MC1R, MC3R, MC4R i MC5R [38];
- γ -MSH (hormon stymulujący γ -melanocyty) – endogenne hormone peptydowe, neuropeptyd, melanokortyna powstająca w wyniku proteolizy POMC. Jest agonistą MC1R, MC3R, MC4R i MC5R [38]. Występuje w trzech formach, γ 1-MSH, γ 2-MSH i γ 3-MSH [39];
- ACTH (hormon adrenokortykotropowy, adrenokortykotropina, kortykotropina) – polipeptydowy hormone tropowy, wytwarzany i wydzielany przez przedni płat przysadki mózgowej [40]. Stosuje się go również jako lek i środek diagnostyczny. ACTH to ważny składnik osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, często wytwarzany w odpowiedzi na stres biologiczny (wraz z prekursorem hormonu uwalniającego kortykotropinę z podwzgórze). Jego główne efekty działania to zwiększona produkcja i uwalnianie kortyzolu przez korę nadnerczy. ACTH jest również związany z rytmem dobowym [41];
- afamelanotyd – syntetyczny peptyd będący analogiem hormonu stymulującego α -melanocyty. Lek stosowany w celu uniknięcia uszkodzenia skóry pod wpływem promieni słonecznych u osób z protoporfirią erythropoetyczną w Unii Europejskiej od stycznia 2015 r., a w Stanach Zjednoczonych od października 2019 r. Podawany w postaci implantu podskórnego [42];
- bremelanotyd – peptyd będący nieselektywnym agonistą receptorów melanokortyny MC1, MC3, MC4, MC5 [43, 44]. Jest to lek stosowany w leczeniu niskiego popędu seksualnego u kobiet [45]. W szczególności stosuje się go w przypadku niskiego pożądania seksualnego, które występuje przed menopauzą i nie jest spowodowane problemami medycznymi, psychiatrycznymi lub problemami w związku [45–47]. Podaje się go we wstrzyknięciu tuż pod skórę uda lub brzucha [45, 47]. Może powodować przejściowy wzrost ciśnienia krwi [47]. Bremelanotyd został zatwierdzony do użytku medycznego w Stanach Zjednoczonych w 2019 r. [45]. Przedstawiciele selektywni to:
- THIQ – lek stosowany w badaniach naukowych, który jest pierwszym zsyntetyzowanym, niepeptydowym, selektywnym agonistą MC4R [48, 49]. W badaniach na zwierzętach THIQ stymulował aktywność seksualną u szczurów, ale miał niewielki wpływ na apetyt lub stan zapalny [50,

51]. Potwierdza to możliwe zastosowanie selektywnych agonistów MC4R do leczenia dysfunkcji seksualnych u ludzi [52]. THIQ ma słabą biodostępność po podaniu doustnym i krótki czas działania, dlatego konieczne będzie opracowanie ulepszonych analogów [44].

Mechanizm działania setmelanotydu

Setmelanotyd wiąże się z wysokim powinowactwem do ludzkiego 332-aminokwasowego MC4R, co skutkuje wydajną aktywacją MC4R. Przywraca aktywność szlaku receptora MC4, zmniejsza głód i promuje utratę wagi [12, 28–31]. Wykazano, że ta cząsteczka aktywuje MC4R z 20-krotnie większą siłą niż endogenne agonista [30, 32, 53]. Choć dane dotyczące powinowactwa i aktywności receptorów *in vitro* pokazują, że setmelanotyd wykazuje również aktywność agonistyczną względem MC1R, MC3R i MC5R, znacznie wyższe stężenia (co najmniej 20-krotnie) setmelanotydu są potrzebne do aktywacji innych receptorów melanokortyny niż w przypadku MC4R [12, 28].

Setmelanotyd działa jako substytut hormonu stymulującego melanocyty dla neuronów z ekspresją MC4R, przełamując w ten sposób oporność na leptynę. Unikalny mechanizm działania setmelanotydu może przewyższyć wiele skutków niedoborów genetycznych, które występują u niektórych osób z rzadkimi, genetycznymi formami otyłości [54, 55].

W porównaniu z wcześniej opracowanymi i przetestowanymi agonistami MC4R, setmelanotyd ma wyjątkową zdolność aktywacji sygnalizacji jądrowego czynnika aktywowanych komórek T (NFAT) i przywracania funkcji tego szlaku sygnalizacyjnego dla wybranych wariantów MC4R [56].

Genetyczne podłoże niektórych form otyłości

Wraz z rozwojem sekwencjonowania genetycznego wyjaśniono związki przyczynowe między licznymi genami a otyłością [57]. Warianty genetyczne są zaangażowane w 5–30% ciężkiej otyłości o wczesnym początku, w zależności od badanych populacji [10, 58–60]. Badania bliźniąt i rodzin wykazały, że BMI jest silnie uzależnione od czynników genetycznych (40–75%) [57, 61, 62]. Istnieją dowody na to, że wzorce metylacji w kluczowych genach w neuroregulacji łaknienia są zmienione u osób z otyłością. Co ciekawe, ta zmieniona metylacja jest widoczna w plemnikach, co może mieć wpływ na dziedziczność ekspresji genów na przestrzeni pokoleń [18, 63]. Podczas gdy wielogenowe formy otyłości pospolitej mogą wyjaśniać do 40% dziedziczności fenotypów klinicznych

otyłości, otyłość monogenowa wiąże się przyczynowo z wczesnymi postaciami otyłości ciężkiej. Ta tak zwana „otyłość genetyczna” wynika głównie ze zmiany funkcji krytycznych populacji neuronów podwzgórza, centralnego obszaru mózgu regulującego homeostazę energii i wagi. Historycznie, główne formy otyłości genetycznej zostały sklasyfikowane jako: (1) otyłość monogenowa niesyndromiczna, która obejmuje pacjentów z wariantami genów zaangażowanych w szlak leptyna/melanokortyna, oraz (2) otyłość syndromiczna, która obejmuje pacjentów z zaburzeniami neurorozwojowymi lub wadami rozwojowymi, takimi jak widać w zespołach Pradera-Williego (PWS) i Bardeta-Biedla (BBS), które są najczęściej obserwowanymi formami [10, 16]. O ile monogenowa otyłość syndromiczna jest często związana z nieprawidłowościami neurorozwojowymi (niepełnosprawność intelektualna, niestabilność emocjonalna, problemy behawioralne, a nawet cechy autystyczne) cechami dysmorficznymi i nieprawidłowościami narządowymi, to otyłość niesyndromiczna monogenowa zazwyczaj charakteryzuje się intensywną hiperfagią, otyłością o wczesnym początku (przed ukończeniem 5 roku życia), a w niektórych przypadkach nieprawidłowościami endokrynologicznymi (hipogonadyzm, niedobór hormonu wzrostu, niedoczynność tarczycy, niewydolność kortykotropowa). Powszechny fenotyp monogenowej otyłości niesyndromicznej ma duży wpływ na zachorowalność i śmiertelność pacjentów. Odkrycie tych form otyłości miało nie tylko zasadnicze znaczenie dla identyfikacji kluczowych mechanizmów związanych z kontrolą przyjmowania pokarmu, ale także doprowadziło do odkrycia nowych leków, na przykład setmelanotydu [10, 57, 62].

Wspomniany szlak leptyna/melanokortyna pokrótce prezentuje się następująco: leptyna (LEP), która jest wydzielana przez adipocyty w tkance tłuszczowej, wiąże się z receptorem leptyny (LEPR) na neuronach podwzgórza, w których dochodzi do ekspresji proopiomelanokortyny (POMC) [64–66]. Leptyna, 167-aminokwasowy hormon peptydowy, występuje w osoczu w stężeniach zależnych od płci (wyższe u kobiet) i mniej więcej proporcjonalnych do tkanki tłuszczowej, z wyższymi wartościami w krążeniu u osób z otyłością wieloczynnikową w porównaniu z osobami o prawidłowej wadze [4, 67, 68]. Stężenia leptyny w osoczu różnią się również w zależności od rytmu dobowego, są wyższe w nocy i wczesnym rankiem w porównaniu z popołudniem [4, 69]. Niedobór leptyny jest rzadkim zaburzeniem autosomalnym recesywnym, obserwowanym głównie u spokrewnionych rodzin pochodzenia południowoazjatyckiego, arabskiego i europejskiego [57]. Całkowity niedobór leptyny powoduje intensywną hiperfagię

i ciężką otyłość o wczesnym początku [57, 70]. Ponadto dzieci z niedoborem leptyny mają upośledzoną liczbę i funkcję limfocytów T oraz zwiększone ryzyko zgonu z powodu chorób zakaźnych [57, 71]. Początek dojrzewania jest często opóźniony z powodu dysfunkcji osi podwzgórzowo-przysadkowej, która jest odpowiedzialna za regulację cykli hormonu folikulotropowego (FSH) i hormonu luteinizującego (LH) [57]. Osoby z całkowitym niedoborem leptyny mają również niskie ciśnienie krwi, mimo że są poważnie otyłe [57, 72].

Po posiłku leptyna stymuluje produkcję POMC, która jest przetwarzana przez konwertazę proproteinową subtylizyna/keksyna typu 1 (PCSK1) w peptydy melanokortyny (hormon α -melanocytostymulujący [α -MSH] i β -MSH), które wiążą i aktywują MC4R, tym samym zmniejszając spożycie pokarmu [4, 64, 73]. Białko prekursorowe POMC jest również źródłem kortykotropiny (ACTH) i β -endorfiny [28, 74].

W modelach gryzoni, a także u ludzi wykazano, że zmiany genetyczne w układzie leptyna/melanokortyna, prowadzące do ciężkiej i wczesnej otyłości z powodu hiperfagii, obejmują m.in. mutacje w LEP, LEPR, PCSK1, MC4R lub POMC [4, 12, 64, 73, 75]. Pacjenci z tymi niedoborami stale odczuwają głód i stają się poważnie otyli we wczesnym okresie życia – często zaczynając od niemowlęctwa. Dotychczas na całym świecie zgłoszono mniej niż 50 pacjentów z niedoborem POMC, 90 z niedoborem LEPR i 50 z niedoborem PCSK1 [76]. U ludzi mutacje utraty funkcji w genach zaangażowanych w podwzgórzową sieć melanokortyny, takich jak POMC, LEPR lub MC4R, powodują pewne formy otyłości monogenowej, które są bardziej rozpowszechnione w określonych populacjach, takich jak Indian Pima [3, 9, 73, 77, 78]. Z kolei na francuskiej wyspie Reunion, regionie o wysokiej częstości występowania otyłości, oszacowano, że częstość homozygotycznych wariantów LEPR sięga 4% osób z ciężką otyłością [10, 58]. Osoby z mutacjami LEP lub LEPR wykazują ciężką otyłość o wczesnym początku, a także kilka dodatkowych cech, takich jak zmieniona funkcja immunologiczna, hipogonadyzm i niedoczynność tarczycy [58, 61, 79–82]. Niedobór LEPR, spowodowany mutacjami utraty funkcji w genie LEPR, jest kolejną autosomalną recesywną postacią otyłości monogenowej, najczęściej obserwowaną u pokrewnych rodzin pochodzenia południowoazjatyckiego, arabskiego, afrykańskiego i europejskiego [57, 62]. Ta forma wrodzonej oporności na leptynę powoduje hiperfagię i skrajnie wczesną otyłość, a także obniżoną funkcję odpornościową, hipogonadyzm hipogonadotropowy, podwzgórzową niedoczynność tarczycy, niskie ciśnienie krwi, zwiększoną gęstość mineralną kości, zmniejszone wydzielanie

hormonu wzrostu (GH) i obniżony wzrost [57, 79, 80, 83]. Mutacje w LEPR stwierdza się nawet u 10% poważnie otyłych dzieci ze spokrewnionych, pakistańskich rodzin, co czyni je jedną z bardziej rozpowszechnionych form otyłości monogenowej [57, 84].

Niedobór POMC jest rzadkim schorzeniem autosomalnym recesywnym, w którym POMC nie ulega translacji lub produkty proteolizy POMC (tj. ACTH, α -MSH i β -MSH) powstają nieprawidłowo [57, 85, 86]. Co ciekawe, delecja 14 par zasad w POMC z częstością 12% u psów rasy Labrador Retriever przyczynia się do ich dobrze znanej wyższej motywacji do jedzenia i predyspozycji do otyłości w porównaniu z innymi rasami [57, 87].

Gen MC4R koduje receptor sprzężony z białkiem G z siedmioma domenami transbłonowymi, bezpośrednio zaangażowanymi w regulację homeostazy energetycznej poprzez wiązanie endogennych ligandów – melanokortyn, głównie α -MSH i białek Agouti (AgRP) [4, 88]. Badania na zwierzętach wykazały, że MC4R reguluje również ciśnienie krwi, lipolizę i wydzielanie insuliny [4, 89]. Mutacje w obrębie genu kodującego białko MC4R mogą zmniejszać powinowactwo receptora do endogennego agonisty, zmniejszać poziomy ekspresji powierzchniowej receptora lub skutkować upośledzoną transdukcją sygnału [32]. Niezdolność α -MSH do wiązania się w zmienionym miejscu MC4R skutkuje nieskuteczną sygnalizacją sytości i predyspozycją do otyłości. Tymczasem AgRP nadal wykazuje aktywność odwrotnego agonisty receptora, powodując ciągły głód [18, 30]. Pacjenci z otyłością związaną z wariantami MC4R mają powszechniejszy fenotyp otyłości, zwykle bez anomalii endokrynnych [10, 90].

Z kolei osoby z PWS wymagają absolutnej kontroli poprzez indywidualny nadzór, aby zapobiec zadławieniu i napadom objadania się, które mogą prowadzić do pęknięcia żołądka, martwicy żołądka i śmierci. Powszechne jest gromadzenie żywności, jedzenie niejadalnych artykułów spożywczych i kradzież żywności lub pieniędzy na zakup żywności. Magel2 jest jednym z kilku genów typowo inaktywowanych w PWS. Stwierdzono, że myszy z niedoborem Magel2 mają funkcjonalnie wadliwe neurony POMC i reagują na leczenie farmakologiczne agonistą MC4R, który omija tę wadę. Pacjenci z PWS mogą również reagować na terapeutyczną aktywację MC4R, co uzasadnia leczenie otyłości setmelanotydem w PWS. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu pilotażowym fazy 2 dotyczącym setmelanotydu (NCT02311673) pacjenci z PWS (w wieku 16–65 lat) leczeni najwyższą dawką i przez najdłuższy okres doświadczali znaczącej klinicznie utraty masy ciała. Setmelanotyd może

mieć potencjał w zmniejszaniu hiperfagii związanej z PWS [28, 30, 53].

Zastosowanie setmelanotydu w lecnictwie

EMA wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej (UE) setmelanotydu wspomagającego odchudzanie i leczenie pacjentów od 6 r.ż. z otyłością spowodowaną następującymi rzadkimi chorobami genetycznymi: niedoborem POMC – w tym niedoborem PCSK1 – i niedoborem LEPR u dorosłych i dzieci. Warunki te muszą zostać potwierdzone badaniami genetycznymi, zanim pacjent będzie mógł rozpocząć leczenie setmelanotydem [76].

Setmelanotyd powoduje również znaczną i trwałą utratę masy ciała oraz zmniejsza poziom głodu u pacjentów z mutacjami powodującymi utratę funkcji w genie LEPR, co stanowi ważny krok w kierunku medycyny precyzyjnej u pacjentów z kilkoma rodzajami otyłości genetycznej [4, 56]. U ludzi leczenie setmelanotydem spowodowało znaczny wzrost spoczynkowego wydatku energetycznego i preferencyjny wzrost utleniania tłuszczów [10, 31, 91–93]. Hiperfagia i otyłość u pacjentów z niedoborem POMC pozostawały bez terapii aż do zastosowania agonisty MC4R, setmelanotydu. Leczenie setmelanotydem spowodowało radykalne zmniejszenie masy ciała u dwóch pacjentów w otwartym badaniu z bardzo rzadkimi mutacjami w genie POMC, w połączeniu ze znacznym zmniejszeniem głodu [4, 56, 91, 94, 95]. Po 12 tygodniach leczenia, jeden uczestnik uzyskał redukcję masy ciała o 20,5 kg, podczas gdy u drugiego uczestnika po 42 tygodniach leczenia odnotowano zmniejszenie masy ciała o 51,0 kg [56]. W dalszej analizie, obydwaj pacjenci wykazywali ciągłą utratę masy ciała podczas leczenia setmelanotydem, prowadzącą do redukcji masy ciała o kolejne 65,3 kg po 133 tygodniach u pierwszego pacjenta i 34,5 kg po 100 tygodniach u drugiego pacjenta z niedoborem POMC [56, 91]. Osoby z niedoborem POMC są obecnie leczone setmelanotydem przez ponad 2 lata, co skutkuje głęboką redukcją hiperfagii i masy ciała, bez oznak poważnych działań niepożądanych [56]. Clément i wsp. wykazali, że w przypadku dziesięciu uczestników badania z niedoborem POMC lub PCSK1, ośmiu osiągnęło utratę masy ciała o 10% lub więcej w ciągu około roku od momentu włączenia leczenia setmelanotydem, a średnia procentowa redukcja masy ciała wszystkich uczestników, wyniosła 25,6%. Efekt ten jest znakomity i mieści się w zakresie wyników chirurgii bariatrycznej. Co więcej, należy to interpretować w kontekście, że średnia utrata masy ciała dla obecnie dostępnych na rynku leków przeciw otyłości wynosi 5–7% [12, 64].

Setmelanotyd może być również skuteczny w przywracaniu aktywności niektórych, zmutowanych, heterozygotycznych MC4R [18, 30]. Setmelanotyd zmniejszał masę ciała u osób otyłych z niedoborem MC4R średnio o 0,6 kg/tydzień przez 4 tygodnie [3, 30].

Setmelanotyd był również badany u siedmiu pacjentów z BBS i wiązał się ze znacznym zmniejszeniem masy ciała po 3 miesiącach leczenia. Ponadto, przyczynił się do zmniejszenia głodu i średniej utraty masy ciała po roku na poziomie -16,3% [12, 54, 64]. Skuteczność setmelanotydu w tym zespole oraz wyniki badań z modeli gryzoni sugerują, że otyłość związana z BBS może być również pośredniczona przez nieprawidłową sygnalizację MC4R [54, 96–99].

Krótkotrwałe podskórne podanie (ponad 72 h) setmelanotydu pacjentom ze zwykłą otyłością wieloczynnikową prowadziło do zwiększonego wydatku energetycznego o 6,4% oraz niewielkiego zmniejszenia masy ciała (kg na tydzień przez 4 tygodnie) [3, 4, 9, 31, 73, 92, 100].

Setmelanotyd stanowi również eksperymentalną terapię do leczenia zaburzeń metabolicznych w lipodystrofii [4].

Trwają prace nad rekrutacją pacjentów z innymi genetycznymi zespołami otyłości, np. zespołem Smith–Magenis i zespołem Alströma, do leczenia setmelanotydem (NCT03013543 i NCT03746522). Liczbę osób w USA, u których spodziewa się wykrycie mutacji genetycznych w szlaku melankortyny, jeśli zostaną szeroko zbadane, szacuje się na 12 800, co stanowi niewielki odsetek populacji z otyłością [12, 73].

Podczas ciąży

Aktualnie brakuje danych dotyczących stosowania setmelanotydu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego, szkodliwego wpływu na reprodukcję. Podanie setmelanotydu ciężarnym samicom królika powodowało jednak zmniejszenie przyjmowania pokarmu przez matkę, co miało wpływ na zarodek i płód.

Nie należy rozpoczynać leczenia setmelanotydem podczas ciąży lub prób zajścia w ciążę, gdyż spadek masy ciała w trakcie ciąży może powodować uszkodzenie płodu.

Jeżeli pacjentka przyjmująca setmelanotyd osiągnęła stabilną masę ciała i zaszła w ciążę, należy rozważyć utrzymanie leczenia setmelanotydem, ponieważ w danych nieklinicznych nie występują żadne dowody na działanie teratogenne. Jeżeli pacjentka, której masa ciała wciąż maleje, zaszła w ciążę, należy albo przerwać leczenie setmelanotydem, albo zmniejszyć dawkę produktu,

kontrolując jednocześnie zalecany w ciąży przyrost masy ciała. Lekarz prowadzący powinien u pacjentek przyjmujących setmelanotyd dokładnie monitorować masę ciała w czasie ciąży [101].

Droga podania i dawkowanie

Setmelanotyd podaje się raz dziennie we wstrzyknięciach podskórnych u dorosłych oraz dzieci w wieku 6 lat i powyżej [5, 34].

W trakcie badań III fazy, setmelanotyd wstrzykiwano podskórnie raz dziennie w dawce początkowej 1,0 mg dla dorosłych (w wieku 18 lat lub starszych) i 0,5 mg dla dzieci (w wieku poniżej 18 lat). Dawki zwiększano co 2 tygodnie o 0,5 mg, aż do osiągnięcia zindywidualizowanej dawki terapeutycznej, zdefiniowanej jako utrata masy ciała o ok. 2–3 kg/tydzień u dorosłych lub ok. 1–2 kg/tydzień u dzieci, maksymalnie dawka 3,0 mg (w oparciu o obserwowaną utratę masy ciała w badaniu II fazy). Czas trwania fazy dostosowywania dawki wahał się od 2 tygodni do 12 tygodni, przy czym ostatnie 2 tygodnie dotyczyły dawki terapeutycznej [55, 64]. Podskórne podanie leku w dawce 1 mg nasiliło metabolizm i wzmogło utlenianie tłuszczów [31, 102]. Co więcej, istniała wyraźna zależność dawka–odpowiedź w odniesieniu zarówno do głodu, jak i utraty masy ciała podczas zwiększania dawki [55].

Lek jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań o stężeniu 10 mg/ml [34].

Możliwe działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi setmelanotydu były: przebarwienia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nudności i ból głowy [10, 12, 55, 64]. Hiperpigmentacja, wskazująca na aktywację MC1R, może sprawić, że lek będzie niepożądany z perspektywy pacjenta [12]. Co ważne, setmelanotyd nie zwiększał częstości akcji serca ani ciśnienia krwi, w przeciwieństwie do innych, testowanych wcześniej, agonistów MC4R [9, 12, 30, 31, 55, 56, 64, 91–93, 100, 102, 103]. Wyniki badań wskazują na brak nasilenia depresji związanej z leczeniem setmelanotydem [10, 12, 64].

Działania niepożądane zgłaszane po wielokrotnym podaniu setmelanotydu niezależnie od dawki obejmowały: przebarwienie skóry (opalanie) (56,4%), ból głowy (33,3%), zmiany skórne (17,9%), nudności (15,4%), erekcję prącia (12,8%), ból w miejscu wstrzyknięcia (12,8%) i biegunkę (10,3%) [30]. Zgłaszane działania niepożądane obejmowały również: suchotę w ustach, wymioty, stwardnienie skóry zlokalizowane w miejscach wstrzyknięcia i ciemnienie znamion skórnych oraz włosów [5, 55]. Pomimo tych skutków ubocznych,

setmelanotydy wykazał potencjał w leczeniu genetycznych zaburzeń otyłości także u dzieci i młodzieży [5]. Żadne działania niepożądane związane z leczeniem nie doprowadziły do odstawienia leku lub zgonu [54, 55, 64]. Do chwili obecnej nie zaobserwowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z setmelanotydem [10, 91]. Przy tych obiecujących wynikach należy monitorować średnio- i długoterminowe skutki uboczne, zwłaszcza oceniając konsekwencje przewlekłej stymulacji melanocytów setmelanotydem [10].

Interakcje z lekami

Stwierdzono, że połączenie setmelanotydu i liraglutynu ma działanie addytywne w porównaniu z podawaniem obu tych środków w monoterapii u myszy z otyłością wywołaną dietą (DIO). Działanie anorektyczne obu środków, wraz ze zdolnością setmelanotydu do zwiększania wydatkowania energii, skutkowało zmniejszeniem masy ciała oraz metabolizmu cholesterolu, przewyższając to, co osiągnięto za pomocą odpowiednich monoterapii. Zabieg ten zwiększył również wrażliwość tkanek na insulinę. Co ciekawe, stwierdzono, że wspólne podawanie agonistów receptorów MC4R i GLP-1R wzmacnia ekspresję każdego receptora, co może częściowo wyjaśniać mechanizm takiej addytywności [28, 55, 100, 102, 104, 105].

Podsumowanie

W ostatnich dziesięcioleciach częstość występowania otyłości wzrastała we wszystkich grupach wiekowych, a zwłaszcza wśród dzieci i nastolatków. Otyłość może prowadzić do wielu chorób współistniejących, takich jak cukrzyca typu 2, nadciśnienie i choroby układu krążenia. Lata badań rzuciły światło na obszary mózgu, ścieżki i cząsteczki odpowiedzialne za regulację bilansu energetycznego i kontrolowanie odżywiania oraz doprowadziły do postępu w leczeniu otyłości. Podczas gdy modyfikacje stylu życia i terapia behawioralna są filarami kontroli masy ciała, dodanie środków przeciw otyłości do schematu leczenia może zwiększyć ich wpływ na redukcję masy ciała. Genetyczne formy otyłości są ważne do diagnozowania ze względu na konieczność jak najszybszego ustalenia szczegółowego planu leczenia. W większości przypadków postępowanie kliniczne u pacjentów z genetyczną otyłością jest złożone i wymaga kompleksowych, specjalistycznych oraz wielodyscyplinarnych działań, które należy wdrożyć u pacjentów od wczesnego dzieciństwa.

Podsumowując, profil skuteczności i bezpieczeństwa setmelanotydu, będącego agonistą MC4R, potwierdza jego potencjalne, długoterminowe

stosowanie w leczeniu wczesnej, ciężkiej otyłości i hiperfagii spowodowanej niedoborem POMC lub LEPR. Wykazano, że lek ten zmniejsza masę ciała i głód u osób z nieprawidłowymi zachowaniami żywieniowymi w różnych formach otyłości monogenowej. Dalsza ocena setmelanotydu jest uzasadniona w innych zaburzeniach wynikających z wariantów ośrodkowego szlaku melanokortynowego, które powodują upośledzoną aktywację MC4R, przyczyniającego się do kontroli łaknienia w neuronach podwzgórza. O patofizjologicznym znaczeniu układu leptyna/melanokortyna w zdrowiu człowieka świadczy fakt, że wśród rzadkich zespołów genetycznych, wykazujących ciężką otyłość, większość zidentyfikowanych przypadków jest związana z zaburzeniem genów należących do tych szlaków, co prowadzi do zwiększonego poboru energii. Genetyczne zaburzenia prowadzące do otyłości, w tym niedobór POMC, PCSK1 i LEPR, są ultrarazdkimi chorobami, które mogą być niedodiagnozowane z powodu braku świadomości o tych zaburzeniach wśród pracowników służby zdrowia oraz wielu cech klinicznych, które mogą pokrywać się z innymi formami otyłości, a także rzadko przeprowadzanych badań genetycznych, branych pod uwagę przy ustalaniu przyczyny otyłości. Setmelanotydy jest potencjalnie zdolny do całkowitego przywrócenia sygnalizacji w szlaku MC4R. Pojawiająca się terapia tym analogiem α -MSH może ominąć normalny szlak dostarczania leptyny w celu stymulowania MC4R i spowodować utratę masy ciała w przypadkach całkowitego niedoboru LEPR i POMC oraz częściowego niedoboru MC4R. Leczenie setmelanotydem może zmienić rokowanie dla tych rzadkich, poważnych postaci otyłości, dając nadzieję pacjentom z ciężką monogenową otyłością niesyndromiczną. Wkład setmelanotydu w leczenie otyłości i hiperfagii prawdopodobnie oznaczać będzie ponowne zainteresowanie się biologicznymi podstawami otyłości i wzrost badań genetycznych w celu zidentyfikowania podgrupy pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z tego leku. W niedalekiej przyszłości technologie sekwencjonowania nowej generacji (NGS) lub sekwencjonowanie całego egzomu mogą pomóc lekarzom w identyfikacji nowych anomalii molekularnych u pacjentów z ciężką otyłością o wczesnym początku w celu poprawy zarządzania opieką.

Piśmiennictwo

1. Roberts CA, Christiansen P, Halford JC. Pharmaceutical approaches to weight management: behavioural mechanisms of action. *Curr Opin Physiol* [Internet]. 2019; 12: 26–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.04.017>.
2. Gavini CK, Cook TM, Rademacher DJ, Mansuy-Aubert V. Hypothalamic C2-domain protein involved in MC4R trafficking and control of energy balance. *Metabolism* 2020;102:153990.

3. Pilitsi E, Farr OM, Polyzos SA, Perakakis N, Nolen-Doerr E, Papanthanasou AE, et al. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. *Metabolism* 2019; 92: 170–192.
4. Santos JL, Cortés VA. Eating behaviour in contrasting adiposity phenotypes: Monogenic obesity and congenital generalized lipodystrophy. *Obes Rev* [Internet]. 2021; 22(1): 1–15. Available from: <https://doi.org/10.1111/obr.13114>.
5. Woodard K, Louque L, Hsia DS. Medications for the treatment of obesity in adolescents. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 2020; 11: 1–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13679-018-0300-4>.
6. Jeepipalli SPK, Du B, Sabitaliyevich UY, Xu B. New insights into potential nutritional effects of dietary saponins in protecting against the development of obesity. *Food Chem* [Internet]. 2020; 318(October 2019): 126474. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126474>.
7. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(3): 223–236.
8. Coulter AA, Rebello CJ, Greenway FL. Centrally Acting Agents for Obesity: Past, Present, and Future. *Drugs* [Internet]. 2018; 78(11): 1113–32. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0946-y>.
9. Srivastava G, Apovian C. Future Pharmacotherapy for Obesity: New Anti-obesity Drugs on the Horizon. *Curr Obes Rep* [Internet]. 2018; 7(2): 147–161. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13679-018-0300-4>.
10. Clément K, Mosbah H, Poitou C. Rare genetic forms of obesity: From gene to therapy. *Physiol Behav* [Internet]. 2020; 227(July): 113134. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113134>.
11. Bessesen DH, Van Gaal LF. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(3): 237–248.
12. Ryan DH. Setmelanotide: what does it mean for clinical care of patients with obesity? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(12): 933–935.
13. Hammad MM, Abu-Farha M, Hebbat P, Cherian P, Al Khairi I, Melhem M, et al. MC4R Variant rs17782313 Associates With Increased Levels of DNAJC27, Ghrelin, and Visfatin and Correlates With Obesity and Hypertension in a Kuwaiti Cohort. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020; 11(July): 1–10. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00437>.
14. Li X, Bello NT. Anorectic state of obesity medications in the United States. Are leaner times ahead? *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2020; 21(2): 167–172. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1692815>.
15. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017; 3. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.34>.
16. Van Der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: Pathways to obesity. *Cell* [Internet]. 2015; 161(1): 119–132. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.008>.
17. Cooney KA, Molden BM, Kowalczyk NS, Russell S, Baldini G. Lipid stress inhibits endocytosis of melanocortin-4 receptor from modified clathrin-enriched sites and impairs receptor desensitization. *J Biol Chem* [Internet]. 2017; 292(43): 17731–17745. Available from: <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M117.785758>.
18. Gowda S, Seibert T, Uli N, Farrell R. Pediatric Obesity: Endocrinologic and Genetic Etiologies and Management. *Curr Cardiovasc Risk Rep* [Internet]. 2019; 13(12). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12170-019-0632-y>.
19. Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obes Facts* [Internet]. 2016; 9(3): 158–173. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113134>.
20. Trends in Molecular Medicine, 2019, 25(2), 136–148. doi: 10.1016/j.molmed.2018.12.002.
21. Santos JL, Amador P, Valladares M, Albala C, Martínez JA, Martí A. Obesity and eating behaviour in a three-generation Chilean family with carriers of the Thr150Ile mutation in the melanocortin-4 receptor gene. *J Physiol Biochem* [Internet]. 2008; 64(3): 205–210. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF03178843>.
22. Stutzmann F, Tan K, Vatin V, Dina C, Jouret B, Tichet J, et al. Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes* [Internet]. 2008; 57(9): 2511–2518. Available from: <https://doi.org/10.2337/db08-0153>.
23. Vollbach H, Brandt S, Lahr G, Denzer C, Von Schnurbein J, Debatin KM, et al. Prevalence and phenotypic characterization of MC4R variants in a large pediatric cohort [Internet]. Vol., *International Journal of Obesity. Nature Publishing Group*; 2017; 41:13–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2016.161>.
24. Rouskas K, Meyre D, Stutzmann F, Paletas K, Papazoglou D, Vatin V, et al. Loss-of-function mutations in MC4R are very rare in the Greek severely obese adult population. *Obesity* [Internet]. 2012; 20(11): 2278–2282. Available from: <https://doi.org/10.1038/oby.2012.77>.
25. Chaturvedi M, Shukla AK. Calcium as a biased cofactor. *Science* (80-) [Internet]. 2020; 368(6489): 369–370. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abb4393>.
26. Kouidhi S, Clerget-Froidevaux MS. Integrating thyroid hormone signaling in hypothalamic control of metabolism: Crosstalk between nuclear receptors. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018; 19(7): 1–20. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms19072017>.
27. Lotta LA, Mokrosinski J, Mendes de Oliveira E, Li C, Sharp SJ, Luan J, et al. Human Gain-of-Function MC4R Variants Show Signaling Bias and Protect against Obesity. *Cell* [Internet]. 2019; 177(3): 597–607.e9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.044>.
28. Tan Q, Orsso CE, Deehan EC, Triador L, Field CJ, Tun HM, et al. Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: A narrative review. *Obes Rev* [Internet]. 2020; 21(5). Available from: <https://doi.org/10.1111/obr.12992>.
29. Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G. Obesity management in Prader-Willi syndrome: Current perspectives. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* [Internet]. 2018; 11: 579–593. Available from: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S141352>.
30. Collet TH, Dubern B, Mokrosinski J, Connors H, Keogh JM, Mendes de Oliveira E, et al. Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency. *Mol Metab* [Internet]. 2017; 6(10): 1321–1329. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2017.06.015>.
31. Chen KY, Muniyappa R, Abel BS, Mullins KP, Staker P, Brychta RJ, et al. RM-493, a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist, increases resting energy expenditure in obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015; 100(4): 1639–1645. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4024>.
32. Falls BA, Zhang Y. Insights into the Allosteric Mechanism of Setmelanotide (RM-493) as a Potent and First-in-Class Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Agonist to Treat Rare Genetic Disorders of Obesity through an in Silico Approach. *ACS Chem Neurosci* [Internet]. 2019; 10(3): 1055–1065. Available from: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00346>.
33. “Drug Approval Package: Imcivree”. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 23 December 2020. Retrieved 18 January 2021.
34. “Imcivree: Pending EC decision”. European Medicines Agency. 21 May 2021. Retrieved 23 May 2021. Text was copied from this source which is © European Medicines Agency. Reproduction is authorized provided the source is acknowledged.
35. Ośrodek Referencyjny ds. Metodologii Statystyki Leków Światowej Organizacji Zdrowia (ang. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) w Norweskim Instytucie Zdrowia Publicznego (<http://www.whocc.no>).
36. Varga B, Gesztelyi R, Bombicz M, Haines D, Szabo AM, Kemeny-Beke A, et al. Protective effect of alpha-melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) on the recovery of ischemia/reperfusion (I/R)-induced retinal damage in a rat model. *J Mol Neurosci* [Internet]. 2013; 50(3): 558–570. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12031-013-9998-3>.
37. Schiöth HB, Mutulis F, Muceniece R, Prusis P, Wikberg JES. Discovery of novel melanocortin4 receptor selective MSH analogues. *Br J Pharmacol* [Internet]. 1998; 124(1): 75–82. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701804>.
38. Abba Kastin (26 January 2013). Handbook of Biologically Active Peptides. Academic Press. pp. 838–844. ISBN 978-0-12-385096-6.
39. Hans-Dieter Jakubke; Norbert Sewald (8 September 2008). Peptides from A to Z: A Concise Encyclopedia. John Wiley & Sons. pp. 216–. ISBN 978-3-527-62117-0.
40. Morton IK, Hall JM (December 6, 2012). Concise Dictionary of Pharmacological Agents: Properties and Synonyms. Springer Science & Business Media. pp. 84-. ISBN 978-94-011-4439-1.
41. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks [Internet]. Annual Review of Physiology. 2009; 72: 517–549. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135821>.
42. “New Drug Therapy Approvals 2019”. U.S. Food and Drug Administration. 31 December 2019. Retrieved 15 September 2020.
43. “Vyleesi- bremelanotide injection”. DailyMed. 10 September 2019. Retrieved 20 November 2019.
44. King SH, Mayorov AV, Balse-Srinivasan P, Hruby VJ, Vanderah TW, Wessells H. Melanocortin receptors, melanotropic peptides

- and penile erection. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2007; 7 (11): 1098–1106. doi:10.2174/1568026610707011111.
45. "Bremelanotide Acetate Monograph for Professionals". Drugs.com. Retrieved 24 October 2019.
 46. "FDA approves new treatment for hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women". U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Press release). 21 June 2019. Archived from the original on 20 November 2019. Retrieved 24 October 2019.
 47. "Drug Trials Snapshots: Vyleesi". U.S. Food and Drug Administration (FDA). 12 July 2019. Archived from the original on 20 November 2019. Retrieved 20 November 2019.
 48. Mutulis F, Yahorava S, Mutule I, Yahorau A, Liepinsh E, Kopantshuk S, Veiksina S, Tars K, Belyakov S, Mishnev A, Rinken A, Wikberg JE. New substituted piperazines as ligands for melanocortin receptors. Correlation to the X-ray structure of "THIQ". *Journal of Medicinal Chemistry* 2004; 47(18): 4613–4626.
 49. Pogozheva ID, Chai BX, Lomize AL, Fong TM, Weinberg DH, Nargund RP, Mulholland MW, Gantz I, Mosberg HI. Interactions of human melanocortin 4 receptor with nonpeptide and peptide agonists. *Biochemistry* 2005; 44 (34): 11329–11341. doi:10.1021/bi0501.
 50. Martin WJ, McGowan E, Cashen DE, Gantert LT, Drisko JE, Hom GJ, Nargund R, Sebat I, Howard AD, Van der Ploeg LH, MacIntyre DE. Activation of melanocortin MC(4) receptors increases erectile activity in rats ex copula. *European Journal of Pharmacology* 2000; 454(1): 71–79.
 51. Muceniec R, Zvejniece L, Vilskersts R, Liepinsh E, Bauman L, Kalvinsh I, Wikberg JE, Dambrova M. Functional evaluation of THIQ, a melanocortin 4 receptor agonist, in models of food intake and inflammation. *Basic & Clinical Pharmacology* 2007; 101(6): 416–420.
 52. Shadiack AM, Sharma SD, Earle DC, Spana C, Hallam TJ. Melanocortins in the treatment of male and female sexual dysfunction. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2007; 7(11): 1137–1144. CiteSeerX 10.1.1.326.8017. doi:10.2174/156802607780906681.
 53. Bischof JM, Van Der Ploeg LHT, Colmers WF, Wevrick R. Magel2-null mice are hyper-responsive to setmelanotide, a melanocortin 4 receptor agonist. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2016; 2614–2621. Available from: <https://doi.org/10.1111/bph.13540>.
 54. Haws R, Brady S, Davis E, Fletty K, Yuan G, Gordon G, et al. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2020; 22(11): 2133–2140. Available from: <https://doi.org/10.1111/dom.14133>.
 55. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med* [Internet]. 2016; 375(3): 240–246. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512693>.
 56. Clément K, Biebermann H, Farooqi IS, Van Der Ploeg L, Wolters B, Poitou C, et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. *Nat Med* [Internet]. 2018; 24(5): 551–555. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0015-9>.
 57. Lunskey IO, Meyre D. Decoding Mendelian obesity. *Curr Opin Endocr Metab Res* [Internet]. 2019; 4:21–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2018.10.002>.
 58. Huvenne H, Le Beyec J, Pépin D, Alili R, Kherchiche PP, Jeannic E, et al. Seven novel deleterious LEPR mutations found in early-onset obesity: A Δexon6–8 shared by subjects from Reunion Island, France, suggests a founder effect. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015; 100(5): E757–766. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1036>.
 59. Foucan L, Larifla L, Durand E, Rambhajan C, Armand C, Michel CT, et al. High prevalence of rare monogenic forms of obesity in obese guadeloupean afro-caribbean children. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018; 103(2): 539–545. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01956>.
 60. Serra-Juhé C, Martos-Moreno G, Bou de Pieri F, Flores R, Chowen JA, Pérez-Jurado LA, et al. Heterozygous rare genetic variants in non-syndromic early-onset obesity. *Int J Obes* [Internet]. 2020; 44(4): 830–841. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-019-0357-5>.
 61. Armağan C, Yılmaz C, Koç A, Abacı A, Ülgenalp A, Böber E, et al. A toddler with a novel LEPR mutation. *Hormones* [Internet]. 2019; 18(2): 237–240. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00097-6>.
 62. Kaur Y, de Souza RJ, Gibson WT, Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obes Rev* [Internet]. 2017; 18(6): 603–634. Available from: <https://doi.org/10.1111/obr.12531>.
 63. de Castro Barbosa T, Ingerslev LR, Alm PS, Versteijhe S, Massart J, Rasmussen M, et al. High-fat diet reprograms the epigenome of rat spermatozoa and transgenerationally affects metabolism of the offspring. *Mol Metab* [Internet]. 2016; 5(3): 184–197. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2015.12.002>.
 64. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, 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.
 65. Yazdi FT, Clee SM, Meyre D. Obesity genetics in mouse and human: Back and forth, and back again. *PeerJ* [Internet]. 2015; 2015(3): 1–69. Available from: <https://doi.org/10.7717/peerj.856>.
 66. Huszar D, Cone RD, Smith FJ, Campfield LA, Burn P, Lee F, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* [Internet]. 1997; 88(1): 131–141. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81865-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81865-6).
 67. Considine RV, Sinha MK, Heimann ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *Endocrinologist* [Internet]. 1996; 6(4): 349. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340503>.
 68. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Blüher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003; 88(4): 1730–1736. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021604>.
 69. Sinha MK, Ohannesian JP, Heimann ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* [Internet]. 1996; 97(5): 1344–1347. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI118551>.
 70. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S: Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* [Internet]. 1997; 387(June): 903–908. Available from: <https://doi.org/10.1038/43185>.
 71. Sadaf Farooqi I, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* [Internet]. 2002; 110(8): 1093–1103. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI200215693>.
 72. Simonds SE, Pryor JT, Ravussin E, Greenway FL, Dileone R, Allen AM, et al. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. *Cell* [Internet]. 2014; 159(6): 1404–1416. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.058>.
 73. Ayers KL, Glicksberg BS, Garfield AS, Longerich S, White JA, Yang P, et al. Melanocortin 4 Receptor Pathway Dysfunction in Obesity: Patient Stratification Aimed at MC4R Agonist Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018; 103(7): 2601–2612. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00258/4990775>.
 74. Millington GWM. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurons in feeding behaviour. *Nutr Metab* [Internet]. 2007; 4: 1–16. Available from: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-4-18>.
 75. Gong M, Wen S, Nguyen T, Wang C, Jin J, Zhou L. Converging relationships of obesity and hyperuricemia with special reference to metabolic disorders and plausible therapeutic implications. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* [Internet]. 2020; 13: 943–962. Available from: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S232377>.
 76. "New treatment for obesity caused by rare genetic disorders". European Medicines Agency. 21 May 2021. Retrieved 23 May 2021. Text was copied from this source which is © European Medicines Agency. Reproduction is authorized provided the source is acknowledged.
 77. Ma L, Tataranni PA, Bogardus C, Baier LJ. Melanocortin 4 receptor gene variation is associated with severe obesity in Pima Indians. *Diabetes* [Internet]. 2004; 53(10): 2696–2699. Available from: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.10.2696>.
 78. Krakoff J, Ma L, Kobes S, Knowler WC, Hanson RL, Bogardus C, et al. Lower metabolic rate in individuals heterozygous for either a frameshift or a functional missense MC4R variant. *Diabetes* [Internet]. 2008; 57(12): 3267–3272. Available from: <https://doi.org/10.2337/db08-0577>.
 79. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* [Internet]. 1998; 392(6674): 398–401. Available from: <https://doi.org/10.1038/32911>.
 80. Farooqi IS, Wangenstein T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, et al. Clinical and Molecular Genetic Spectrum of Congenital Deficiency of the Leptin Receptor. *N Engl J Med* [Internet]. 2007; 356(3): 237–247. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063988>.

81. Mazen I, El-Gammal M, Abdel-Hamid M, Farooqi IS, Amr K. Homozygosity for a novel missense mutation in the leptin receptor gene (P316T) in two Egyptian cousins with severe early onset obesity. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2011; 102(4): 461–464. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.12.013>.
82. Saeed S, Bonnefond A, Manzoor J, Philippe J, Durand E, Arshad M, et al. Novel LEPR mutations in obese Pakistani children identified by PCR-based enrichment and next generation sequencing. *Obesity* [Internet]. 2014; 22(4): 1112–1117. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.20667>.
83. Hannema SE, Wit JM, Houdijk MECAM, Van Haeringen A, Bik EC, Verkerk AJMH, et al. Novel Leptin Receptor Mutations Identified in Two Girls with Severe Obesity Are Associated with Increased Bone Mineral Density. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2016; 85(6): 412–420. Available from: <https://doi.org/10.1159/000444055>.
84. Saeed S, Bonnefond A, Manzoor J, Shabir F, Ayesha H, Philippe J, et al. Genetic variants in LEP, LEPR, and MC4R explain 30% of severe obesity in children from a consanguineous population. *Obesity* [Internet]. 2015; 23(8): 1687–1695. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.21142>.
85. Clément K, Dubern B, Mencarelli M, Czernichow P, Ito S, Wakamatsu K, et al. Unexpected endocrine features and normal pigmentation in a young adult patient carrying a novel homozygous mutation in the POMC gene. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008; 93(12): 4955–4962. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1164>.
86. Farooqi IS, Drop S, Clements A, Keogh JM, Biernacka J, Lowenbein S, et al. Heterozygosity for a POMC-null mutation and increased obesity risk in humans. *Diabetes* [Internet]. 2006; 55(9): 2549–2553. Available from: <https://doi.org/10.2337/db06-0214>.
87. Raffan E, Dennis RJ, O'Donovan CJ, Becker JM, Scott RA, Smith SP, et al. A Deletion in the Canine POMC Gene Is Associated with Weight and Appetite in Obesity-Prone Labrador Retriever Dogs. *Cell Metab* [Internet]. 2016; 23(5): 893–900. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.04.012>.
88. Adan RAH, Tiesjema B, Hillebrand JJG, La Fleur SE, Kas MJH, De Krom M. The MC4 receptor and control of appetite. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2006; 149(7): 815–827. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706929>.
89. Sohn JW, Harris LE, Berglund ED, Liu T, Vong L, Lowell BB, et al. Melanocortin 4 receptors reciprocally regulate sympathetic and parasympathetic preganglionic neurons. *Cell* [Internet]. 2013; 152(3): 612–619. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.12.022>.
90. MacKenzie RG. Obesity-associated mutations in the human melanocortin-4 receptor gene. *Peptides* [Internet]. 2006; 27(2): 395–403. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.03.064>.
91. Kühnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 Receptor Signalling: Importance for Weight Regulation and Obesity Treatment. *Trends Mol Med* [Internet]. 2019; 25(2): 136–148. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.12.002>.
92. Ericson MD, Lensing CJ, Fleming KA, Schlasner KN, Doering SR, Haskell-Luevano C. Bench-top to clinical therapies: A review of melanocortin ligands from 1954 to 2016. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2017; 1863(10): 2414–2435. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.03.020>.
93. do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Fang T, Aberdein N, Perez de Lara CE, et al. Role of the brain melanocortins in blood pressure regulation. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2017; 1863(10): 2508–2514. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.03.003>.
94. Nunziata A, Funcke JB, Borck G, Von Schnurbein J, Brandt S, Lennerz B, et al. Functional and Phenotypic Characteristics of Human Leptin Receptor Mutations. *J Endocr Soc* [Internet]. 2019; 3(1): 27–41. Available from: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00123>.
95. Wagner JA. Patient-Centered Reverse Translation. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2018; 103(2): 168–170. Available from: <https://doi.org/10.1002/cpt.902>.
96. Seo S, Guo DF, Bugge K, Morgan DA, Rahmouni K, Sheffield VC. Requirement of Bardet-Biedl syndrome proteins for leptin receptor signaling. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2009; 18(7): 1323–31. Available from: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp031>.
97. Davenport JR, Watts AJ, Roper VC, Croyle MJ, van Groen T, Wyss JM, et al. Disruption of Intraflagellar Transport in Adult Mice Leads to Obesity and Slow-Onset Cystic Kidney Disease. *Curr Biol* [Internet]. 2007; 17(18): 1586–1594. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.034>.
98. Guo DF, Rahmouni K. Molecular basis of the obesity associated with Bardet-Biedl syndrome. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2011; 22(7): 286–293. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2011.02.009>.
99. Guo DF, Lin Z, Wu Y, Searby C, Thedens DR, Richerson GB, et al. The BBSome in POMC and AgRP neurons is necessary for body weight regulation and sorting of metabolic receptors. *Diabetes* [Internet]. 2019; 68(8): 1591–1603. Available from: <https://doi.org/10.2337/db18-1088>.
100. Narayanaswami V, Dwoskin LP. Obesity: Current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2017; 170: 116–147. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.10.015>.
101. Charakterystyka produktu leczniczego IMCIVREE 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, Rhythm Pharmaceuticals Limited. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000963/WC500037287.pdf.
102. Shpakov AO, Derkach K V. The Melanocortin Signal System of the Hypothalamus and Its Functional State in Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *Neurosci Behav Physiol* [Internet]. 2017; 47(5): 495–507. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11055-017-0426-y>.
103. Kievit P, Halem H, Marks DL, Dong JZ, Glavas MM, Sinnayah P, et al. 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* [Internet]. 2013; 62(2): 490–497. Available from: <https://doi.org/10.2337/db12-059>.
104. Clifton PG. Neural circuits of eating behaviour: Opportunities for therapeutic development. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2017; 31(11): 1388–1402. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269881117738629>.
105. Clemmensen C, Finan B, Fischer K, Tom RZ, Legutko B, Seherer L, et al. Dual melanocortin-4 receptor and GLP-1 receptor agonism amplifies metabolic benefits in diet-induced obese mice. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2015; 7(3): 288–298. Available from: <https://doi.org/10.15252/emmm.201404508>.