

medgen 2017 · 29:348–359  
<https://doi.org/10.1007/s11825-017-0157-z>  
 Online publiziert: 20. November 2017  
 © Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.



Julia von Schnurbein · Martin Wabitsch

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE) Ulm, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Deutschland

# Monogene Adipositas

## Pathophysiologie – Diagnostik – Therapieoptionen

### Einleitung

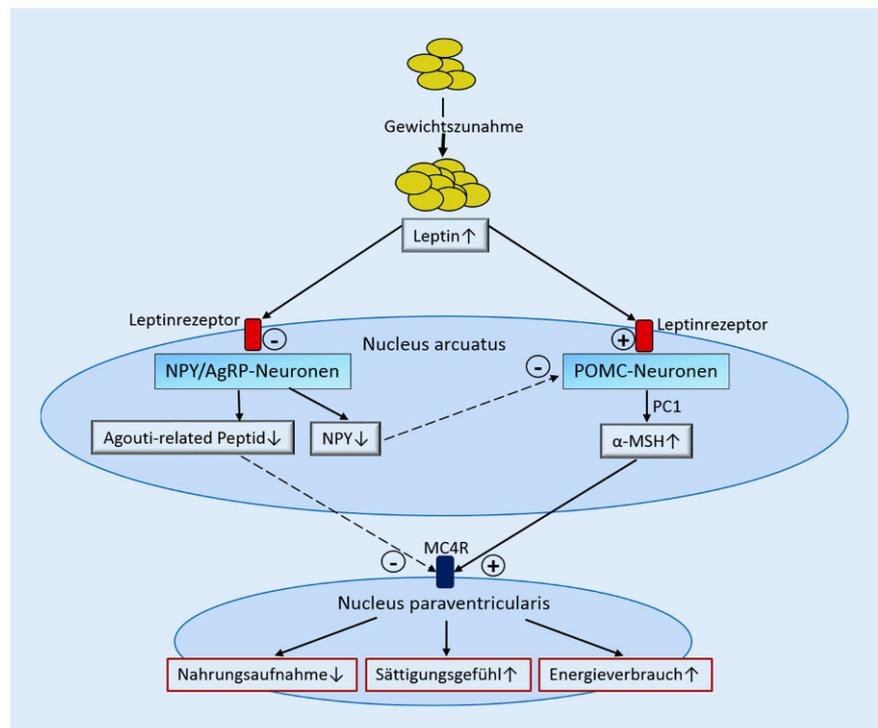
Monogene Adipositasformen sind sehr seltene Störungen. Bei der großen Mehrheit adipöser Patienten führen eine polygene Veranlagung (Artikel Giuranna et al. in diesem Heft) und Adipositas fördernde Lebensbedingungen zur Adipositas. Dennoch gewinnt das Wissen über monogene Adipositasformen zunehmend an Bedeutung. Zum einen kann es für die Betroffenen und ihre Familien eine enorme Erleichterung bedeuten, die Ursache der Adipositas zu verstehen. Einigen wenigen Patienten kann sogar eine kausale oder zumindest optimierte Therapie angeboten werden. Dazu kommt, dass bei den autosomal-rezessiven Erbgängen für die Familie ein 25 %-Risiko besteht, ein weiteres betroffenes Kind zu bekommen. Zum anderen erweitern gerade die Erkenntnisse aus dem Bereich der monogenen Adipositas auch wesentlich unser Verständnis von Adipositas an sich.

Patienten mit einer monogenen Adipositas zeichnen sich durch eine zumeist ausgeprägte, oft bereits im Säuglings- oder Kleinkindalter beginnende Hyperphagie und damit rasche Entwicklung der schweren Adipositas aus (Artikel Kohlsdorf et al. in diesem Heft). Allerdings kann bisher bei Patienten mit extremer frühkindlicher Adipositas nur bei einer Minderheit eine monogene Störung nachgewiesen werden [39]. Selbst wenn nicht alle Formen der extremen frühkindlichen Adipositas durch monogene Störungen ausgelöst werden, legt dies nahe, dass noch lange nicht alle monogenen Störungen bekannt sind. Umgekehrt kann es auch sein, dass weni-

ger typische Präsentationsformen bisher übersehen werden.

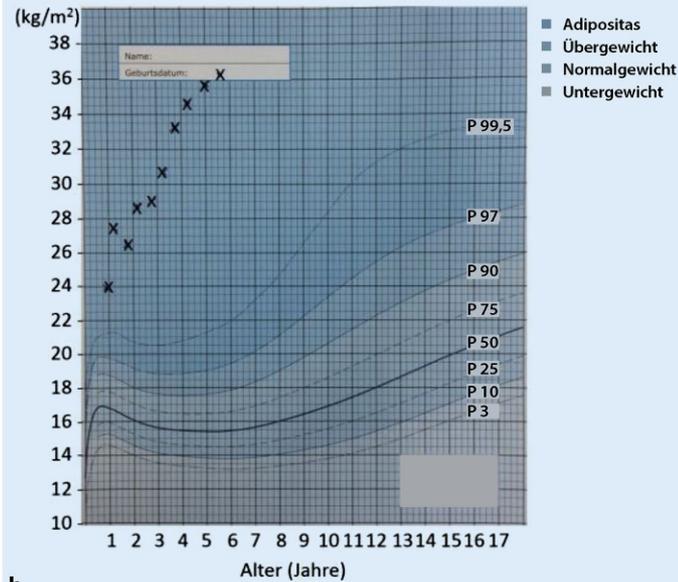
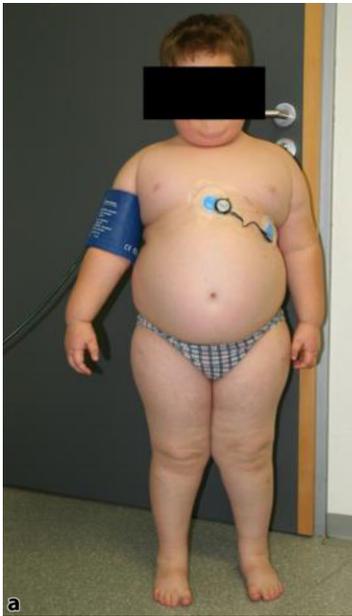
Die wichtigsten bekannten monogenen Adipositasformen betreffen Störungen des Leptin-Melanocortin-Systems. Das Peptidhormon Leptin wird vorrangig von Fettzellen produziert [28, 83]. Seine Produktion ist abhängig vom Energiehaushalt und proportional zum BMI bzw. zur Fettmasse [27]. Im Hungerzustand und bei Gewichtsabnahme wird

die Leptinproduktion verringert [28]. Wenn dagegen dem Körper ausreichend Kalorien zugeführt wurden, wird vermehrt Leptin ausgeschüttet [27]. Über das Blut gelangt Leptin zum Gehirn, wo es über spezifische Leptinrezeptoren [75] zwei Neuronenarten des Nucleus arcuatus im Hypothalamus stimuliert; zum einen Neuronen, die Neuropeptid Y (NPY) und Agouti related Peptid (AgRP) produzieren, und zum anderen



**Abb. 1** ▲ Der Leptin-Melanocortin-Signalweg. Eine Zunahme des Fettgewebes führt zu einer vermehrten Produktion von Leptin [28]. Dadurch wird die Produktion von NPY/AgRP reduziert und deren hemmender Einfluss auf den Nucleus paraventricularis vermindert. Gleichzeitig wird die Produktion von α-MSH gesteigert [17], welches über den MC4R eine Steigerung des Sättigungsgefühls hervorruft [11].

(NPY Neuropeptid Y, AgRP Agouti-related Peptid, POMC Proopiomelanocortin, PC1 Proopiomelanocortin-Convertase 1/3, MSH melanozytenstimulierendes Hormon, MC4R Melanocortin-4-Rezeptor)



**Abb. 2** ◀ Patient mit biologisch inaktivem Leptin. Foto (a) und BMI-Verlauf (b) im Vergleich zum BMI altersentsprechender deutscher Jungen [44] eines Jungen mit bioinaktivem Leptin. (BMI Body Mass Index)

Proopiomelanocortin (POMC) produzierende Neuronen [61]. Leptin wirkt dabei hemmend auf die Produktion von NPY und AgRP [74], welche normalerweise ihrerseits die POMC-Produktion unterdrücken (NPY) [17] bzw. hemmend auf die Zellen des Nucleus paraventricularis (AgRP) wirken [58]. Dagegen stimuliert Leptin direkt die POMC-Produktion in den POMC-Neuronen ([17]; **Abb. 1**). POMC ist ein Hormonvorläufer-Polypeptid, das durch spezifische Enzyme, wie die Prohormon-Convertase 1/3 (PC1/3) in verschiedene Hormone gespalten wird (**Abb. 2**). Dadurch wird unter anderem das  $\alpha$ -melanozytenstimulierende Hormon ( $\alpha$ -MSH) freigesetzt. Dieses  $\alpha$ -MSH bewirkt eine Aktivierung der sogenannten Melanocortin-4-Rezeptoren (MC4R) der Zellen des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus. Diese Aktivierung führt zu dem Gefühl der Sättigung ([11]; **Abb. 1**).

Biallelische, funktionell relevante Mutationen in den Genen für Leptin (*LEP*), Leptinrezeptor (*LEPR*), POMC (*POMC*) oder PC1/3 (*PCSK1*) führen zu einer ausgeprägten frühkindlichen Adipositas. All diese Adipositasformen sind inzwischen sehr gut untersucht und werden im weiteren Abschnitt ausführlich behandelt. **Tab. 1** stellt sie im Überblick vor.

Die häufigste Form der monogenen Adipositas mit Mutation im *MC4R*-Gen

stellt eine Sonderform dar, da hier ein kodominanter Erbgang vorliegt (**Tab. 2**).

Es sind inzwischen eine ganze Reihe von Mutationen in weiteren Genen identifiziert worden, die zu einer autosomal-dominant vererbten Adipositas führen (**Tab. 2 und 3**). Einige dieser Mutationen sind allerdings bisher erst in einem Fall/einer einzigen Kohorte (*TrkB*, *KSR2*, *UCP3*) oder nur in zwei Kohorten (*MRAP2*) gefunden worden, sodass noch nicht sicher bewiesen ist, dass diese Mutationen ursächlich für die beschriebene Adipositas sind. Da bei einigen dieser Genmutationen zusätzliche Symptome wie z. B. mentale Retardierung auftreten, ist hier der Übergang zu syndromalen Adipositasformen fließend.

Einige Varianten in vielen der hier beschriebenen Genen stellen zusätzlich Risikofaktoren für eine polygenetische Adipositas dar.

### Autosomal-rezessiv vererbte Störungen im Leptin-Melanocortin-Signalweg

#### Leptinmangel und biologisch inaktives Leptin

#### Pathophysiologie

Leptin ist ein pleiotropes Peptidhormon, das neben der Erzeugung eines Sättigungsgefühls (s. oben) u. a. eine wichtige Rolle in der Regulation der Pubertät

spielt, bei der es auf hypothalamischer Ebene permissiv wirkt [14, 21, 73]. Der genaue Mechanismus dieser Regulation ist bisher jedoch unbekannt [13].

### Geschichte und Epidemiologie

Bereits 1950 wurde die sogenannte ob/ob Maus beschrieben, deren genetischer Defekt initial unklar war. Diese Mäuse zeigen neben ihrer ausgeprägten frühen Adipositas eine starke Hyperphagie, einen reduzierten Grundumsatz, Kälteintoleranz, Fertilitätsstörungen und immunologische Probleme [40]. Nach erstmaliger Beschreibung des Leptingens bei der Maus 1994 [83] wurden 1997 zwei Patienten mit Leptinmangel [55] beschrieben. Daraufhin dachte man zunächst, dass Leptinmangel eine häufige Ursache der extremen Adipositas wäre. Trotz intensiver weltweiter Suche wurden jedoch insgesamt bis heute nur Berichte über etwa 50 Patienten mit angeborenem Leptinmangel veröffentlicht [29]. Die meisten Patienten stammen aus konsanguinen Familien pakistanischen Ursprungs mit einer einzigen Gründermutation. Nach mündlichen Berichten aus Pakistan ist mit vielleicht 100 Patienten insgesamt weltweit zu rechnen. Zusätzlich zum angeborenem Leptinmangel wurde 2015 ein Kind identifiziert, das trotz sehr hoher bzw. für dessen BMI normaler Leptinspiegel und unauffälligem Leptinrezeptor die typischen

Merkmale eines Leptinmangels aufwies. Es ließ sich hier eine neue homozygote Mutation im Leptingen nachweisen, die zu einem biologisch inaktiven Leptin führt [78]. Inzwischen sind weitere Patienten mit biologisch inaktivem Leptin beschrieben worden ([79]; **Abb. 2**).

### Phänotyp

Patienten mit Leptinmangel und biologisch inaktivem Leptin zeigen denselben Phänotyp [78, 79]. Die meisten Patienten werden mit normalem Geburtsgewicht und normaler Geburtslänge geboren, zeigen dann aber bereits im ersten Lebensjahr eine rapide Gewichtszunahme, die (zumindest bei in Europa lebenden Patienten) spätestens bis zum zweiten Geburtstag zu einem BMI >25 kg/m<sup>2</sup> und zu einem BMI >30 kg/m<sup>2</sup> bis zum fünften Geburtstag führt (Artikel Kohlsdorf et al. in diesem Heft).

Belastend für die Familie ist die fast immer mit der Krankheit einhergehende Hyperphagie. Begleitend zu der Adipositas entwickeln die Patienten oft einen Hyperinsulinismus bis hin zu einem Diabetes mellitus Typ 2 und Anzeichen für eine Steatosis hepatis. Der Blutdruck dagegen bleibt trotz der massiven Adipositas bei einigen der Patienten im Normalbereich. Zusätzlich zu den metabolischen Veränderungen zeigen die Patienten einen hypogonadotropen Hypogonadismus [26]. Die Gonadotropine normalisieren sich spontan im Erwachsenenalter, der Pubertätsverlauf ist jedoch deutlich verzögert und die spontane Entwicklung sekundärer Geschlechtsorgane bleibt mangelhaft [59]. Es ist anzunehmen, dass auch eine Fertilitätsstörung vorliegt. Für einige, aber nicht alle Patienten wurden auch Störungen des Immunsystems beschrieben [23, 26]. Zusätzlich besteht bei vielen Patienten ein milder Hypothyreoidismus, vermutlich hypothalamischen Ursprungs.

Heterozygote Anlageträger zeigen einen reduzierten BMI/Leptin-Quotienten [26] und haben eventuell ein erhöhtes Risiko für Übergewicht mit einem erhöhten Körperfettanteil [22].

### Therapie

Für Patienten mit Leptinmangel/biologisch inaktivem Leptin steht mit hu-

medgen 2017 · 29:348–359 <https://doi.org/10.1007/s11825-017-0157-z>  
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

J. von Schnurbein · M. Wabitsch

## Monogene Adipositas. Pathophysiologie – Diagnostik – Therapieoptionen

### Zusammenfassung

Autosomal-rezessiv vererbte Mutationen in den Genen für Leptin, Leptinrezeptor, Proopiomelanocortin (POMC) und Prohormon-Convertase (PC1) führen zu einer ausgeprägten frühkindlichen Adipositas. Patienten mit biologisch inaktivem Leptin oder Leptinmangel können mit humanem rekombinanten Leptin erfolgreich behandelt werden. Für die anderen Patienten hat sich die Behandlung mit einem  $\alpha$ -MSH-Analogen als erfolgreich erwiesen (POMC-Patienten) bzw. befindet sich derzeit in Erprobung. Kodominant vererbte Mutationen im *MC4R*-Gen stellen die häufigste Form der monogenen Adipositas dar. Eine kausale Therapie ist hier allerdings nicht möglich. Es sind inzwischen noch weitere, autosomal-rezessiv vererbte Genmutationen identifiziert worden, die ebenfalls mit einer ausgeprägten Adipositas assoziiert sind. Die meisten dieser

Mutationen liegen in Genen, die in die Signaltransduktion von MC4R oder dem Leptinrezeptor involviert sind. Auch für diese Patienten gibt es aktuell noch keine kausale Therapie.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit extremer frühkindlicher Adipositas sollte eine molekulargenetische Diagnostik eingeleitet werden, da die Diagnosestellung für die Betroffenen und ihre Familie eine enorme Erleichterung bedeuten kann. Außerdem gewinnen die Familien Klarheit über das Wiederholungsrisiko und eventuell ist sogar eine kausale oder zumindest optimierte Therapie möglich.

### Schlüsselwörter

Monogene Adipositas · Leptin · Leptinrezeptor · Melanocortin-4-Rezeptor · POMC

## Monogenic obesity. Pathophysiology, diagnostics and treatment options

### Abstract

Autosomal recessive inherited mutations in the genes for leptin, leptin receptor, proopiomelanocortin (POMC) and prohormon convertase 1 (PC1) cause severe early onset obesity. Patients with biologically inactive leptin or leptin deficiency can be treated very effectively with human recombinant leptin. For the other patients, an alpha-MSH analog has proven to be effective (POMC patients) or is currently on trial. Codominantly inherited mutations in the *MC4R* gene cause the most common form of monogenic obesity. Unfortunately, for the time being no causal therapy is available to these patients. Further autosomal dominant inherited mutations associated with extreme obesity have been

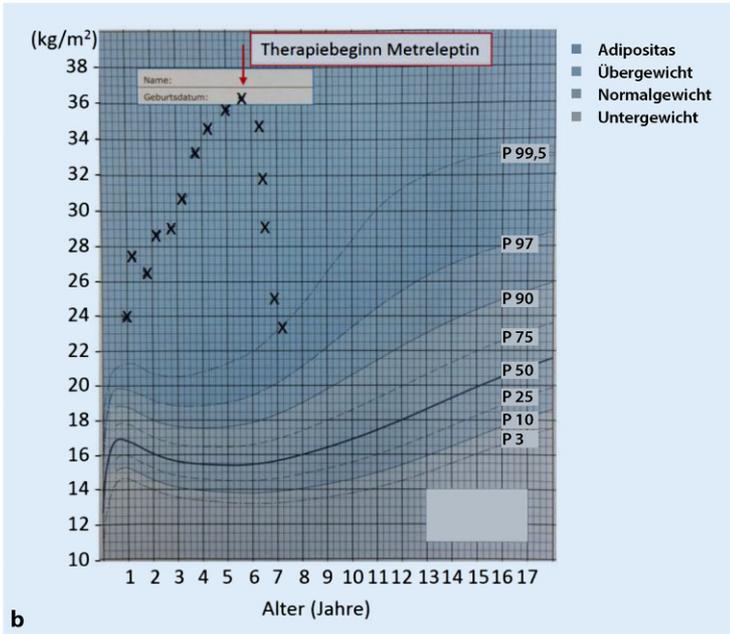
identified, most of them in genes associated with the signal transduction pathway of either the leptin receptor or MC4R. No causal therapy is available for these patients either. Conclusion: in patients with severe early onset obesity, a molecular diagnostic procedure should be initiated because finding the cause of the obesity can help to lessen the disease burden for the family. In addition, it will help them to understand the recurrence risk and in rare cases will enable a causal or at least an optimized treatment.

### Keywords

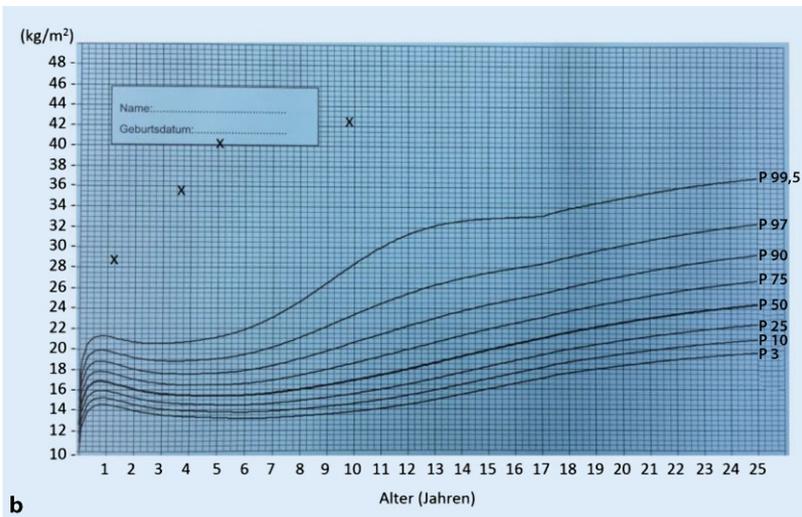
Monogenic obesity · Leptin · Leptin receptor · Melanocortin-4 receptor · POMC

manem rekombinanten Leptin (Metreleptin, Aegerion Pharmaceuticals Inc.) eine ursächliche Behandlung zur Verfügung. Unter täglichen subkutanen Gaben kommt es zu einer Normalisierung des Hungergefühls und einer rapiden Gewichtsabnahme (**Abb. 3**) und bei einigen Patienten zu einer Verbesserung der immunologischen Funktion [23].

Noch vor einer nennenswerten Gewichtsabnahme verbessern sich außerdem die metabolischen Veränderungen [71] und es kommt rasch zu einem normalen Voranschreiten der Pubertät [70]. Bisher ist bei einer Patientin eine Schwangerschaft unter Leptinbehandlung beschrieben (mündliche Mitteilung, Prof. Dr. Sadaf Farooqi, University of Cambridge, Department of Clini-



**Abb. 3** ◀ Veränderung des BMI unter Metreleptin-Therapie. Foto (a) und BMI-Verlauf (b) im Vergleich zum BMI altersentsprechender deutscher Jungen [44] eines etwa 7 Jahre alten Jungen mit biologisch inaktivem Leptin [79] unter Metreleptin-Therapie. (BMI Body Mass Index)



**Abb. 4** ◀ Junge mit Leptinrezeptordefekt. Foto (a) und BMI-Perzentilenkurve (b) eines Jungen mit Leptinrezeptordefekt im Alter von knapp 10 Jahren im Vergleich zu gleichaltrigen Jungen [44]. (BMI Body Mass Index)

cal Biochemistry). Da die Behandlung von Leptinmangel/biologisch inaktivem Leptin bis heute noch eine Offlabel-Therapie ist, wird sie weltweit nur an wenigen Zentren durchgeführt (z. B. Ulm, Cambridge) [21, 26].

### Leptinrezeptormutationen

#### Pathophysiologie

Der Leptinrezeptor gehört zur Familie der Zytokinrezeptoren [75]. Beim Menschen können verschiedene Isoformen nachgewiesen werden. Dabei spielt die sogenannte lange Isoform die entscheidende Rolle bei der Transduktion des Leptinsignals in einer Zelle. Diese

Isoform besteht aus einer extrazellulären, ligandenbindenden Domäne, einer transmembranären Domäne und einer zytoplasmatischen signalübertragenden Domäne. Die Bindung von Leptin an die extrazelluläre Domäne führt zu einer Homodimerisierung des Rezeptors und zu einer Phosphorylierung der mit dem Rezeptor assoziierten JAK2-Kinase [82]. Der Rezeptor kann auf einer großen Vielzahl an Zellen in unterschiedlichen Geweben nachgewiesen werden, wie zum Beispiel dem Fettgewebe, Lunge, Niere, aber insbesondere auf vielen Zellen des zentralen Nervensystems (ZNS), vor allem im Hypothalamus [67]. Auch für die Leptinrezeptormutation gibt es

ein Mausmodell – die sogenannte db/db Maus [37].

#### Epidemiologie

In 1998 wurden die ersten drei Patienten mit homozygoten Leptinrezeptormutationen identifiziert [15]. Biallelische Mutationen im Leptinrezeptorgen treten etwas häufiger auf als Mutationen im Leptingen – die Häufigkeit wird in Populationen mit extremer frühkindlicher Adipositas mit 2–3 % angegeben [38]. Auch hier zeigt sich eine Häufung in Gesellschaften mit einem hohen Anteil an konsanguinen Ehen wie z. B. in Pakistan [68].

**Tab. 1** Autosomal-rezessiv vererbte Mutationen im Leptin-MC4R-Signalweg

Gen	Häufigkeit	Phänotyp
<i>Leptin</i>	Bisher weniger als 100 Patienten weltweit	Extreme frühkindliche Adipositas Hyperphagie und nahrungsuchendes Verhalten Hypogonadotroper Hypogonadismus Evtl. erhöhte Infektanfälligkeit
<i>Leptinrezeptor</i>	2–3 % in Stichproben mit frühkindlicher Adipositas	Extreme frühkindliche Adipositas Hyperphagie und nahrungsuchendes Verhalten Hypogonadotroper Hypogonadismus Evtl. erhöhte Infektanfälligkeit
<i>POMC</i>	Bisher etwa 10 Patienten weltweit	Extreme frühkindliche Adipositas Hyperphagie Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz Rötliches Haar
<i>PCSK1</i>	Bisher etwa 10 Patienten weltweit	Neonatale Durchfälle und Dystrophie Hyperphagie und ausgeprägte Gewichtszunahme nach dem ersten Geburtstag Hypoglykämien Ggf. zusätzlich sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypothyreose, Diabetes insipidus

*POMC* Proopiomelanocortin, *PCSK1* Gen der Prohormon-Convertase 1/3, *MC4R* Melanocortin-4-Rezeptor

### Phänotyp

Der Phänotyp ist sehr ähnlich dem von Patienten mit Leptinmangel. Auch diese Patienten zeigen eine frühkindliche, extrem rasche Gewichtszunahme nach einem normalen Geburtsgewicht mit ausgeprägt nahrungsuchendem Verhalten und Hyperphagie ([15]; siehe **Abb. 4**).

Auch bei diesen Patienten wurde ein hypogonadotroper Hypogonadismus beschrieben mit einer spontanen Menarche erst nach dem 20. Lebensjahr [57]. Erstaunlicherweise gibt es jedoch einen Fallbericht einer spontanen Schwangerschaft bei einer Patientin, nachdem eine bariatrisch-chirurgische Maßnahme durchgeführt worden war [57]. Des Weiteren gibt es auch bei Patienten mit Leptinrezeptormutation Fallberichte, in denen verstärkte Infektanfälligkeit im Kleinkindalter und eine reduzierte T-Zell-Antwort in In-vitro-Untersuchungen beschrieben wurde [25].

### Therapie

Für Patienten mit Leptinrezeptormutation gibt es bisher keine ursächliche Behandlung. Es gibt Fallberichte von Patienten mit Leptinrezeptormutation,

die sich einer bariatrisch-chirurgischen Maßnahme unterzogen haben, mit teilweise aber nur mäßigem Erfolg [38]. Denkbar ist allerdings, dass auch diesen Patienten in Zukunft eine Behandlung mit  $\alpha$ -MSH angeboten werden kann (s. unten im Abschnitt *POMC*-Mutation) – erste, aktuell noch nicht veröffentlichte, Ergebnisse zeigen einen guten Erfolg (Homepage Rhythm Pharmaceuticals).

### POMC-Mutationen

#### Pathophysiologie

*POMC* ist ein funktionell inaktives Polypeptid, welches in verschiedenen Geweben exprimiert wird, allen voran dem Hypothalamus, aber auch im Hirnstamm, der Hypophyse und der Haut. *POMC* wird nach der Bildung einer ausführlichen, gewebsspezifischen Spaltung unterworfen, sodass eine ganze Reihe verschiedener, kleiner biologisch aktiver Peptide entsteht, u. a. ACTH,  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -MSH ([20]; **Abb. 5**).

Abhängig vom Ausmaß der Mutation führen Mutationen im *POMC*-Gen daher durch den Ausfall weiterer Peptide zu zusätzlichen Symptomen. Da  $\alpha$ -MSH ein Spaltprodukt von ACTH ist (**Abb. 5**), kommt es auch zu ei-

ner Nebennierenrindeninsuffizienz [20, 45]. Die von *POMC* abstammenden Melanocortinpeptide binden an fünf verschiedenen Melanocortinrezeptoren (MCR). Die Aktivierung von MC1-Rezeptoren auf Melanozyten der Epidermis und der Haarfollikel durch  $\alpha$ -MSH führt zu einer Zunahme der Pigmentierung in Haut und Haaren [51].

### Epidemiologie

Bisher sind etwas mehr als zehn Patienten mit homozygoten klinisch relevanten Mutationen im *POMC*-Gen beschrieben worden (Erstveröffentlichung [45]). Zusätzlich zu den beschriebenen homozygoten Mutationen sind (insbesondere in den Familien homozygot Betroffener) zahlreiche heterozygote Anlagenträger beschrieben worden, die ein erhöhtes Risiko für Übergewicht zu haben scheinen – auch wenn es normalgewichtige Anlagenträger gibt [34, 46]. Dies wurde ebenfalls bei Mäusen mit heterozygoter Mutation im *Pomc*-Gen gesehen, die unter normaler Diät normalgewichtig sind, aber unter einer fettreichen Diät stärker als gesunde Mäuse an Gewicht zunehmen [12].

### Phänotyp

Zusätzlich zu der ausgeprägten frühkindlichen Gewichtszunahme fällt bei den Patienten bereits im Säuglingsalter der Hypocortisolismus auf, der sich mit Hypoglykämien, Cholestase und Ikterus präsentiert [45]. Bei mehreren Patienten wurde beschrieben, dass ältere Geschwisterkinder als Säuglinge verstarben – vermutlich an undiagnostiziertem Hypocortisolismus [47]. Des Weiteren besteht bei den Patienten mehr oder weniger ausgeprägt eine Hypopigmentierung mit heller Haut und rötlichem Haar.

In Einzelfallberichten wurden noch weitere Auffälligkeiten beschrieben, wie z. B. Hypothyreose oder verzögerte Pubertät [47], mentale Retardierung und Ataxie [60] und Diabetes mellitus Typ 1 [5].

### Therapie

Die Therapie der Patienten mit *POMC*-Defizienz hat sich bisher auf eine Substitution mit Hydrocortison und kon-

**Tab. 2** Autosomal (ko)-dominant vererbte Mutationen im *MC4R*-Gen und in Genen downstream von *MC4R*

Gen	Häufigkeit	Phänotyp
<i>MC4R</i>	5–6 % in Stichproben mit frühkindlicher Adipositas, 2–3 % in Stichproben nicht selektioniert nach frühkindlicher Adipositas	Bei Patienten mit biallelischer Mutation frühkindliche Gewichtszunahme, ansonsten Beginn der Adipositas zu jedem Zeitpunkt möglich Bei vielen Patienten Reduktion der Hyperphagie im Erwachsenenalter Vermehrtes Höhenwachstum
<i>SIM 1</i>	An die 50 Patienten bisher	Neonatale Hypotonie und Fütterstörungen Anschließend Hyperphagie mit ausgeprägt nahrungsuchendem Verhalten (Prader-Willi-like-Syndrom) Beginn der Adipositas zumeist frühkindlich; Fälle ohne Adipositas oder nur mit milder Ausprägung ebenfalls beschrieben Entwicklungsverzögerung Verminderte Konzentrationsfähigkeit, Gedächtnisstörungen, emotionale Labilität
<i>BDNF</i>	19 Patienten aus einem Kollektiv von Patienten mit WAGR-Syndrom (das <i>BDNF</i> -Gen liegt in der WAGR-Region in 11q); bisher nur ein Fallbericht eines Patienten ohne WAGR-Syndrom	Im Kollektiv von 33 Patienten mit WAGR-Syndrom wurden alle 19 Patienten mit <i>BDNF</i> -Deletion mit 10 Jahren adipös im Gegensatz zu nur 20 % der 14 Patienten ohne <i>BDNF</i> -Deletion Intellektuelle Einschränkungen, Hyperphagie
<i>NTRK2</i>	Bisher 1 Fallbericht	Ausgeprägte Adipositas und mentale Retardierung
<i>MRAP2</i>	Bisher 7 Patienten	Identifiziert bei Patienten mit extremer frühkindlicher Adipositas

Alle hier aufgeführten Mutationen werden autosomal-dominant vererbt, bis auf *MC4R*-Mutationen, die einen kodominanten Vererbungsmodus zeigen  
*SIM1* Single minded 1, *BDNF* Brain-derived neurotrophic factor, *NTRK2* Gen der Tropomyosinrezeptor-Kinase B2, *MRAP2* Melanocortin-Rezeptor-akzessorisches-Protein 2

**Tab. 3** Weitere autosomal-dominant vererbte Mutation, assoziiert mit extremer Adipositas

Gen	Häufigkeit	Phänotyp
<i>SH2B1</i>	Bisher an die 50 Patienten weltweit beschrieben. Häufigkeit 1 % in einer Kohorte mit 581 adipösen Kindern und Jugendlichen, 2 % in einer Kohorte mit frühkindlicher Adipositas und ausgeprägter Insulinresistenz	Schwere frühkindliche Adipositas Ausgeprägte Insulinresistenz (selbst im Verhältnis für die Adipositas) Entwicklungsverzögerung und aggressives Verhalten
<i>KSR2</i>	Bisher nur in einer einzigen Kohorte mit extremer Adipositas untersucht, darin 23 seltene Varianten identifiziert <i>Cave: bisher nicht repliziert</i>	Hyperphagie und nahrungsuchendes Verhalten Ausgeprägte frühkindliche Adipositas Verminderte basale metabolische Rate Aber nicht alle Träger der Varianten sind adipös/übergewichtig
<i>UCP3</i>	4 seltene Varianten in einer Kohorte mit extremer frühkindlicher Adipositas ( $n = 200$ ) <i>Cave: bisher nicht repliziert</i>	Identifiziert bei Patienten mit extremer frühkindlicher Adipositas

*SH2B1* Src homology 2 B Adapter Protein 1, *KSR2* Kinase suppressor of Ras2, *UCP3* uncoupling protein 3

ventioneller Adipositasbehandlung (mit wenig Erfolg) beschränkt. In 2016 wurde erstmalig die erfolgreiche Behandlung von zwei erwachsenen Patienten mit *POMC*-Mutation mit einem Melanocortin-4-Rezeptoragonisten (Setmelanotide, Rhythm Pharmaceuticals) veröffentlicht [47]. Es kam zu einer sofortigen Reduktion des Hungergefühls mit einem Gewichtsverlust von etwa 20 kg in zwölf Wochen bei beiden Patienten [47]. Für Patienten mit *POMC*-Defizienz wurde daher nun eine Phase 3 Studie (Rhythm Pharmaceuticals) initiiert. Da die Therapie mit dem Melanocortin-4-Rezeptoragonisten downstream vom Leptinrezeptor und auch vom *PC1*-Mangel ansetzt, verspricht dieses Medikament in Zukunft auch eine therapeutische Option für Patienten mit biallelischen Mutationen im *PCSK1*-Gen oder Leptinrezeptorgen zu werden.

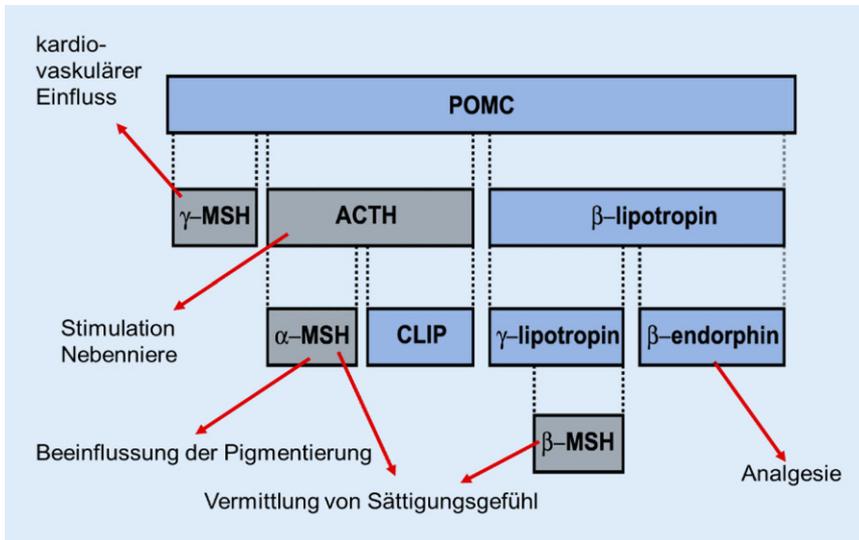
### PC1/3-Mutationen

#### Pathophysiologie

Zahlreiche Hormone und Neuropeptide werden zunächst als biologisch inaktive Vorläufersubstanzen (wie z. B. *POMC*) sezerniert. Erst durch die posttranslationale Spaltung durch Enzyme, sogenannte Prohormon-Convertasen (PCs), werden die aktiven Peptide freigesetzt.  $\alpha$ -MSH wird aus *POMC* durch die Prohormon-Convertase *PC1/3* (auch vereinfacht *PC1*) freigesetzt [6]. *PC1* agiert jedoch auch als Prohormon-Convertase bei der Spaltung von Proinsulin und Proglucagon sowie weiteren Peptiden [84]. Daher zeigen Patienten mit biallelischen Mutationen in dem Gen, das für *PC1* kodiert (dem *PCSK1*-Gen), auch erhöhte Proinsulin- und *POMC*-Spiegel, während gleichzeitig Insulin- und  $\alpha$ -MSH-Spiegel erniedrigt sind [41].

#### Epidemiologie

Bisher sind weniger als 20 Patienten mit komplettem *PC1*-Mangel beschrieben worden (Erstveröffentlichung [41]). Heterozygote Träger seltener nicht synonyme Varianten zeigen ein 8,7-fach erhöhtes Risiko, eine Adipositas zu entwickeln [18]. Zusätzlich sind häufige, nicht synonyme Varianten im *PCSK1*-Gen beschrieben worden, die mit Adi-



**Abb. 5** ▲ Spaltung des POMC. Darstellung der aus POMC entstehenden Peptide und ihre wichtigsten Funktionen. (POMC Proopiomelanocortin, MSH melanozytenstimulierendes Hormon, ACTH adrenocorticotropes Hormon, CLIP Corticotropin-like intermediate peptide)

positas bei Kindern und Erwachsenen assoziiert sind [7], d. h. einen Risikofaktor für die Entstehung einer polygenen Adipositas darstellen.

### Phänotyp

Patienten mit komplettem Verlust von PC1 fallen durch schwere neonatale Durchfälle auf, die mit Malabsorption und einer hohen Mortalität assoziiert sind. Die Durchfälle sistieren nach dem ersten Lebensjahr; danach dominiert eine Hyperphagie mit exzessiver Gewichtszunahme. Zusätzlich entwickeln die Patienten oft endokrinologische Veränderungen, die eine Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypothyreose, Diabetes insipidus, postprandiale Hypoglykämien, Wachstumshormonmangel und Hypogonadismus beinhalten können. Allerdings haben sie in der Regel keine roten Haare [18].

### Autosomal (ko)-dominant vererbte Mutationen im *MC4R*-Gen und in Genen downstream von *MC4R*

#### Melanocortin-4-Rezeptormutationen (*MC4R*)

#### Pathophysiologie

Wie oben beschrieben, stimuliert  $\alpha$ -MSH das Sättigungszentrum des Hypothalamus via *MC4R*-Rezeptor. Es sind inzwischen über 150 Mutationen beschrieben worden, die unterschiedlich stark die Funktion des Rezeptors beeinflussen, bis hin zu einem kompletten Funktionsausfall [35].

#### Epidemiologie

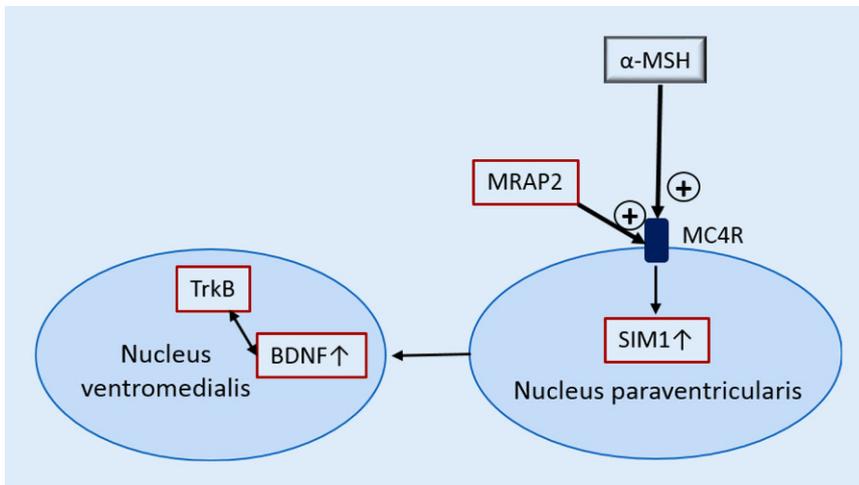
*MC4R*-Mutationen vermitteln die häufigste Ursache der monogenen Adipositas. Da es sich um eine autosomal-kodominante Vererbung (mit variabler Penetranz und Expressivität) handelt, können bereits heterozygot vorliegende Mutationen zu einem Phänotyp führen. Es sind aber auch biallelische Mutationen beschrieben worden [31, 48], die dann zu einem besonders ausgeprägten Phänotyp führen, dessen frühkindlicher BMI-Verlauf vergleichbar ist mit dem Verlauf bei Patienten mit Leptinmangel/Leptinrezeptordefizienz [24]. In

Populationen mit extremer frühkindlicher Adipositas wird die Häufigkeit von funktionell relevanten *MC4R*-Mutationen mit etwa 5–6% [24] angegeben – in pädiatrischen adipösen Kohorten, die nicht nach frühkindlicher Adipositas selektioniert wurden, mit 2–3% [77].

Auch einige der heterozygot Betroffenen zeigen eine frühkindliche Adipositas [77]. Trotz der variablen Penetranz kann eine gewisse Genotyp/Phänotyp-Korrelation festgestellt werden. So führen Mutationen, für die in vitro ein stärkerer Funktionsverlust nachgewiesen wurde, auch zumeist zu einem ausgeprägteren Phänotyp [24, 49]. Allerdings müssen heterozygote Träger einer im In-vitro-Modell funktionell relevanten Mutation keineswegs immer adipös sein. Ähnlich wie bei heterozygoten *POMC*-Mutationsträgern scheinen also zusätzliche Faktoren eine Rolle zu spielen. Des Weiteren bedeutet dies auch, dass der Nachweis einer neuen heterozygoten *MC4R*-Variante nicht zwangsläufig die Ursache der Adipositas eines Patienten ist.

#### Phänotyp

Zusätzlich zur Adipositas zeigen Mutationsträger eine Hyperphagie und teilweise auch ausgeprägte Nahrungssuche. Allerdings bessern sich (bei heterozygoten Trägern) diese Verhaltensmuster im späteren Leben [24]. Bei einigen Patienten ist auch eine Binge-Eating-Störung beschrieben worden, diese Daten konnten jedoch von nachfolgenden Studien nicht bestätigt werden [33, 49]. Einige Mutationen scheinen außerdem das Risiko für Depressionen [52], bipolare Störungen [52] oder ADHS [2] zu erhöhen. Als begleitende metabolische Auffälligkeit ist insbesondere ein Hyperinsulinismus beschrieben [30]. Zusätzlich wurde eine Neigung zu Hochwuchs beschrieben [24, 77]. Im Gegensatz zu Patienten mit Leptin- oder Leptinrezeptormutationen zeigen die meisten Patienten mit *MC4R*-Mutationen eine normale Pubertätsentwicklung – lediglich ein Fallbericht von einem homozygoten Mutationsträger mit hypogonadotropem Hypogonadismus existiert [31].



**Abb. 6** ▲ Signaltransduktion am MC4R. α-MSH bewirkt eine Aktivierung des MC4R. Diese Aktivierung wird durch MRAP2 gesteigert. Im Nucleus paraventricularis und ventromedialis des Hypothalamus kommt es daraufhin zu einer vermehrten Produktion von SIM1 und BDNF. Letzteres bewirkt eine vermehrte Aktivierung seines Rezeptors TrkB. Die Regulation und Funktion von SIM1, BDNF und TrkB werden derzeit erforscht.

(α-MSH α-melanozytenstimulierendes Hormon, MC4R Melanocortin-4-Rezeptor, MRAP2 Melanocortin-Rezeptor-akzessorisches-Protein 2, SIM1 Single minded 1, BDNF Brain-derived neurotrophic factor, TrkB Tropomyosinrezeptorkinase B)

## Therapie

Für Patienten mit *MC4R*-Mutationen gibt es bislang keine ursächliche Behandlung. Lifestyle-Interventionen scheinen bei diesen Patienten initial ähnlich erfolgreich zu sein wie bei vergleichbar adipösen Kindern ohne Mutation – allerdings fällt es den Patienten besonders schwer, das erreichte Gewicht zu halten [65]. Eine ähnliche Beobachtung wurde bei Patienten mit homozygoten Mutationen nach bariatrischer Chirurgie gemacht [42]. In Einzelfallberichten wurde eine gute Gewichtsabnahme nach Methylphenidat-Therapie [3] und Sibutramin beschrieben [31].

In den letzten Jahren sind weitere Peptide identifiziert worden, die in die Signaltransduktion von MC4R involviert sind und bei denen heterozygot vorliegende Mutationen mit extremer Adipositas assoziiert sind:

Die Signaltransduktion am MC4R wird verstärkt durch sogenannte Melanocortin-Rezeptor-akzessorischen-Proteine (MRAP). MRAP2 interagiert direkt mit MC4R und verstärkt die Generation von cAMP nach Stimulation des Rezeptors [4, 72]. Weitere Peptide, die downstream des MC4R involviert sind in die Entstehung des Sättigungsgefühls, sind single-minded 1 (SIM1), brain-de-

rived neurotrophic-factor (BDNF) und dessen spezifischer Rezeptor tropomyosin receptor kinase B (TrkB) – siehe **Abb. 6** und **Tab. 2**.

## SIM1

Bei Mäusen ist der Transkriptionsfaktor SIM1 entscheidend für die Ausreifung der hypothalamischen Nuclei supraopticus und paraventricularis. Daher sind Mäuse mit homozygoten Nullmutationen nicht lebensfähig, während heterozygote Mäuse eine frühe Adipositas entwickeln [53]. Der erste bei Menschen beschriebene Fall hatte eine balancierte De-novo-Translokation, die zu einer funktionellen Haploinsuffizienz von *SIM1* führte und assoziiert war mit einer schweren frühkindlichen Adipositas des Kindes [36]. Seit dieser Entdeckung sind über 50 weitere Patienten identifiziert worden mit zumeist heterozygoten Deletionen, die teilweise auch größere Chromosomenabschnitte betreffen (6q16-Deletionen). Zusätzlich zur Adipositas wird bei diesen Patienten ein Prader-Willi-like-Syndrom beschrieben mit frühkindlicher Hypotonie, Entwicklungsverzögerung und später ausgeprägter Hyperphagie. Allerdings sind nicht alle Patienten mit heterozygoter *SIM1*-Deletion adipös

[43]; einige fallen auch nur durch eine mentale Retardierung auf [54].

## BDNF und TrkB

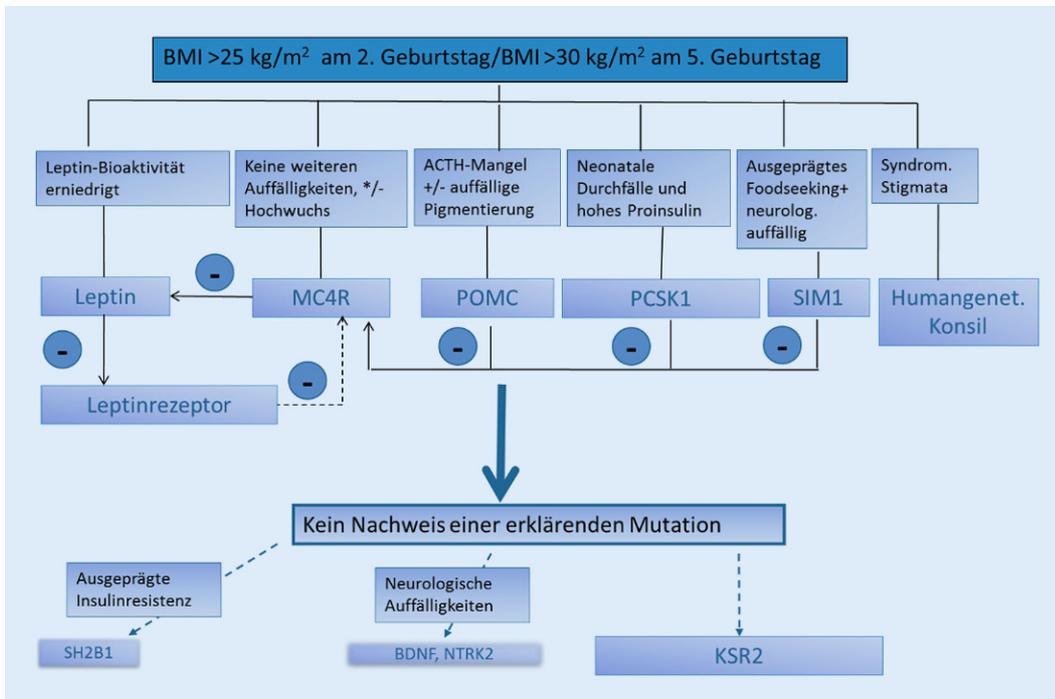
Brain derived neurotrophic factor (BDNF) ist ein wichtiges und weitverbreitetes Neurotrophin, das für neuronale Überlebensfähigkeit und Plastizität verantwortlich gemacht wird. Auch Mäuse mit homozygoten Nullmutationen im *Bdnf*-Gen sind nicht lebensfähig, während heterozygot betroffene Mäuse eine deutliche Hyperphagie und Adipositas zeigen [50]. Intrazerebrale Infusion von BDNF führt bei Mäusen zu einer deutlichen Reduktion von Nahrungsaufnahme und Gewicht [64].

Das *BDNF*-Gen liegt in einem Chromosomenbereich, in dem auch die Gene *WT1* und *PAX6* liegen. Heterozygote Deletionen, die zu einer Haploinsuffizienz der Gene *WT1* und *PAX6* führen, sind die Ursache des seltenen WAGR-Syndroms (definiert durch die Präsenz von Wilms-Tumor, Aniridie, urogenitale Anomalien und mentale Retardierung). WAGR-Patienten, bei denen die Deletion zusätzlich auch das *BDNF*-Gen umfasst, entwickelten in einer Kohortenuntersuchung bis zum zehnten Lebensjahr zu 100 % eine Adipositas, im Gegensatz zu nur 20 % der Patienten, bei denen das *BDNF*-Gen nicht betroffen war [32].

Hinsichtlich des spezifischen Rezeptors von BDNF – Tropomyosinrezeptorkinase B (TrkB) – gibt es bisher einen Fallbericht, in dem eine heterozygote Missensemutation im entsprechenden Gen (*NTRK*) mit schwerer Adipositas und mentaler Retardierung assoziiert war [81].

## Weitere autosomal-dominant vererbte Mutationen, assoziiert mit extremer Adipositas

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Mutationen sind in verschiedenen Studien weitere autosomal-dominant vererbte Mutationen identifiziert worden, die mit extremer Adipositas assoziiert waren. Einige der wichtigsten werden hier vorgestellt (**Tab. 3**).



**Abb. 7** Flussdiagramm zur genetischen Diagnostik bei Patienten mit extremer frühkindlicher Adipositas. Bei unauffälligem Ergebnis der Diagnostik (*Kreis mit Minuszeichen*) sollte zu weiterer Diagnostik (z. B. *MC4R*-Mutationsscreening) geschritten werden. Bei unauffälligem Befund, insbesondere bei zusätzlichem Vorliegen von Fehlbildungen und/oder mentaler Retardierung, ist ggf. auch eine array-CGH bzw. eine Exomsequenzierung zu erwägen. (BMI Body Mass Index, *MC4R* Melanocortin-4-Rezeptor, *POMC* Proopiomelanocortin, *PCSK1* Prohormon Convertase 1-Gen, *SIM1* Single minded 1, *SH2B1* Src homology 2 B Adapter Protein 1, *KSR2* Kinase suppressor of Ras2, *BDNF* Brain-derived neurotrophic factor, *TrkB* Tropomyosin Rezeptor Kinase B)

### Weitere Mutationen – SH2B1

Das Src homology 2 B Adapter Protein 1 (*SH2B1*) ist involviert in die Signaltransduktion einer ganzen Reihe von JAK-assoziierten Zytokinrezeptoren, so auch beim Leptin- und auch beim Insulinrezeptor. Die gezielte Deletion von *SH2B1* führt bei Mäusen zu einer Störung der Leptinsignalübertragung und zu Adipositas [66]. Bei Menschen sind inzwischen einige heterozygote Varianten im *SH2B1*-Gen und auch größere heterozygote Deletionen (16p11.2-Deletionen) bei Patienten mit ausgeprägter Adipositas, Hyperphagie, extremer Insulinresistenz und zum Teil Verhaltensauffälligkeiten identifiziert worden [1, 8, 19, 63, 76]. Zusätzlich konnte für einige *SH2B1*-Varianten gezeigt werden, dass sie mit dem Vorliegen einer polygenen Adipositas assoziiert sind [76].

### Weitere Mutationen – KSR2

Kinase suppressor of Ras2 (*KSR2*) ist ein intrazelluläres Gerüstprotein, das in viele Signalwege involviert ist. Die gezielte Deletion des *Ksr2*-Gens führt bei Mäusen zur Adipositas und Diabetes Typ 2 [9, 16]. In einer Population von Kindern mit extremer frühkindlicher Adipositas fand sich – im Vergleich zur Normalpopulation – eine Anreicherung mit heterozygoten und homozygoten seltenen Varianten im *KSR2*-Gen. Diese Varianten beeinträchtigen im In-vitro-Modell die Fettsäure- und Glukoseoxidation – ein Effekt, der durch Metforminbehandlung verringert werden konnte. In den betroffenen Familien waren die meisten Mutationsträger adipös oder zumindest übergewichtig – allerdings waren sowohl einige Mutationsträger normalgewichtig als auch natürlich einige Wildtypträger in den Familien adipös [62]. Da diese Ergebnisse bisher in keiner weiteren Kohorte repliziert werden konnten, wird es sich erst in der Zukunft zeigen, ob diese

Mutationen tatsächlich kausal für Adipositas bei den Betroffenen sind.

### Weitere Mutationen – UCP3

Human uncoupling protein 3 (*UCP3*) ist ein Mitglied der Familie der mitochondrialen Membranproteine, die die oxidative Phosphorylierung von der Adenosin-5'-Triphosphat-Synthese entkoppeln [10]. In einer Kohorte von 200 Kindern mit frühkindlicher Adipositas wurden vier heterozygote, nicht synonyme Varianten identifiziert, die im Zellmodell zu einer erhöhten Triglyceridspeicherung führten [56]. Auch dieses Ergebnis ist bisher nicht repliziert. Außerdem gibt es Hinweise, dass einige Varianten mit polygener Adipositas assoziiert sind [69].

### Schlussfolgerung

Bei Patienten mit extremer Hyperphagie und einer extremen frühkindlichen Adipositas (BMI über 25 kg/m<sup>2</sup> im zweiten

Lebensjahr und/oder über 30 kg/m<sup>2</sup> im fünften Lebensjahr bzw. einem BMI-SDS >4 an einem der beiden Zeitpunkte; siehe Artikel Kohlsdorf et al. in diesem Heft) sollte an eine monogene Adipositas gedacht werden und entsprechende Diagnostik eingeleitet werden. Zum Ausschluss eines Leptinmangels wurde bis vor Kurzem die Bestimmung von Gesamtleptin durchgeführt. Aufgrund des Vorkommens von Patienten mit bioinaktivem Leptin (die keinen erniedrigten Leptinwert haben) ist dies nicht mehr ausreichend, und es sollte die Bestimmung von biologisch aktivem Leptin durchgeführt werden [80].

Die weitere molekulargenetische Diagnostik sollte durch eventuell zusätzlich bestehende Symptome modifiziert werden (siehe **Abb. 7**). Inzwischen sind in einigen Laboren und Zentren auch Genpanels etabliert, mit denen direkt die wichtigsten Formen der monogenen Adipositas untersucht werden können. Bei unauffälligem Befund, insbesondere bei zusätzlichem Vorliegen von Fehlbildungen und/oder mentaler Retardierung, ist ggf. auch ein array-CGH bzw. eine Exomsequenzierung zu erwägen. Grundsätzlich macht es Sinn, die Diagnostik (und damit auch Befundinterpretation) an diesbezüglich erfahrenen Zentren durchführen zu lassen. Wichtig ist zu bedenken, dass auch ein BMI-SDS <4 eine monogene Adipositas nicht sicher ausschließt.

## Korrespondenzadresse

### J. von Schnurbein

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE) Ulm,  
Sektion Pädiatrische Endokrinologie und  
Diabetologie, Universitätsklinik für Kinder- und  
Jugendmedizin  
Eythstr. 24, 89075 Ulm, Deutschland  
Julia.schnurbein@uniklinik-ulm.de

### M. Wabitsch

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE) Ulm,  
Sektion Pädiatrische Endokrinologie und  
Diabetologie, Universitätsklinik für Kinder- und  
Jugendmedizin  
Eythstr. 24, 89075 Ulm, Deutschland  
martin.wabitsch@uniklinik-ulm.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Wabitsch war als Berater für Aegerion Pharmaceuticals, Inc. tätig. J. von Schnurbein gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Für alle abgedruckten Patientenbilder liegen Abdruckgenehmigungen der Patienten bzw. ihrer Eltern vor.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Literatur

- Aerts E, Beckers S, Zegers D, Van Camp JK, Van Hoorenbeeck K, Massa G, Verrijken A, Mertens IL, Verhulst SL, Rooman RR, Van Gaal LF, Van Hul W (2015) Genetic and structural variation in the SH2B1 gene in the Belgian population. *Mol Genet Metab* 115:193–198. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.05.010>
- Agranat-Meged A, Ghanadri Y, Eisenberg I, Neria BZ, Kieselstein-Gross E, Mitrani-Rosenbaum S (2008) Attention deficit hyperactivity disorder in obese melanocortin-4-receptor (MC4R) deficient subjects: a newly described expression of MC4R deficiency. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147b:1547–1553. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30842>
- Albayrak O, Albrecht B, Scherag S, Barth N, Hinney A, Hebebrand J (2011) Successful methylphenidate treatment of early onset extreme obesity in a child with a melanocortin-4 receptor gene mutation and attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur J Pharmacol* 660:165–170. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.12.023>
- Asai M, Ramachandrappa S, Joachim M, Shen Y, Zhang R, Nuthalapati N, Ramanathan V, Strohlic DE, Ferket P, Linhart K, Ho C, Novoselova TV, Garg S, Ridderstrale M, Marcus C, Hirschhorn JN, Keogh JM, O'Rahilly S, Chan LF, Clark AJ, Farooqi IS, Majzoub JA (2013) Loss of function of the melanocortin 2 receptor accessory protein 2 is associated with mammalian obesity. *Science* 341:275–278. <https://doi.org/10.1126/science.1233000>
- Aslan IR, Ranadive SA, Valle I, Kollipara S, Noble JA, Vaisse C (2014) The melanocortin system and insulin resistance in humans: insights from a patient with complete POMC deficiency and type 1 diabetes mellitus. *Int J Obes (Lond)* 38:148–151. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.53>
- Benjannet S, Rondeau N, Day R, Chretien M, Seidah NG (1991) PC1 and PC2 are proprotein convertases capable of cleaving proopiomelanocortin at distinct pairs of basic residues. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:3564–3568
- Benzinou M, Creemers JW, Choquet H, Lobbens S, Dina C, Durand E, Guerdal A, Boutin P, Jouret B, Heude B, Balkau B, Tichet J, Marre M, Potoczna N, Horber F, Le Stunff C, Czernichow S, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K, Andersen G, Kiess W, Korner A, Kovacs P, Jacobson P, Carlsson LM, Walley AJ, Jorgensen T, Hansen T, Pedersen O, Meyre D, Froguel P (2008) Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity. *Nat Genet* 40:943–945. <https://doi.org/10.1038/ng.177>
- Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszczyk K, Saeed S, Hamilton-Shield J, Clayton-Smith J, O'Rahilly S, Hurles ME, Farooqi IS (2010) Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* 463:666–670. <https://doi.org/10.1038/nature08689>
- Brommage R, Desai U, Revelli JP, Donoviel DB, Fontenot GK, Dacosta CM, Smith DD, Kirkpatrick LL, Coker KJ, Donoviel MS, Eberhart DE, Holt KH, Kelly MR, Paradee WJ, Philips AV, Platt KA, Suwanichkul A, Hansen GM, Sands AT, Zambrowicz BP, Powell DR (2008) High-throughput screening of mouse knockout lines identifies true lean and obese phenotypes. *Obesity (Silver Spring)* 16:2362–2367. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.361>
- Cannon B, Nedergaard J (2004) Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 84:277–359. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>
- Cerda-Reverter JM, Ringholm A, Schioth HB, Peter RE (2003) Molecular cloning, pharmacological characterization, and brain mapping of the melanocortin 4 receptor in the goldfish: involvement in the control of food intake. *Endocrinology* 144:2336–2349. <https://doi.org/10.1210/en.2002-0213>
- Challis BG, Coll AP, Yeo GSH, Pinnock SB, Dickson SL, Thresher RR, Dixon J, Zahn D, Rochford JJ, White A, Oliver RL, Millington G, Aparicio SA, Colledge WH, Russ AP, Carlton MB, O'Rahilly S (2004) Mice lacking pro-opiomelanocortin are sensitive to high-fat feeding but respond normally to the acute anorectic effects of peptide-YY(3–36). *Proc Natl Acad Sci USA* 101:4695–4700. <https://doi.org/10.1073/pnas.0306931101>
- Chehab FF (2014) Leptin and reproduction: past milestones, present undertakings and future endeavors. *J Endocrinol* 223:T37–T48. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0413>
- Chehab FF, Lim ME, Lu R (1996) Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 12:318–320. <https://doi.org/10.1038/ng0396-318>
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lehoucq Y, Froguel P, Guy-Grand B (1998) A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392:398–401
- Costanzo-Garvey DL, Pfluger PT, Dougherty MK, Stock JL, Boehm M, Chaika O, Fernandez MR, Fisher K, Kortum RL, Hong EG, Jun JY, Ko HJ, Schreiner A, Volle DJ, Treece T, Swift AL, Winer M, Chen D, Wu M, Leon LR, Shaw AS, McNeish J, Kim JK, Morrison DK, Tschöp MH, Lewis RE (2009) KSR2 is an essential regulator of AMP kinase, energy expenditure, and insulin sensitivity. *Cell Metab* 10:366–378. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.09.010>
- Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ (2001) Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 411:480–484. <https://doi.org/10.1038/35078085>
- Creemers JW, Choquet H, Stijnen P, Vatin V, Pigeyre M, Beckers S, Meulemans S, Than ME, Yengo L, Tauber M, Balkau B, Elliott P, Jarvelin MR, Van Hul W, Van Gaal L, Horber F, Pattou F, Froguel P, Meyre

- D (2012) Heterozygous mutations causing partial prohormone convertase 1 deficiency contribute to human obesity. *Diabetes* 61:383–390. <https://doi.org/10.2337/db11-0305>
19. Doche ME, Bochukova EG, Su HW, Pearce LR, Keogh JM, Henning E, Cline JM, Saeed S, Dale A, Cheetham T, Barroso I, Argetsinger LS, O'Rahilly S, Rui L, Carter-Su C, Farooqi IS (2012) Human SH2B1 mutations are associated with maladaptive behaviors and obesity. *J Clin Invest* 122:4732–4736. <https://doi.org/10.1172/jci62696>
  20. Eipper BA, Mains RE (1980) Structure and biosynthesis of pro-adrenocorticotropin/endorphin and related peptides. *Endocr Rev* 1:1–27. <https://doi.org/10.1210/edrv-1-1-1>
  21. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S (1999) Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 341:879–884
  22. Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, Jones S, Gibson WT, Trussell R, Jebb SA, Lip GY, O'Rahilly S (2001) Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature* 414:34–35
  23. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM, O'Rahilly S (2002) Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 110:1093–1103
  24. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S (2003) Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 348:1085–1095. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022050>
  25. Farooqi IS, Wangenstein T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, Lank E, Bottomley B, Lopez-Fernandez J, Ferraz-Amaro I, Dattani MT, Ercan O, Myhre AG, Retterstol L, Stanhope R, Edge JA, McKenzie S, Lessan N, Ghodsi M, De Rosa V, Perna F, Fontana S, Barroso I, Undlien DE, O'Rahilly S (2007) Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 356:237–247. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063988>
  26. Fischer-Posovszky P, von Schnurbein J, Moepf B, Lahr G, Strauss G, Barth TF, Kassubek J, Muhleder H, Moller P, Debatin KM, Gierschik P, Wabitsch M (2010) A new missense mutation in the leptin gene causes mild obesity and hypogonadism without affecting T cell responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2836–2840. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2466>
  27. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB, Flier JS (1995a) Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1:1311–1314
  28. Frederich RC, Lollmann B, Hamann A, Napolitano-Rosen A, Kahn BB, Lowell BB, Flier JS (1995b) Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. *J Clin Invest* 96:1658–1663. <https://doi.org/10.1172/jci118206>
  29. Funcke JB, von Schnurbein J, Lennerz B, Lahr G, Debatin KM, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M (2014) Monogenic forms of childhood obesity due to mutations in the leptin gene. *Mol Cell Pediatr* 1:3
  30. Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, Henning E, Satterwhite JH, Cameron GS, Astruc B, Mayer JP, Brage S, See TC, Lomas DJ, O'Rahilly S, Farooqi IS (2009) Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways. *N Engl J Med* 360:44–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0803085>
  31. Hainerova IA, Zamrazilova H, Sedlackova D, Hainer V (2011) Hypogonadotropic hypogonadism in a homozygous MC4R mutation carrier and the effect of sibutramine treatment on body weight and obesity-related health risks. *Obes Facts* 4:324–328. <https://doi.org/10.1159/000330763>
  32. Han JC, Liu QR, Jones M, Levinn RL, Menzie CM, Jefferson-George KS, Adler-Wailles DC, Sanford EL, Lacbawan FL, Uhl GR, Rennett OM, Yanovski JA (2008) Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *N Engl J Med* 359:918–927. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801119>
  33. Hebebrand J, Geller F, Dempfle A, Heinzl-Gutenbrunner M, Raab M, Gerber G, Wermter AK, Horro FF, Blundell J, Schafer H, Remschmidt H, Herpertz S, Hinney A (2004) Binge-eating episodes are not characteristic of carriers of melanocortin-4 receptor gene mutations. *Mol Psychiatry* 9:796–800. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001491>
  34. Hinney A, Becker I, Heibult O, Nottebom K, Schmidt A, Ziegler A, Mayer H, Siegfried W, Blum WF, Remschmidt H, Hebebrand J (1998) Systematic mutation screening of the pro-opiomelanocortin gene: identification of several genetic variants including three different insertions, one nonsense and two missense point mutations in probands of different weight extremes. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3737–3741. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.10.5298>
  35. Hinney A, Volckmar AL, Knoll N (2013) Melanocortin-4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci* 114:147–191. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386933-3.00005-4>
  36. Holder JL Jr, Butte NF, Zinn AR (2000) Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. *Hum Mol Genet* 9:101–108
  37. Hummel KP, Dickie MM, Coleman DL (1966) Diabetes, a new mutation in the mouse. *Science* 153:1127–1128
  38. Huvenne H, Le Beyec J, Pepin D, Alili R, Kherchiche PP, Jeannic E, Frelut ML, Lacorte JM, Nicolino M, Viard A, Laville M, Ledoux S, Tounian P, Poitou C, Dubern B, Clement K (2015) Seven novel deleterious LEPR mutations found in early-onset obesity: a DeltaExon6-8 shared by subjects from Reunion Island, France, suggests a founder effect. *J Clin Endocrinol Metab* 100:E757–E766. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1036>
  39. Huvenne H, Dubern B, Clement K, Poitou C (2016) Rare genetic forms of obesity: clinical approach and current treatments in 2016. *Obes Facts* 9:158–173. <https://doi.org/10.1159/000445061>
  40. Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD (1950) Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered* 41:317–318
  41. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, Hutton JC, O'Rahilly S (1997) Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 16:303–306. <https://doi.org/10.1038/ng0797-303>
  42. Jelin EB, Daggag H, Speer AL, Hameed N, Lessan N, Barakat M, Nadler EP (2016) Melanocortin-4 receptor signaling is not required for short-term weight loss after sleeve gastrectomy in pediatric patients. *Int J Obes (Lond)* 40:550–553. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.230>
  43. El Khattabi L, Guimiot F, Pipiras E, Andrieux J, Baumann C, Bouquillon S, Delezoide AL, Delobel B, Demurger F, Dessuant H, Drunat S, Dubourg C, Dupont C, Favre L, Holder-Espinasse M, Jaillard S, Journel H, Lyonnet S, Malan V, Masurel A, Marle N, Missirian C, Moerman A, Moncla A, Odent S, Palumbo O, Palumbo P, Ravel A, Romana S, Tabet AC, Valduga M, Vermelle M, Carella M, Dupont JM, Verloes A, Benzacken B, Delahaye A (2015) Incomplete penetrance and phenotypic variability of 6q16 deletions including SIM1. *Eur J Hum Genet* 23:1010–1018. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.230>
  44. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen H-U, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J (2001) Percentiles of body mass index in children and adolescents evaluated from different regional German studies. *Monatsschr Kinderheilkd* 8:807–818
  45. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A (1998) Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 19:155–157. <https://doi.org/10.1038/509>
  46. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, Tansek MZ, Theunissen P, Mullis PE, Gruters A (2003) Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4–10. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4633–4640. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030502>
  47. Kuhnen P, Clement K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, Mai K, Blume-Peytavi U, Gruters A, Krude H (2016) Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med* 375:240–246. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512693>
  48. Lubrano-Berthelie C, Le Stunff C, Bougneres P, Vaisse C (2004) A homozygous null mutation delineates the role of the melanocortin-4 receptor in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2028–2032. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031993>
  49. Lubrano-Berthelie C, Dubern B, Lacorte JM, Picard F, Shapiro A, Zhang S, Bertrais S, Hercberg S, Basdevant A, Clement K, Vaisse C (2006) Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1811–1818. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1411>
  50. Lyons WE, Mamouas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, Wihler C, Koliatsos VE, Tessarollo L (1999) Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:15239–15244
  51. MacNeil DJ, Howard AD, Guan X, Fong TM, Nargund RP, Bednarek MA, Goulet MT, Weinberg DH, Strack AM, Marsh DJ, Chen HY, Shen CP, Chen AS, Rosenblum CI, MacNeil T, Tota M, MacIntyre ED, Van der Ploeg LH (2002) The role of melanocortins in body weight regulation: opportunities for the treatment of obesity. *Eur J Pharmacol* 440:141–157
  52. Mergen M, Mergen H, Ozata M, Oner R, Oner C (2001) A novel melanocortin 4 receptor (MC4R) gene mutation associated with morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3448. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7809>
  53. Michaud JL, Boucher F, Melnyk A, Gauthier F, Goshu E, Levy E, Mitchell GA, Himms-Hagen J, Fan CM (2001) Sim1 haploinsufficiency causes hyperphagia, obesity and reduction of the

- paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Hum Mol Genet* 10:1465–1473
54. Montagne L, Raimondo A, Delobel B, Duban-Bedu B, Noblet FS, Dechaume A, Bersten DC, Meyre D, Whitelaw ML, Froguel P, Bonnefond A (2014) Identification of two novel loss-of-function SIM1 mutations in two overweight children with developmental delay. *Obesity (Silver Spring)* 22:2621–2624. <https://doi.org/10.1002/oby.20886>
  55. 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 (1997) Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387:903–908
  56. Musa CV, Mancini A, Alfieri A, Labruna G, Valerio G, Franzese A, Pasanisi F, Licenziati MR, Sacchetti L, Buono P (2012) Four novel UCP3 gene variants associated with childhood obesity: effect on fatty acid oxidation and on prevention of triglyceride storage. *Int J Obes (Lond)* 36:207–217. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.81>
  57. Nizard J, Dommergues M, Clement K (2012) Pregnancy in a woman with a leptin-receptor mutation. *N Engl J Med* 366:1064–1065. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1200116>
  58. Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I, Barsh GS (1997) Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 278:135–138
  59. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J (1999) Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3686–3695
  60. Ozen S, Ozcan N, Ucar SK, Goksen D, Darcas S (2015) Unexpected clinical features in a female patient with proopiomelanocortin (POMC) deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 28:691–694. <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0324>
  61. Patterson CM, Leshan RL, Jones JC, Myers MG Jr. (2011) Molecular mapping of mouse brain regions innervated by leptin receptor-expressing cells. *Brain Res* 1378:18–28. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.010>
  62. Pearce LR, Atanassova N, Banton MC, Bottomley B, van der Klaauw AA, Revelli JP, Hendricks A, Keogh JM, Henning E, Doree D, Jeter-Jones S, Garg S, Bochukova EG, Bounds R, Ashford S, Gayton E, Hindmarsh PC, Shield JP, Crowne E, Barford D, Wareham NJ, O'Rahilly S, Murphy MP, Powell DR, Barroso I, Farooqi IS (2013) KSR2 mutations are associated with obesity, insulin resistance, and impaired cellular fuel oxidation. *Cell* 155:765–777. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.058>
  63. Pearce LR, Joe R, Doche ME, Su HW, Keogh JM, Henning E, Argetsinger LS, Bochukova EG, Cline JM, Garg S, Saeed S, Shoelson S, O'Rahilly S, Barroso I, Rui L, Farooqi IS, Carter-Su C (2014) Functional characterization of obesity-associated variants involving the alpha and beta isoforms of human SH2B1. *Endocrinology* 155:3219–3226. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1264>
  64. Pellemounter MA, Cullen MJ, Wellman CL (1995) Characteristics of BDNF-induced weight loss. *Exp Neurol* 131:229–238
  65. Reinehr T, Hebebrand J, Friedel S, Toschke AM, Brumm H, Biebermann H, Hinney A (2009) Lifestyle intervention in obese children with variations in the melanocortin 4 receptor gene. *Obesity (Silver Spring)* 17:382–389. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.422>
  66. Ren D, Li M, Duan C, Rui L (2005) Identification of SH2-B as a key regulator of leptin sensitivity, energy balance, and body weight in mice. *Cell Metab* 2:95–104. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.07.004>
  67. Robertson SA, Leininger GM, Myers MG (2008) Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol Behav* 94:637–642. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.04.005>
  68. Saeed S, Bonnefond A, Manzoor J, Shabir F, Ayesha H, Philippe J, Durand E, Crouch H, Sand O, Ali M, Butt T, Rathore AW, Falchi M, Arslan M, Froguel P (2015) Genetic variants in LEP, LEPR, and MC4R explain 30% of severe obesity in children from a consanguineous population. *Obesity (Silver Spring)* 23:1687–1695. <https://doi.org/10.1002/oby.21142>
  69. Salopuro T, Pulkkinen L, Lindstrom J, Kolehmainen M, Tolppanen AM, Eriksson JG, Valle TT, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Tuomilehto J, Laakso M, Uusitupa M (2009) Variation in the UCP2 and UCP3 genes associates with abdominal obesity and serum lipids: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genet* 10:94. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-94>
  70. von Schnurbein J, Moss A, Nagel SA, Muehleder H, Debatin KM, Farooqi IS, Wabitsch M (2012) Leptin substitution results in the induction of menstrual cycles in an adolescent with leptin deficiency and hypogonadotropic hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 77:127–133. <https://doi.org/10.1159/000336003>
  71. von Schnurbein J, Heni M, Moss A, Nagel SA, Machann J, Muehleder H, Debatin KM, Farooqi S, Wabitsch M (2013) Rapid improvement of hepatic steatosis after initiation of leptin substitution in a leptin-deficient girl. *Horm Res Paediatr* 79:310–317. <https://doi.org/10.1159/000348541>
  72. Schonnop L, Kleinau G, Herrfurth N, Volckmar AL, Cetindag C, Muller A, Peters T, Herpertz S, Antel J, Hebebrand J, Biebermann H, Hinney A (2016) Decreased melanocortin-4 receptor function conferred by an infrequent variant at the human melanocortin receptor accessory protein 2 gene. *Obesity (Silver Spring)* 24:1976–1982. <https://doi.org/10.1002/oby.21576>
  73. Swerdloff RS, Batt RA, Bray GA (1976) Reproductive hormonal function in the genetically obese (ob/ob) mouse. *Endocrinology* 98:1359–1364
  74. Takahashi KA, Cone RD (2005) Fasting induces a large, leptin-dependent increase in the intrinsic action potential frequency of orexigenic arcuate nucleus neuropeptide Y/Agouti-related protein neurons. *Endocrinology* 146:1043–1047. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1397>
  75. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI (1995) Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 83:1263–1271
  76. Volckmar AL, Bolze F, Jarick I, Knoll N, Scherag A, Reinehr T, Illig T, Grallert H, Wichmann HE, Wiegand S, Biebermann H, Krude H, Fischer-Posovszky P, Rief W, Wabitsch M, Klingenspor M, Hebebrand J, Hinney A (2012) Mutation screen in the GWAS derived obesity gene SH2B1 including functional analyses of detected variants. *BMC Med Genomics* 5:65. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-5-65>
  77. Vollbach H, Brandt S, Lahr G, Denzer C, von Schnurbein J, Debatin KM, Wabitsch M (2017) Prevalence and phenotypic characterization of MC4R variants in a large pediatric cohort. *Int J Obes (Lond)* 41:13–22. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.161>
  78. Wabitsch M, Funcke JB, Lennerz B, Kuhnle-Krahl U, Lahr G, Debatin KM, Vatter P, Gierschik P, Moepps B, Fischer-Posovszky P (2015a) Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. *N Engl J Med* 372:48–54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406653>
  79. Wabitsch M, Funcke JB, von Schnurbein J, Denzer C, Lahr G, Mazon I, El-Gammal M, Denzer C, Moss A, Debatin KM, Gierschik P, Mistry V, Keogh JM, Farooqi IS, Moepps B, Fischer-Posovszky P (2015b) Severe early-onset obesity due to bioinactive leptin caused by a p.N103K mutation in the leptin gene. *J Clin Endocrinol Metab* 100:3227–3230. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2263>
  80. Wabitsch M, Pridzun L, Ranke M, von Schnurbein J, Moss A, Brandt S, Kohlsdorf K, Moepps B, Schaab M, Funcke JB, Gierschik P, Fischer-Posovszky P, Flehmig B, Kratzsch J (2017) Measurement of immunofunctional leptin to detect and monitor patients with functional leptin deficiency. *Eur J Endocrinol* 176:315–322. <https://doi.org/10.1530/eje-16-0821>
  81. Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, Keogh J, Gray J, Sivaramakrishnan S, O'Rahilly S, Farooqi IS (2004) A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci* 7:1187–1189
  82. Zabeau L, Defeau D, Van der Heyden J, Iserentant H, Vandekerckhove J, Tavernier J (2004) Functional analysis of leptin receptor activation using a Janus kinase/signal transducer and activator of transcription complementation assay. *Mol Endocrinol* 18:150–161. <https://doi.org/10.1210/me.2003-0078>
  83. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425–432
  84. Zhu X, Orzi L, Carroll R, Norrbom C, Ravazzola M, Steiner DF (2002) Severe block in processing of proinsulin to insulin accompanied by elevation of des-64,65 proinsulin intermediates in islets of mice lacking prohormone convertase 1/3. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:10299–10304. <https://doi.org/10.1073/pnas.162352799>