

Conferencias y Simposios

CÁPSULA. Obesidad del abordaje clínico a la medicina de precisión

Coordinador: Luis De Loredo

Obesidad monogénica: lo que todo médico debe saber

María Eugenia Andrés

Servicio de Nutrición, Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Las obesidades monogénicas y sindrómicas de alta penetrancia resultan de variantes genéticas raras con mínima influencia ambiental. Estas condiciones pueden diferenciarse de la obesidad poligénica según síntomas clave, como la hiperfagia (hambre abrumadora), la obesidad grave de inicio temprano (antes de los 5 años de edad) y las respuestas subóptimas a terapias no dirigidas. Por ello, el diagnóstico oportuno es fundamental para orientar las estrategias de manejo y reducir la carga de la enfermedad.

Comprender en profundidad la fisiopatología subyacente y los mecanismos moleculares que delimitan estas patologías permite facilitar sustancialmente tanto el diagnóstico como el abordaje terapéutico. En los últimos años, los avances realizados en el análisis genético han hecho posible desarrollar tratamientos farmacológicos innovadores para diversas formas de obesidad genética. Ahora es viable identificar pacientes específicos que pueden beneficiarse de terapias dirigidas según sus mecanismos genéticos únicos, mediante la comprensión de las vías moleculares implicadas en el desarrollo de la enfermedad.

Como se ha demostrado recientemente, dos fármacos -metreleptina (agonista LPR) y setmelanotida (agonistas MC4R- se han identificado como intervenciones potencialmente eficaces en el tratamiento de ciertas formas raras de obesidad monogénica causadas por variantes con pérdida de función en genes implicados en la vía leptina-melanocortina. La evidencia respalda la eficacia y seguridad de estas moléculas de precisión en grupos etarios aún más jóvenes (desde los 2 años de edad). Asimismo, se han expandido las indicaciones regulatorias internacionales, abarcando no solo deficiencias en la vía leptina-melanocortina (POMC, LEPR, PCSK1) y ciliopatías (síndrome de Bardet-Biedl), sino también formas complejas de obesidad hipotalámica adquirida.

Estos medicamentos de precisión han demostrado una sólida eficacia clínica para intervenir directamente en las vías de señalización del hipotálamo, logrando reducir con éxito el IMC. Por lo tanto, ante la presencia de un cuadro de obesidad en la primera infancia, se vuelve prioritario implementar pruebas genéticas dirigidas. El diagnóstico oportuno de estas variantes resulta indispensable en la práctica clínica para mitigar eficazmente la hiperfagia extrema y el aumento del IMC.

El reconocimiento de estas características distintivas faculta al personal médico para abandonar intervenciones ineficaces y adoptar tratamientos individualizados que mejoran de forma drástica la calidad de vida a largo plazo. Bajo esta premisa, es fundamental continuar la investigación traslacional sobre las enfermedades monogénicas y sindrómicas de la vía MC4R, ya que aún quedan múltiples desafíos por resolver.

Bibliografía

- . Funcke JB, von Schnurbein J, Volckmar AL, et al. Monogenic and syndromic obesity: from differentiating molecular mechanisms to targeted precision treatments. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(11):675-691.
- . Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in pro-opiomelanocortin or leptin receptor deficiency: two, phase 3, open-label, multicentre trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(12):960-971.

. Haws R, Brady S, Davis E, et al. Effect of setmelanotide for controlling weight and hunger in Bardet-Biedl syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol.

2022;10(12):859-868.

. Kühnen P, Kleinau G, Biebermann H. Syndromic and monogenic obesity: new opportunities due to targeted pharmacological approaches. Trends Mol Med. 2024;30(2):142-155.

Palabras clave: obesidad monogénica.

CAPSULE. Obesity from the clinical approach to precision medicine

Coordinator: Luis De Loredó

Monogenic obesity: what every doctor should know

María Eugenia Andrés

Nutrition Service, Pedro de Elizalde Children's Hospital, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina

High-penetrance monogenic and syndromic obesities result from rare genetic variants with minimal environmental influence. These conditions can be differentiated from polygenic obesity based on key symptoms, such as hyperphagia (overwhelming hunger), severe early-onset obesity (before 5 years of age), and suboptimal responses to non-targeted therapies. Therefore, timely diagnosis is essential to guide management strategies and reduce the burden of disease.

A deep understanding of the underlying pathophysiology and the molecular mechanisms that define these pathologies substantially facilitates both diagnosis and the therapeutic approach. In recent years, advances in genetic analysis have made it possible to develop innovative pharmacological treatments for various forms of genetic obesity. It is now viable to identify specific patients who can benefit from targeted therapies based on their unique genetic mechanisms, through an understanding of the molecular pathways involved in the development of the disease.

As recently demonstrated, two drugs—metreleptin (an LPR agonist) and setmelanotide (MC4R agonists)—have been identified as potentially effective interventions in the treatment of certain rare forms of monogenic obesity caused by loss-of-function variants in genes involved in the leptin-melanocortin pathway. Evidence supports the efficacy and safety of these precision molecules in even younger age groups (from 2 years of age). Likewise, international regulatory indications have expanded, covering not only deficiencies in the leptin-melanocortin pathway (POMC, LEPR, PCSK1) and ciliopathies (Bardet-Biedl syndrome), but also complex forms of acquired hypothalamic obesity.

These precision medications have demonstrated robust clinical efficacy in intervening directly within hypothalamic signaling pathways, successfully achieving a reduction in BMI. Therefore, when faced with a clinical presentation of obesity in early childhood, implementing targeted genetic testing becomes a priority. The timely diagnosis of these variants is indispensable in clinical practice to effectively mitigate extreme hyperphagia and the increase in BMI.

The recognition of these distinctive features empowers medical personnel to abandon ineffective interventions and adopt individualized treatments that drastically improve long-term quality of life. Under this premise, it is essential to continue translational research on monogenic and syndromic diseases of the MC4R pathway, as multiple challenges remain to be addressed.

Key words: Monogenic obesity