

## ORIGINAL

# El polimorfismo rs483145 del gen *MC4R* no se asocia con obesidad en población chilena: resultados del estudio GENADIO



Lorena Mardones<sup>a</sup>, Esteban Parra-Valencia<sup>b</sup>, Fanny Petermann-Rocha<sup>c,d</sup>, María Adela Martínez-Sanguinetti<sup>e</sup>, Ana María Leiva-Ordoñez<sup>f</sup>, Nicole Lasserre-Laso<sup>g</sup>, Miquel Martorell<sup>h,i</sup>, Natalia Ulloa<sup>h,j</sup>, Eduardo Sanhueza<sup>a</sup>, Francisco Pérez-Bravo<sup>k</sup>, Carlos Celis-Morales<sup>c,l,m</sup> y Marcelo Villagrán<sup>a,\*</sup>, en representación del grupo de investigación ELHOC (Epidemiology of Lifestyle, Health Outcomes in Chile)

<sup>a</sup> Laboratorio de Investigación en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile

<sup>b</sup> Departamento de Ciencias Clínicas y Pre-Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile

<sup>c</sup> BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK

<sup>d</sup> Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, UK

<sup>e</sup> Instituto de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

<sup>f</sup> Instituto de Anatomía, Histología y Patología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

<sup>g</sup> Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Región Metropolitana, Chile

<sup>h</sup> Centro de Vida Saludable, Universidad de Concepción, Concepción, Chile

<sup>i</sup> Departamento de Nutrición y Dietética, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile

<sup>j</sup> Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile

<sup>k</sup> Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago, Chile

<sup>l</sup> Centro de Investigación en Fisiología del Ejercicio (CIFE), Universidad Mayor, Santiago, Chile

<sup>m</sup> Laboratorio de Rendimiento Humano, Grupo de Estudio en Educación, Actividad Física y Salud (GEEAFyS), Universidad Católica del Maule, Talca, Chile

Recibido el 5 de febrero de 2021; aceptado el 5 de junio de 2021

Disponible en Internet el 31 de julio de 2021

## PALABRAS CLAVE

*MC4R*;  
rs483145;  
Obesidad;  
IMC

## Resumen

**Antecedentes:** El receptor de melanocortina 4 (*MC4R*) participa en el control del apetito a nivel del sistema nervioso central, a través de la vía de la leptina-melanocortina. Se ha reportado asociación entre diferentes polimorfismos del gen *MC4R* y la obesidad; sin embargo, existen escasos estudios del polimorfismo de nucleótido simple (SNP) rs483145 de este gen.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [marcelo.villagran@ucsc.cl](mailto:marcelo.villagran@ucsc.cl) (M. Villagrán).

**Objetivo:** Investigar su prevalencia y asociación con marcadores de adiposidad en adultos chilenos.

**Métodos:** La prevalencia del SNP rs483145, del gen *MC4R*, fue determinada en 259 participantes del estudio Genes, Ambiente, Diabetes y Obesidad (GENADIO) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. La asociación del alelo de riesgo de *MC4R* (A) con marcadores de adiposidad (peso corporal, índice de masa corporal, porcentaje de masa grasa, perímetro de cadera, perímetro de cintura e índice cintura/cadera), se realizó mediante análisis de regresión lineal y fue ajustada por variables de confusión (sociodemográficas y de actividad física) mediante 3 modelos estadísticos.

**Resultados:** Se determinó que la prevalencia del alelo de riesgo (A) del SNP rs483145 del gen *MC4R* es del 24,5% en la población adulta chilena incluida en este estudio, sin encontrar asociación con ninguno de los marcadores de adiposidad estudiados, tanto en modelos ajustados como sin ajustar.

**Conclusión:** La presencia del alelo de riesgo del SNP rs483145 del gen *MC4R* no se asocia con marcadores de adiposidad en la población adulta chilena estudiada. Nuevos estudios que incluyan una muestra más numerosa serán necesarios para confirmar estos resultados.

© 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

*MC4R*;  
rs483145;  
Obesity;  
BMI

## The rs483145 polymorphism of *MC4R* gene is not associated with obesity in the Chilean population: Results of GENADIO study

### Abstract

**Introduction:** The melanocortin receptor 4 (*MC4R*) participates in the control of appetite at the level of the central nervous system, through the leptin-melanocortin pathway. An association between different polymorphisms of the *MC4R* gene and obesity has been reported. However, there are few studies of the rs483145 single nucleotide polymorphism (SNP) of this gene.

**Objective:** To investigate its prevalence and association with adiposity markers in Chilean adults.

**Methods:** The prevalence of SNP rs483145, of the *MC4R* gene, was determined in 259 participants of the GENADIO study (genes, environment, diabetes and obesity) by means of real-time polymerase chain reaction (PCR). The association between the risk allele of *MC4R* (A) and adiposity markers (body weight, body mass index, fat mass percentage, hip circumference, waist circumference, waist-to-hip ratio) was performed by linear regression analysis and adjusted for confusion variables (socio-demographic and physic activity) using three statistical models.

**Results:** It was determined that the prevalence of the risk allele (A) of the SNP rs483145 of the *MC4R* gene is 24.5% in the Chilean adult population included in this study, without finding an association with any of the adiposity markers studied, both in adjusted and unadjusted models.

**Conclusion:** The presence of the risk allele of SNP rs483145 of the *MC4R* gene is not associated with adiposity markers in the Chilean adult population studied. New studies with a bigger sample size will be necessary to confirm these results.

© 2021 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Durante los últimos años, la obesidad se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel mundial, siendo responsable de 2,6 millones de muertes anuales<sup>1,2</sup>. Inicialmente, se reconocía solo como un factor de riesgo de cardiopatía isquémica; pero luego se asoció con enfermedades como diabetes mellitus de tipo 2, hipertensión arterial y cáncer<sup>3</sup>. Actualmente un 34,4% de la población chilena es obesa, y un 74,2% de la población adulta presenta exceso de peso<sup>4</sup>.

El desarrollo de la obesidad es multifactorial, y conjuga factores modificables como la alimentación y la actividad

física, con factores no modificables como edad, sexo y factores genéticos<sup>5,6</sup>. Actualmente, se describen más de 700 marcadores genéticos asociados con la obesidad común, destacando los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) asociados al gen *FTO*, por presentar la mayor fuerza de asociación, y los SNP del receptor de melanocortina 4 (*MC4R*), por haber sido uno de los primeros identificados<sup>7,8</sup>.

El *MC4R* es un receptor acoplado la proteína G relacionado con el control del apetito por la vía hipotalámica de la leptina-melanocortina<sup>9</sup>. La activación del *MC4R* es producida por su unión a moléculas derivadas de la proopiomelanocortina (POMC), como las formas  $\alpha$  y  $\beta$  de la hormona estimulante de melanocitos ( $\alpha$ MSH y  $\beta$ MSH)<sup>10</sup>. La proteína

Agouti (Agouti-related peptide [AGRP]) es otro péptido de unión a *MC4R*, que antagoniza la señal anorexigénica de los derivados de POMC<sup>11</sup>. Debido a esto, se ha investigado el potencial uso de algunos agonistas sintéticos del *MC4R* como fármacos para el tratamiento de la obesidad, especialmente en la obesidad sindrómica de origen monogénica<sup>12</sup>. Aunque los primeros agonistas mostraron efectos cardiovasculares adversos<sup>13</sup>, posteriores estudios clínicos de fase 3 para setmelanotide mostraron una reducción significativa del apetito y del peso en pacientes con deficiencias en POMC o el receptor de leptina (LEPR), abriendo paso para su uso clínico<sup>14,15</sup>.

La eliminación de *MC4R* mediante modificación genética en ratones provoca obesidad asociada a hiperfagia y falta de saciedad, mientras que en humanos las mutaciones con pérdida de función están asociadas a obesidad monogénica severa de inicio temprano<sup>16,17</sup>. Estas mutaciones inactivantes de *MC4R* provocan aumentos de hasta 7 kg de peso corporal en homocigotos, pero presentan una prevalencia menor al 0,1% en poblaciones caucásicas<sup>18</sup>. Por otro lado, el *MC4R* presenta otras variaciones genéticas de alta prevalencia del tipo SNP, algunas de las cuales están asociadas con aumento modesto en el riesgo de obesidad<sup>15</sup>. Los SNP de *MC4R* se distribuyen a lo largo de todo el gen, incluyendo a rs483145 y rs11872992 ubicados en la región promotora, a rs2229616 (V103I) y rs52820871 (I251L) presentes en el único exón, y a rs17782313 y rs12970134 ubicados a 188 y 150 kb del extremo 3' del gen (locus distal), respectivamente<sup>19</sup>. Estos últimos SNP han sido los más estudiados y presentan asociación con riesgo aumentado de obesidad en asiáticos, europeos y americanos, alcanzando una variación de hasta 0,3 kg/m<sup>2</sup> en el índice de masa corporal (IMC) por cada copia del alelo de riesgo<sup>20,21</sup>. Por el contrario, para el SNP rs483145 existe solo un estudio de asociación realizado en una población de indios pima (originarios de Arizona, EE. UU.), donde se evidenció un aumento de 0,58 kg/m<sup>2</sup> en IMC por cada copia del alelo de riesgo y una frecuencia del alelo de riesgo mayor al 80%<sup>22</sup>. Debido a la ausencia de estudios que asocien la prevalencia del SNP rs483145 de *MC4R* con obesidad en población adulta chilena, el objetivo de este trabajo fue determinar su prevalencia en esta población chilena e investigar su posible asociación con marcadores de adiposidad.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal que incluyó a 259 individuos con datos disponibles para el genotipo del SNP rs483145 en el gen *MC4R*, pertenecientes al estudio Genes, Ambiente, Diabetes y Obesidad (GENADIO), realizado en Chile entre los años 2009-2011. El proyecto GENADIO estudió una población total de 475 individuos de ascendencia mapuche o europea (249 y 226 individuos, respectivamente) de las regiones del Biobío y Los Ríos, sin historial de enfermedad metabólica o cardiovascular, y que al momento de la evaluación no estuvieran bajo prescripción de medicamentos<sup>23</sup>. La muestra fue calculada en base a los datos del CENSO 2002, en el cual la población indígena chilena constituía el 4,6% de la población. Para la selección de participantes de ascendencia mapuche o europea y el descarte de individuos de ascendencia mestiza, se incluyeron solo aquellos cuyos apellidos paterno y materno fuesen de origen mapuche o europeo,

respectivamente. Además, para la selección de mapuches, se incluyeron solo aquellos cuyo grupo sanguíneo fuese O. El reclutamiento de los participantes se realizó mediante invitaciones abiertas a la comunidad o por intermedio de organizaciones comunitarias como centros de atención de salud primaria, centros educacionales o clubes sociales. El estudio contó con la aprobación de los comités de ética de la Universidad de Chile, Universidad de Concepción y Universidad de Glasgow, que se adhieren a la Declaración de Helsinki sobre estudios en humanos. Todos los participantes firmaron su consentimiento informado previo a la recolección de datos.

## Determinación de variantes alélicas del gen *MC4R*

Para la genotipificación del SNP rs483145 del gen *MC4R*, se obtuvo ADN genómico de leucocitos periféricos mediante el kit QIAamp<sup>®</sup> DNA blood midi kit (QIAGEN, Ltd. UK). La discriminación alélica se realizó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de tiempo real en termociclador ABI 7900-HT usando sondas TaqMan<sup>®</sup> (Applied Biosystems, Warrington, UK). Todos los análisis de las muestras fueron realizados en duplicados, con el 98% de éxito en la determinación del genotipo.

## Marcadores de adiposidad

La evaluación antropométrica fue realizada por un profesional capacitado utilizando protocolos estandarizados<sup>24</sup>. El peso corporal y la talla fueron medidos con una balanza electrónica (Tanita TBF 300A, EE. UU.) y tallímetro (SECA Modelo A800, EE. UU.) con una precisión de 100 g y 1 mm, respectivamente. El estado nutricional fue clasificado en base a los puntos de corte sugeridos por la Organización Mundial de la Salud (OMS): bajo peso: < 18,5 kg/m<sup>2</sup>; normo peso: 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>; sobrepeso: 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup> y obesidad: ≥ 30,0 kg/m<sup>2</sup>. El perímetro de cintura (PC) fue medido con una cinta métrica no distensible (SECA Modelo 201, EE. UU.). Los valores utilizados para definir la obesidad central fueron los siguientes: PC ≥ 94 cm y ≥ 80 cm en varones y mujeres, respectivamente<sup>25</sup>. El perímetro de cadera fue medido alrededor del punto más ancho alrededor de la región de la cadera, aproximadamente al nivel de la sínfisis púbica. Para la medición de grasa abdominal se utilizó el índice de cintura/cadera, el cual fue obtenido tras la división entre estas 2 variables. La composición corporal se determinó mediante la medición de 4 pliegues cutáneos (bicipital, subescapular, suprailíaco y tricípital) a través de un caliper Harpenden (Cranlea & Company, UK), con una precisión de 0,2 mm<sup>23,26</sup>. Se aplicó la ecuación de Durnin y Womersley para estimar el porcentaje de masa grasa corporal<sup>26</sup>.

## Variables sociodemográficas y actividad física

Los datos sociodemográficos (edad, sexo, zona de residencia, etnia y nivel educacional) fueron recolectados mediante encuestas validadas<sup>19</sup>. Los niveles de actividad física (AF) y el tiempo sedentario fueron estimados por acelerometría de movimiento (ActiGraph GTM1, EE. UU.). La intensidad

de la AF y el gasto energético se determinaron mediante el algoritmo de Freedson<sup>27</sup>.

## Análisis estadístico

Los datos de caracterización de la población estudiada son presentados como promedio y desviación estándar (DE) para variables continuas, y como porcentaje para variables categóricas. Las diferencias entre genotipo fueron determinadas con análisis de regresión para variables continuas y con el test  $\chi^2$  para variables categóricas. Para investigar la asociación entre el polimorfismo rs483145 del gen *MC4R* y los marcadores de obesidad (peso corporal, IMC, PC, perímetro de cadera, índice cintura/cadera y porcentaje de masa grasa), se realizó un análisis de regresión lineal. También se realizó análisis de interacción entre *MC4R* y sexo, así como también entre *MC4R* y etnia; para determinar si la asociación entre el *MC4R* y marcadores de adiposidad es diferente para hombres y mujeres o para población mapuche y no mapuche. Debido a que no se encontró evidencia de una interacción significativa (p-interacción sexo p=0,369 y etnia p=0,560), no fue necesario estratificar los análisis de asociación por sexo o etnia.

El genotipo del SNP rs483145 del gen *MC4R* fue codificado siguiendo un modelo genético aditivo, siendo: 0=TT homocigoto para el alelo protector; 1=AT heterocigoto para el alelo de riesgo; 2=AA homocigoto para el alelo de riesgo.

Todos los análisis fueron ajustados por variables de confusión mediante la utilización de 3 modelos estadísticos: Modelo 0: sin ajustar; Modelo 1: ajustado por edad, sexo, etnia, nivel educacional y zona de residencia (urbano/rural); y Modelo 2: ajustado por el modelo 1, pero también por actividad física. Para todos los análisis se utilizó el programa STATA® SE v14. El nivel de significación fue definido como p < 0,05.

## Resultados

Las características generales de la población estudiada según genotipo se encuentran en la [tabla 1](#). Los 3 genotipos presentaron un promedio de edad similar, correspondiente a 35,8 años para TT; 37,6 años para TA y 34,0 años para AA. El genotipo TA presentó un 66,6% de mujeres, mientras que el genotipo TT presentó un 51,6% y el AA un 47,0%. Se observó una menor pertenencia a la etnia mapuche entre los individuos con genotipos de riesgo (34,4% para TA y 35,2% para AA) vs. los portadores de genotipo protector TT, (44,9%). No se observaron diferencias apreciables en otras variables socio-demográficas, ni en los parámetros de actividad física entre grupos. En la [tabla 2](#) se presentan las frecuencias alélicas del SNP rs483145, las cuales se distribuyen de acuerdo con el equilibrio de Hardy Weinberg ( $\chi^2 = 0,616$ ) y corresponden a 0,754 para el alelo protector (T) y 0,245 para el alelo de riesgo (A).

Los resultados de la asociación entre el SNP rs483145 del gen *MC4R* y marcadores de adiposidad se presentan en la [tabla 3](#). No se identificaron asociaciones significativas entre el genotipo de riesgo y los marcadores de adiposidad estudiados (peso corporal, IMC, perímetro de cintura, porcentaje de masa grasa, perímetro de cadera e índice cintura/cadera). Para el peso corporal se observó en el modelo

no ajustado (modelo 0) un valor de 70,3 kg para el genotipo protector TT, de 71,1 kg para el genotipo TA; y de 69,4 kg para el genotipo AA. Para el resto de los marcadores de adiposidad, exceptuando el índice cintura/cadera, se observaron variaciones similares de aumento para el genotipo TA y de disminución para el genotipo AA, en los modelos 0 y 1; pero sin significación estadística.

## Discusión

El presente estudio evidencia ausencia de asociación significativa entre el SNP rs483145 de *MC4R* y marcadores de obesidad en la población adulta chilena. La frecuencia del alelo de riesgo (A), se estimó en el 24,5%; valor similar al reportado en bases de datos europeas como 1.000 genomas, pero considerablemente menor a la de indios americanos Pima, donde presentó una frecuencia del 80%<sup>22</sup>. Por otro lado, el SNP rs17782313 de *MC4R*, que es más prevalente en población caucásica (30%), presenta una frecuencia de solo el 3% en los indios pima, revelando una fuerte dependencia del componente étnico en la variación genética de *MC4R*. En contraste con nuestros resultados, el alelo de riesgo de rs483145 en indios pima se asoció con un aumento de 0,58 kg/m<sup>2</sup> en el IMC por cada copia extra del alelo de riesgo, aunque no se asoció con alteraciones en otros marcadores de adiposidad, como porcentaje de masa grasa y gasto energético<sup>22</sup>. Es posible que la discrepancia en la asociación del SNP rs483145 con IMC en chilenos vs. indios pima, pueda estar relacionada con características étnicas particulares o con interacciones específicas con componentes ambientales que difieren en estas dos poblaciones, tal como ha sido demostrado en estudios longitudinales donde la interacción del perfil genético con ambientes afecta el grado de obesidad presentada<sup>28,29</sup>. Sin embargo, no podemos descartar que la falta de asociación se deba a un bajo poder estadístico, ya que en el estudio realizado en indios pima se incluyó a 11.268 participantes en comparación a los 259 incluidos en el presente estudio.

Estudios previos han abordado la relación entre *MC4R* con obesidad en población chilena, pero a través del análisis del SNP rs17782313, un polimorfismo ubicado en el locus distal, a 317 kb del SNP aquí estudiado<sup>23</sup>. El SNP rs17782313 presenta una prevalencia del alelo de riesgo cercano al 30% en niños y adultos chilenos, sin presentar una mayor frecuencia en los individuos con obesidad<sup>30-32</sup>. Interesantemente, estos estudios también revelaron que, tanto en niños como en adultos que presentaban obesidad, el alelo de riesgo de rs17782313 se correlacionó con conductas alimentarias alteradas, como niveles de saciedad disminuidos y mayor disfrute de las comidas, pero no se logró establecer asociación alguna con IMC<sup>30</sup>. En conjunto, los estudios de distintas variantes genéticas de *MC4R* realizados en población chilena, coinciden en evidenciar una alta prevalencia de variantes de riesgo cercana al 30% en diversas regiones del gen, sin asociación a obesidad, posiblemente debido al reducido tamaño muestral (< 500). En europeos, por otro lado, la presencia del alelo de riesgo de rs17782313 se acompañó de un aumento de 0,2 kg/m<sup>2</sup> en el IMC, de 0,66 kg en el peso corporal y un aumento del 14% en la probabilidad de ser obeso<sup>8</sup>. Para el caso de rs12970134, otro SNP del locus distal, estudios de asociación genómica

**Tabla 1** Características de la población según el genotipo del gen *MC4R* (rs483145)

	TT	TA	AA
N.º	149	93	17
Edad (años)	35,8 ± 12,6	37,6 ± 13,1	34,0 ± 14,5
Sexo, mujeres (%)	51,68	66,67	47,06
Zona geográfica, urbana (%)	59,06	59,14	58,82
Etnia (%)			
Europea	55,03	65,59	64,71
Mapuche	44,97	34,41	35,29
Nivel educacional (%)			
Básico	20,13	10,87	23,53
Enseñanza media	40,94	53,26	64,71
Técnico/universitario	38,93	35,87	11,76
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,3 ± 3,6	28,0 ± 3,4	26,3 ± 4,1
Estado nutricional (%)			
Normal	26,85	19,35	47,06
Sobrepeso	49,66	50,54	29,41
Obeso	23,49	30,11	23,53
Perímetro de cintura (cm)	95,0 ± 10,5	97,6 ± 11,3	91,9 ± 11,0
Grasa corporal (%)	29,1 ± 4,8	29,7 ± 4,1	27,9 ± 5,2

Datos presentados como promedio y desviación estándar (DE) para variables continuas y como porcentaje (%) para variables categóricas. AF: actividad física; IMC: índice de masa corporal.

**Tabla 2** Frecuencia del genotipo de *MC4R* (rs483145)

rs483145	N.º	Frecuencia %	Frecuencia de alelos	Valor de p para HWE
TT	149	57,5	0,754	0,616
TA	93	35,9		
AA	17	6,6	0,245	

HWE: equilibrio de Hardy-Weinberg.

(Genomic Wide Association [GWA]) en población asiática y europea, revelaron un aumento de 1 cm en la circunferencia de cintura por cada copia del alelo de riesgo<sup>8</sup>.

Para los SNP que se asocian a cambios en la secuencia proteica de *MC4R*, como rs2229616 (V103I) y rs52820871 (I251L), estudios de metaanálisis, que incluyen más de 10.000 participantes, revelaron que los alelos menores reducen el riesgo de obesidad en un 20 y 50% y se presentan con una frecuencia entre 2 y 7% en distintas poblaciones, incluyendo americanos, asiáticos y europeos<sup>3,8</sup>. Para ambos SNP, se ha reportado una disminución cercana a 0,8 kg/m<sup>2</sup> en IMC por cada copia del alelo de riesgo, efecto asociado a una respuesta disminuida de *MC4R* a la señal orexigénica mediada por AGRP<sup>19</sup>. Estudios en europeos también revelaron alteraciones del comportamiento alimentario asociado a variantes y polimorfismos no-sinónimos de *MC4R*, como preferencia de consumo de grasa, menor consumo de sacarina y menor respuesta a saciedad<sup>33,34</sup>. Los distintos estudios revisados revelan que la asociación de obesidad con polimorfismos en *MC4R* y los *loci* cercanos, se deben a cambios en el eje hipotalámico de control del apetito, asociados con la respuesta a derivados de POMC o a AGRP, pero también con la regulación del consumo de macronutrientes a nivel de la amígdala, y con la homeostasis térmica, asociada al consumo de oxígeno en tejido adiposo<sup>9,34,35</sup>. A pesar que la variante genética analizada en este estudio no se localiza en

la secuencia codificante y, por lo tanto, no involucra cambios directos en la función proteica de *MC4R*, su ubicación hacia el extremo 5' del gen la convierten en un potencial elemento *cis*-regulatorio que podría influir sobre los niveles de expresión de *MC4R*. De ser esto probado, por ejemplo, a través de estudios de eQTL, es posible postular que los portadores del SNP rs483145 de *MC4R*, podrían beneficiarse del tratamiento con agonistas del *MC4R* que pudieran aumentar la señalización disminuida por efecto de una eventual menor expresión del receptor. Recientemente, la administración de alimentos y fármacos de los EE. UU. (FDA) aprobó el setmelanotide para el tratamiento de obesidad severa en pacientes con déficit en la síntesis de POMC o en el receptor de Leptina; constituyendo el primer agonista de *MC4R* aprobado para su uso farmacológico.

Las limitaciones de este estudio incluyen el tamaño muestral reducido y la selección de una población con un promedio de edad inferior a los 40 años sin historial de enfermedades metabólicas. El reducido tamaño muestral de este estudio impidió realizar análisis comparativos entre varones y mujeres (112 y 147); y entre individuos con ascendencia mapuche y europea (153 y 106), sin embargo, se pudo observar una menor prevalencia del alelo de riesgo en la población mapuche (35 vs. 65%). Cabe mencionar que, en estudios previamente publicados en la misma cohorte, identificamos asociaciones positivas entre variantes genéticas de *FTO*,



**Tabla 3** Asociación entre el genotipo del gen de *MC4R* (rs483145) con marcadores de obesidad

	TT	TA	AA	Efecto del modelo genético aditivo	Valor de p
<i>Peso corporal (kg)</i>					
Modelo 0	70,3 (68,6; 72,0)	71,1 (69,0; 73,3)	69,4 (64,4; 74,4)	0,17 (−1,89; 2,24)	0,868
Modelo 1	70,0 (68,4; 71,6)	71,5 (69,4; 73,5)	69,8 (65,0; 74,5)	0,66 (−1,31; 2,63)	0,510
Modelo 2	70,1 (68,2; 72,0)	70,2 (67,9; 72,6)	74,6 (68,8; 80,3)	0,10 (−2,92; 3,13)	0,944
<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>					
Modelo 0	27,3 (26,7; 27,9)	28,0 (27,3; 28,8)	26,3 (24,5; 28,0)	0,10 (−0,62; 0,83)	0,772
Modelo 1	27,4 (26,8; 27,9)	27,9 (27,1; 28,6)	26,6 (24,9; 28,3)	0,03 (−0,65; 0,72)	0,929
Modelo 2	27,7 (27,1; 28,4)	27,5 (26,7; 28,4)	28,1 (26,0; 30,2)	−0,18 (−1,28; 0,92)	0,746
<i>Perímetro de cintura (cm)</i>					
Modelo 0	95,0 (93,2; 96,8)	97,6 (95,4; 99,9)	91,9 (86,7; 97,1)	0,45 (−1,72; 2,63)	0,683
Modelo 1	95,0 (93,3; 96,8)	97,6 (95,3; 99,8)	91,9 (86,7; 97,2)	0,41 (−1,77; 2,59)	0,711
Modelo 2	95,0 (92,8; 97,2)	97,1 (94,2; 99,9)	96,9 (90,0; 103,7)	2,01 (−1,57; 5,61)	0,269
<i>Porcentaje de masa grasa</i>					
Modelo 0	29,1 (28,4; 29,9)	29,7 (28,8; 30,7)	28,0 (25,8; 30,2)	0,01 (−0,91; 0,93)	0,988
Modelo 1	29,2 (28,6; 29,9)	29,5 (28,6; 30,4)	28,3 (26,2; 30,4)	−0,14 (−1,00; 0,72)	0,540
Modelo 2	29,0 (28,3; 29,9)	28,6 (27,5; 29,7)	30,0 (27,4; 32,6)	−0,43 (−1,81; 0,94)	0,534
<i>Perímetro de cadera (cm)</i>					
Modelo 0	110,5 (108,9; 112,2)	113,3 (111,2; 115,4)	108,1 (103,2; 113,0)	0,68 (−1,36; 2,73)	0,512
Modelo 1	110,6 (109,0; 112,3)	113,0 (110,9; 115,1)	108,4 (103,5; 113,2)	0,55 (−1,47; 2,58)	0,593
Modelo 2	110,5 (108,3; 112,6)	112,1 (109,3; 114,8)	111,9 (105,3; 118,6)	1,60 (−1,87; 5,08)	0,363
<i>Índice cintura/cadera</i>					
Modelo 0	0,95 (0,93; 0,96)	0,93 (0,91; 0,95)	0,92 (0,88; 0,96)	−0,01 (−0,03; 0,00)	0,106
Modelo 1	0,94 (0,93; 0,96)	0,94 (0,92; 0,96)	0,91 (0,87; 0,95)	−0,01 (−0,02; 0,00)	0,179
Modelo 2	0,93 (0,92; 0,95)	0,93 (0,91; 0,95)	0,92 (0,86; 0,97)	0,00 (−0,02; 0,02)	0,983

Datos presentados como promedio e IC 95% según genotipo. El modelo genético aditivo indica el promedio de incremento en la variable de adiposidad por cada copia adicional de la variante de riesgo (A). Este efecto aditivo y su respectivo IC 95% fue determinado mediante regresión lineal. Los análisis fueron ajustados por: Modelo 0: sin ajustar; Modelo 1: ajustado por edad, sexo, etnia, nivel educacional, ingreso económico, nivel socioeconómico, y zona de residencia (urbano/rural); Modelo 2: ajustado por el modelo 1, pero también por actividad física.

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal.

*TCF7* y *SLC16A11* con marcadores de obesidad<sup>36–38</sup>. Lo anterior sugiere que, en la eventualidad de existir una asociación subrepticia entre el SNP rs483145 de *MC4R* con obesidad, esta tendría una fuerza de asociación significativamente menor que las reportadas para *FTO*, *TCF7* y *SLC16A11*. Por otro lado, dado que para otros SNP de este gen se han encontrado diferencias en las conductas alimentarias, resultaría interesante realizar estudios similares para rs483145<sup>16</sup>.

## Conclusiones

Nuestros resultados y los estudios reportados revelan la importancia del componente étnico en la prevalencia de los distintos SNP de *MC4R*, así como en su relación con marcadores de obesidad. Las diferentes asociaciones que presentan otras variantes genéticas de *MC4R* con obesidad (predisposición vs. protección) agregan mayor complejidad a la relación entre *MC4R* y obesidad, revelando la necesidad de estudiar la prevalencia de los diversos polimorfismos de *MC4R* en las distintas poblaciones y su asociación con obesidad, conductas alimentarias y metabolismo. Particularmente, la variante genética rs483145 no se encontró asociada a obesidad en

población chilena, contrariamente a lo reportado en indios pima<sup>22</sup>. El presente estudio aporta nueva información para comprender la relación entre los polimorfismos en el gen *MC4R* y obesidad, lo cual podría considerarse al diseñar programas de prevención primaria y estrategias terapéuticas personalizadas en población chilena.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Bibliografía

1. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization. [consultado 9 Dic

- 2019]. Disponible en: [http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/).
2. Collaboration NCDRF. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387:1377–96, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X).
  3. OCDE OplCyDE. Obesity Update 2017, [consultado 9 Dic 2019]. Disponible en: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf>2017.
  4. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 Ministerio de Salud. Chile, [consultado 9 Dic 2019]. Disponible en: <http://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17.PRIMEROS-RESULTADOS.pdf>. 2017.
  5. Petermann F, Martinez-Sanguinetti MA, Villagran M, Ulloa M, Nazar G, Troncoso-Pantoja C, et al. From a global view to the Chilean context: Which factors have influenced the development of obesity in Chile? (Chapter 1). *Rev Chil Nutr*. 2020;47(2):299–306.
  6. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Bluher M, Kovacs P, Bottcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.007>.
  7. Dong SS, Zhang YJ, Chen YX, Yao S, Hao RH, Rong Y, et al. Comprehensive review and annotation of susceptibility SNPs associated with obesity-related traits. *Obes Rev*. 2018;19:917–30, <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12677>.
  8. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet*. 2008;40:768–75, <http://dx.doi.org/10.1038/ng.140>.
  9. Gantz I, Fong TM. The melanocortin system. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284:E468–74, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00434.2002>.
  10. Tao YX. The melanocortin-4 receptor: Physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocr Rev*. 2010;31:506–43, <http://dx.doi.org/10.1210/er.2009-0037>.
  11. Ilnytska O, Argyropoulos G. The role of the Agouti-Related Protein in energy balance regulation. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65:2721–31, <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-008-8104-4>.
  12. Kühnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 Receptor Signalling: Importance for Weight Regulation and Obesity Treatment. *Trends Mol Med*. 2019;25:136–48, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2018.12.002>.
  13. Sharma S, Garfield AS, Shah B, Kleyn B, Ichetovkin I, Moeller IH, et al. Current Mechanistic and Pharmacodynamic Understanding of Melanocortin-4 Receptor Activation. *Molecules*. 2019;24, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24101892>.
  14. 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;8:960–70, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30364-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30364-8).
  15. Markham A. Setmelanotide: First Approval. *Drugs*. 2021;81:397–403, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-021-01470-9>.
  16. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest*. 2000;106:271–9, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI9397>.
  17. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*. 1997;88:131–41, [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81865-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81865-6).
  18. Turcot V, Lu Y, Highland HM, Schurmann C, Justice AE, Fine RS, et al. Protein-altering variants associated with body mass index implicate pathways that control energy intake and expenditure in obesity. *Nat Genet*. 2018;50:26–41, <http://dx.doi.org/10.1038/s41588-017-0011-x>.
  19. Loos RJ. The genetic epidemiology of melanocortin 4 receptor variants. *Eur J Pharmacol*. 2011;660:156–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.01.033>.
  20. Xi B, Chandak GR, Shen Y, Wang Q, Zhou D. Association between common polymorphism near the MC4R gene and obesity risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7:e45731, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0045731>.
  21. Zobel DP, Andreasen CH, Grarup N, Eiberg H, Sorensen TIA, Sandbæk A, et al. Variants near MC4R are associated with obesity and influence obesity-related quantitative traits in a population of middle-aged people: Studies of 14,940 Danes. *Diabetes*. 2009;58:757–64, <http://dx.doi.org/10.2337/db08-0620>.
  22. Muller YL, Thearle MS, Piaggi P, Hanson R, Hoffman D, Gene B, et al. Common genetic variation in and near the melanocortin 4 receptor gene (MC4R) is associated with body mass index in American Indian adults and children. *Hum Genet*. 2014;133:1431–41, <http://dx.doi.org/10.1007/s00439-014-1477-6>.
  23. Celis-Morales CA, Perez-Bravo F, Ibanes L, Sanzana R, Hormazabal E, Ulloa N, et al. Insulin resistance in Chileans of European and indigenous descent: Evidence for an ethnicity x environment interaction. *PLoS One*. 2011;6:e24690, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0024690>.
  24. Scafoglieri A, Tresignie J, Provyn S, Marfell-Jones M., Reilly T., Bautmans I., et al. Prediction of segmental lean mass using anthropometric variables in young adults. *J Sports Sci*. 2012;30:777–85, <http://dx.doi.org/10.1080/02640414.2012.670716>.
  25. Kimura Y, Kobayashi M, Asari M, Higuchi I, Narumi K, Furugen A, et al. Genetic variations in the monocarboxylate transporter genes (SLC16A1, SLC16A3, and SLC16A11) in the Japanese population. *Drug Metab Pharmacokin*. 2018;33:215–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dmpk.2018.05.001>.
  26. Apud E, Jones PR. Validity of skinfold thickness as an estimation of fatty mass, with reference to the equations of Durnin and Womersley. *Rev Med Chil*. 1980;108:807–13.
  27. Freedson PS, Melanson E, Sirard J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30:777–81, <http://dx.doi.org/10.1097/00005768-199805000-00021>.
  28. Brandkvist M, Bjorngaard JH, Odegard RA, Asvold BO, Sund ER, Vie GA. Quantifying the impact of genes on body mass index during the obesity epidemic: Longitudinal findings from the HUNT Study. *BMJ*. 2019;366, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4067>.
  29. Villagran M, Petermann F, Martinez-Sanguinetti MA, Celis-Morales C. The interaction of our genes with the obesogenic environment [Article in Spanish]. *Rev Med Chile*. 2019;147:1491–6.
  30. Valladares M, Dominguez-Vasquez P, Obregon AM, Weisstaub G, Burrows R, Maiz A, et al. Melanocortin-4 receptor gene variants in Chilean families: Association with childhood obesity and eating behavior. *Nutr Neurosci*. 2010;13:71–8, <http://dx.doi.org/10.1179/147683010X12611460763643>.
  31. Vega JA, Salazar G, Hodgson MI, Cataldo LR, Valladares M, Obregon AM, et al. Melanocortin-4 Receptor Gene Variation Is Associated with Eating Behavior in Chilean Adults. *Ann Nutr Metab*. 2016;68:35–41, <http://dx.doi.org/10.1159/000439092>.
  32. Ho-Urriola J, Guzman-Guzman IP, Smalley SV, González A, Weisstaub G, Dominguez-Vasquez P, et al. Melanocortin-4 receptor polymorphism rs17782313: Association with obesity and eating in the absence of hunger in Chilean children. *Nutrition*. 2014;30:145–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2013.05.030>.
  33. 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*. 2019;177:597.e9–607.e9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.044>.
34. Morell-Azanza L, Ojeda-Rodriguez A, Giuranna J, Azcona-SanJulian MC, Hebebrand J, Marti A, et al. Melanocortin-4 Receptor and Lipocalin 2 Gene Variants in Spanish Children with Abdominal Obesity: Effects on BMI-SDS After a Lifestyle Intervention. *Nutrients*. 2019;11, <http://dx.doi.org/10.3390/nu11050960>.
35. van der Klaauw AA, Keogh JM, Henning E, Stephenson C, Kelway S, Trowse VM, et al. Divergent effects of central melanocortin signalling on fat and sucrose preference in humans. *Nat Commun*. 2016;7:13055, <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms13055>.
36. Petermann F, Villagrán M, Troncoso C, Mardones L, Leiva AM, Martínez MA, et al. Association between FTO (rs9939609) genotype and adiposity markers in Chilean adults [Article in Spanish]. *Rev Med Chil*. 2018;146:717–26, <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000600717>.
37. Petermann-Rocha F, Lasserre-Laso N, Villagrán M, Mardones L, Martínez MA, Leiva AM, et al. Association of the TCF7L2 (RS7903146) genotype with adiposity and metabolic markers in the Chilean adult population [Article in Spanish]. *Rev Med Chil*. 2019;147:965–76, <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000800965>.
38. Mardones L, Petermann-Rocha F, Martínez-Sanguinetti MA, Leiva AM, Troncoso-Pantoja C, Martorell M, et al. Genetic variants in the *SLC16A11* gene are associated with increased BMI and insulin levels in nondiabetic Chilean population. *Arch Endocrinol Metab*. 2021, <http://dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000359>.