

Παχυσαρκία και διαβήτης: ο εγκέφαλος παίζει ρόλο

**G. Williams,
J.A. Harrold
D.J. Cutler**

Περίληψη

Η επιτυχής αντιμετώπιση της παχυσαρκίας θα έχει σαν συνέπεια μεγάλες προόδους στην θεραπεία της υπεργλυκαιμίας, της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας στους διαβητικούς ασθενείς, ιδίως μάλιστα στα άτομα με τύπου 2 (μη-ινσουλινοεξαρτώμενο) διαβήτη. Όμως απαραίτητη προϋπόθεση είναι η λεπτομερής κατανόηση των μηχανισμών που ρυθμίζουν τη λιπώδη μάζα του σώματος, τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις. Σε αυτή την ανασκόπηση, θα συζητήσουμε υποθαλαμικούς μηχανισμούς που ρυθμίζουν το ενεργειακό ισοζύγιο, με τελικό στόχο την αναγνώριση των στοιχείων που θα μπορούσαν να τροποποιηθούν φαρμακολογικά με την ανάπτυξη νέων φαρμάκων για την θεραπεία της παχυσαρκίας. Διαλέξαμε τρία παραδείγματα υποθαλαμικών νευροδιαβιβαστών για να δείξουμε την πρόοδο που έγινε προς αυτόν τον σκοπό, και θα αναλύσουμε επίσης τον ρόλο της λεπτίνης, της ορμόνης που προέρχεται από τα λιποκύτταρα και φαίνεται ότι ρυθμίζει το σωματικό βάρος, τουλάχιστον στα τρωκτικά. Το νευροπεπτίδιο Υ (NPY) εκφράζεται στους νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα του υποθάλαμου (ARC) που συνδέονται με πυρήνες που είναι σημαντικοί στην ρύθμιση της όρεξης, περιλαμβανομένου του παρακοιλιακού πυρήνα (PVN). Το NPY είναι το πλέον ισχυρό γνωστό κεντρικό διεγερτικό της όρεξης όταν εγχέεται στον PVN ενώ αναστέλλει επίσης και τη θερμογένεση. Η επαναλαμβανόμενη χορήγησή του γρήγορα προκαλεί παχυσαρκία. Οι NPY νευρώνες του PVN διεγείρονται από την αιτία, πιθανόν μέσω της μείωσης των κυκλοφορούντων επιπέδων λεπτίνης και ινσουλίνης (και οι δύο αναστέλλουν αυτούς τους νευρώνες), συμβάλλοντας στο αυξημένο αίσθημα πείνας στη νηστεία και σε άλλες καταστάσεις με ενεργειακά ελλείμματα. Με αυτόν τον τρόπο, δρουν ομοιοστατικά διορθώνοντας το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο. Στους ποντικούς ob/ob και db/db καθώς και στους αρουραίους fa/fa, στους οποίους χάθηκε η αναστολή της λεπτίνης λόγω μεταλλάξεων που επηρεάζουν την λεπτίνη ή τον υποδοχέα της, οι NPY νευρώνες του PVN μεσολαβούν στην υπερφαγία και την παχυσαρκία. Οι ανταγωνιστές του Υ5 υποδοχέα (που σήμερα θεωρείται ότι είναι ο υποδοχέας που "τροφοδοτεί" το NPY) έχουν ιδιότητες ελάττωσης του βάρους. Οι υποδοχείς της μελανοκορτίνης-4 (MC4R) εκφράζονται σε διάφορες υποθαλαμικές περιοχές περιλαμβανομένων του μεσοκοιλια-

**Diabetes and Endocrinology
Research Group,
Department of Medicine,
The University of Liverpool,
Liverpool L69 3GA**

Μετάφραση: Κ. Σουλής, Θ. Τζώτζας

κού και του τοξοειδούς πυρήνα. Η ενεργοποίηση των MC4-R από αγωνιστές όπως η διεγείρουσα τα μελανοκύτταρα ορμόνη α (α -MSH) (προϊόν διάσπασης της προ-οπιομελανοκορτινής που εκφράζεται στους νευρώνες του ARC) αναστέλλει την πρόσληψη τροφής και προκαλεί απώλεια βάρους. Αντίθετα, οι ανταγωνιστές των MC4-R όπως η πρωτεΐνη «gouti» και το σχετιζόμενο πεπτίδιο με το γονίδιο agouti (AGRP) διεγείρουν την λήψη τροφής και προκαλούν παχυσαρκία. Η έκτοπη έκφραση της πρωτεΐνης “agouti” στον υποθάλαμο οδηγεί σε παχυσαρκία στον ποντικό Avg, ενώ το AGRP συνεκφράζεται από τους NPY νευρώνες στον ARC. Οι συνθετικοί αγωνιστές των MC4R ίσως βρουν τελικά χρήση σαν φάρμακα κατά της παχυσαρκίας στον άνθρωπο. Οι ορεξίνες -A και -B, προερχόμενες από την προ-ορεξίνη, εκφράζονται σε ειδικούς νευρώνες της πλάγιας υποθαλαμικής περιοχής (LHA). Η κεντρική έγχυση ορεξίνης-A διεγείρει την λήψη τροφής ενώ το mRNA της προ-προ-ορεξίνης αυξάνεται από την ασιτία και την υπογλυκαιμία. Η LHA είναι σημαντική στη λήψη των αισθητηριακών σημάτων από το έντερο και το ήπαρ και στην ανίχνευση της γλυκόζης, ενώ οι νευρώνες της ορεξίνης ίσως συμμετέχουν στη διέγερση της σίτισης σαν απάντηση στην πτώση της γλυκόζης στο πλάσμα. Έτσι, οι τελευταίες πρόοδοι στην κατανόηση της φυσιολογίας της ενεργειακής ομοιοστασίας έχουν ήδη αποφέρει προόδους στην ανάπτυξη πρωτότυπων ουσιών με υποσχόμενες κατά της παχυσαρκίας ιδιότητες και πιθανώτατα απόγονοι αυτών των μορίων να ερευνηθούν σε κλινικές μελέτες στην ανθρώπινη παχυσαρκία και στον τύπου 2 διαβήτη στα επόμενα χρόνια.

Η παχυσαρκία είναι συχνό και σημαντικό εμπόδιο στην θεραπεία του τύπου 2 (ΜΙΕΣΔ) διαβήτη. Το 80% περίπου των τύπου 2 διαβητικών ασθενών είναι παχύσαρκοι, ενώ και η παχυσαρκία έχει αναγνωρισθεί σαφώς σαν μειζων παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη του τύπου 2 διαβήτη. Οι κίνδυνοι αυξάνουν εκθετικά με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), φθάνοντας στο 80/πλάσιο σε ΔΜΣ $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ συγκριτικά με τον κίνδυνο των ισχνών ατόμων (ΔΜΣ $< 22 \text{ kg/m}^2$). Επιπλέον, η παρουσία της παχυσαρκίας τονίζει την ινσουλινο-αντίσταση (η οποία τείνει να αυξήσει τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος και τις απαιτήσεις για αντιδιαβητική αγωγή), αυξάνοντας ταυτόχρονα την αρτηριακή πίεση και επιδεινώνοντας το προφίλ των λιπιδίων στο αίμα¹.

Δυστυχώς, η παχυσαρκία είναι πρόβλημα που αντιμετωπίζεται δύσκολα στους τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς, που φαίνεται ότι ανταποκρίνονται λιγότερο στα μέτρα που έχουν σχέση με τον τρόπο

ζωής (δίαιτα, αυξημένα επίπεδα άσκησης) καθώς και στα ειδικά φάρμακα κατά της παχυσαρκίας, συγκριτικά με τα μη-διαβητικά άτομα. Η εμφάνιση πλέον αποτελεσματικών φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας, γεγονός που περιμένουμε να έχει ιδιαίτερα ευνοϊκή επίδραση στα παχύσαρκα τύπου 2 διαβητικά άτομα, θα απαιτήσει όχι μόνο μεγάλη επινοητικότητα στην μοριακή δημιουργία και τις άλλες λεπτές τεχνολογίες του σχεδιασμού των φαρμάκων, αλλά και την κατανόηση σε βάθος των διεργασιών που ελέγχουν το ενεργειακό ισοζύγιο σε φυσιολογικές συνθήκες.

Η ρύθμιση της ενεργειακής ομοιοστασίας, η διατήρηση του σωματικού βάρους και της λιπώδους μάζας στο βέλτιστο ανάλογα με τις ανάγκες του ζώου, είναι μια εξαιρετικά πολύπλοκη διεργασία. Η επιτυχία της εξαρτάται από την ικανότητα του εγκεφάλου να διαβάσει, να ερμηνεύσει και να ενσωματώσει ένα μεγάλο φάσμα σημάτων που περιγράφουν την διατροφική κατάσταση του ζώου καθώς και το άμεσο περιβάλλον του, και να κάνει τις κατάλληλες προσαρμογές στην πρόσληψη της τροφής, την κατανάλωση ενέργειας και το μεταβολισμό. Το γεγονός ότι το σωματικό βάρος και η λιπώδης μάζα ρυθμίζονται με τόσο μεγάλη ακρίβεια στα θηλαστικά –μεταξύ 0,5-1% σε αρκούντως σταθερές συνθήκες– τονίζει την ακρίβεια με την οποία ο εγκεφαλος ανταποκρίνεται στα τροφικά σήματα και την ικανότητά του να αντιρροπεί τις αποκλίσεις που ακολουθούν γεγονότα όπως η σίτιση, η άσκηση ή οι μεταβολές στην θερμοκρασία του περιβάλλοντος.

Η ευθύνη για τον έλεγχο της ενεργειακής ομοιοστασίας μοιράζεται ανάμεσα σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου – όπως αποδεικνύεται στον άνθρωπο από τις επιδράσεις στην πρόσληψη τροφής παραγόντων όπως η θέα και οσμή των τροφών, ο αριθμός και η κοινωνικότητα των ομοτρόφων συντρόφων και το περιβάλλον του εστιατορίου. Οι περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται εκτείνονται από τα “άνωτερα” έως τα “κατώτερα” κέντρα – από το φλοιό έως το στέλεχος – αλλά το πλέον ενδιαφέρον τμήμα τους εντοπίζεται στον υποθάλαμο.

Κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, οι γνώσεις μας αναφορικά με τον υποθάλαμο έχουν αυξηθεί δραματικά. Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο ελέγχει πραγματικά το ενεργειακό ισοζύγιο έχει αυξηθεί επίσης αλλά με λιγότερο εντυπωσιακούς ρυθμούς. Οι περιγραφές του υποθαλάμου έχουν εξελιχθεί από αμιγώς περιγραφικές (πυρήνες,

Πίνακας 1. Μερικοί νευροδιαβιβαστές του υποθάλαμου και οι υποδοχείς που ενέχονται στον έλεγχο της σίτισης

Διεγείροντες την λήψη τροφής	Αναστολή της λήψης τροφής
<ul style="list-style-type: none"> • Νευροπεπτίδιο Y (NPY) μέσω του Y5 υποδοχέα • Ορμόνη συγκεντρώνουσα την μελανίνη (MCH), μέσω του SLC-1 υποδοχέα • Ορεξίνη-A, μέσω των OX-1 ή OX-2 υποδοχέων • Γαλανίνη, μέσω του GAL-1 υποδοχέα • Πρωτεΐνη σχετιζόμενη με το γονίδιο Agouti (AGRP) μέσω του MC4-R υποδοχέα • Γλουταμικό, μέσω του υποδοχέα N-μεθυλ-D-ασπαρτικό (NMDA) • γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), μέσω του GABAA υποδοχέα • Δυνορφίνη, μέσω του κ οπιοειδούς υποδοχέα 	<ul style="list-style-type: none"> • Πεπτίδιο-1 ομοιάζον προς την γλουκαγόνη (GLP-1) μέσω του GL-1 υποδοχέα • Ορμόνη που διεγείρει τα μελανοκύτταρα (α-MSH), μέσω του υποδοχέα-4 της μελανοκορτίνης MC4-R • Χολοκυστοκινίνη (CCK) μέσω των υποδοχέων CCK_A και CCK_B • Ρυθμιζόμενο μεταγραφικό κοκαΐνης και αμφεταμίνης (Cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART)), μέσω αγνώστου υποδοχέα • Παράγοντας έκλυσης κορτικοτροπίνης (CRF), μέσω των υποδοχέων CRF R1 και CRF R2

«περιοχές» και οδοί νευρώνων) μέσα από την νευροχημεία (που χαρακτηρίζει τις κατανομές των νευροπεπτιδίων και μεταβιβαστών και των υποδοχέων τους), στο στάδιο της λειτουργικής κατανόησης περιγράφοντας επακριβώς ποιοι νευρωνικοί πληθυσμοί ανταποκρίνονται σε συγκεκριμένα τροφικά και άλλα σχετικά ερεθίσματα, και πως μεταβιβάζουν περαιτέρω αυτές τις πληροφορίες.

Αυτή η ανασκόπηση αναπόφευκτα είναι εξαιρετικά επιλεκτική, καθώς μέχρι τώρα έχουν αναγνωρισθεί περίπου 50 νευροχημικοί δείκτες στους νευρώνες του υποθάλαμου ενώ πιθανολογείται ότι πολλοί από αυτούς ενέχονται στον έλεγχο της λήψης τροφής και το ενεργειακό ισοζύγιο (ένανς ατελής κατάλογος δίδεται στον πίνακα 1). Θα περιορισθούμε στην εξέταση τριών μόνο από αυτούς, και συγκεκριμένα το νευροπεπτίδιο Y, τις μελανοκορτίνες και τα πρόσφατα ανακαλυφθέντα πεπτίδια που ονομάστηκαν ορεξίνες (γνωστά επίσης και σαν 'υποκρετίνες').

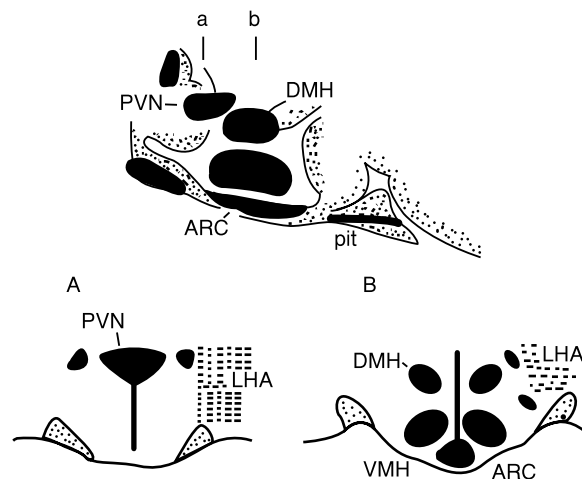
Βασική ανατομία του υποθάλαμου

Οι κλασικές ιστολογικές τεχνικές αποκαλύπτουν εύκολα τους πυρήνες σαν συγκεντρώσεις νευρώνων μέσα στον υποθάλαμο, και τα κλασικά (αλλά αδρά) πειράματα με την πρόκληση βλάβης ή με την ηλεκτρική διέγερση έδειξαν ότι μερικοί από αυτούς πιθανόν να δρουν σαν διακριτά κέντρα «όρεξης» ή «κορεσμού». Η κατάσταση είναι πολύ πιο σύνθετη απ'ότι δείχνουν αυτού του είδους οι προσεγγίσεις αν και τώρα φαίνονται κάποιες λειτουργικές πλευρές που είναι παράλληλες με τα πρώτα αυτά συμπεράσματα: για παράδειγμα, ο πλάγιος υποθάλαμος, που είχε θεωρηθεί ότι περιέχει το κέντρο «της όρεξης», τώρα είναι πλέον

γνωστό ότι είναι εξαιρετικά ευαίσθητος στην ορεξιογόνο δράση του νευροπεπτιδίου Y (NPY), και είναι επίσης η θέση προέλευσης των νευρώνων που εκφράζουν άλλα ορεξιογόνα πεπτίδια, κυρίως την σχετική με την μελανίνη ορμόνη (MCH) και τις ορεξίνες/υποκρετίνες.

Αξίζει να αναφερθούμε στις κλασικές νευροανατομικές δομές του υποθάλαμου (Εικ. 1). Οι κύριες περιοχές που σχετίζονται με αυτήν την ανασκόπηση είναι:

- Ο τοξοειδής πυρήνας (ARC), που περιβάλλει την βάση της τρίτης κοιλίας και βρίσκεται αμέ-



Εικ. 1. Βασική ανατομία του υποθάλαμου του αρουραίου, σε επιμήκη διατομή (κορυφή: ο ραχιαίος είναι στα δεξιά), και στην σχηματική μετωπιαία διατομή (κάτω), προς επίδειξη των κύριων περιοχών που εμπλέκονται στην ενεργειακή ομοιοστασία. ARC: τοξοειδής πυρήνας, DMH: μεσοραχιαίος πυρήνας, LHA: πλάγια υποθαλαμική περιοχή, pit: υπόφυση, PVN: παρακοιλιακός πυρήνας, VMH: μεσοκοιλιακός πυρήνας.

σως επάνω από το μέσο έπαρμα (ME). Η περιοχή ARC/ME είναι ένα από τα «περικοιλιακά» όργανα στα οποία ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός έχει τροποποιηθεί ειδικά επιτρέποντας την είσοδο των κυκλοφορούντων πεπτιδίων και πρωτεϊνών, περιλαμβανομένης της ινσουλίνης και της λεπτίνης, οι οποίες θεωρούνται ως «δείκτες» της λιπώδους μάζας^{2,3}. Ο ARC περιέχει πληθυσμούς νευρώνων που εκφράζουν το NPY (μαζί με το πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο «agouti», AGRP) και την πρόδρομη μορφή της μελανοκορτίνης, την προ-οπιομελανοκορτίνη (POMC).

- Ο παρακοιλιακός πυρήνας (PVN) και ο μεσοκοιλιακός πυρήνας του υποθαλάμου (VMH: προς διάκριση από τον θαλαμικό μεσοκοιλιακό πυρήνα).

Ο PVN είναι περιοχή όπου συγκλίνουν πολυάριθμοι νευρωνικοί οδοί που συμμετέχουν στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου, συμπεριλαμβανομένων των κύριων προσεκβολών των NPY νευρώνων του ARC και άλλων που περιέχουν ορεξίνες, τη διεγείρουσα τα μελανοκύτταρα ορμόνη (α-MSH), παράγωγο της POMC, και το πεπτίδιο γαλανίνη που διεγείρει την όρεξη. Βλάβες είτε του VMH είτε του PVN προκαλούν εντυπωσιακά σύνδρομα υπερφαγίας και παχυσαρκίας, αλλά δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως εάν αυτά οφείλονται σε βλάβη των ιδίων των νευρώνων ή των ινών που διέρχονται από αυτές τις περιοχές. Πρόσφατα, ο VMH έχει αναγνωρισθεί σαν στόχος κλειδί της λεπτίνης, η οποία δρα στον υποθάλαμο αναστέλλοντας την λήψη τροφής και διεγείροντας την απώλεια ενέργειας με αποτέλεσμα την απώλεια βάρους⁴.

- Ο μεσοραχιαίος υποθαλαμικός πυρήνας (DMH), που έχει εκτεταμένες συνδέσεις με άλλους μέσους υποθαλαμικούς πυρήνες και με τον πλάγιο υποθάλαμο, θεωρείται ότι συμμετέχει στην ενσωμάτωση και επεξεργασία των πληροφοριών από τους νευρωνικούς πληθυσμούς αυτών των περιοχών⁵.

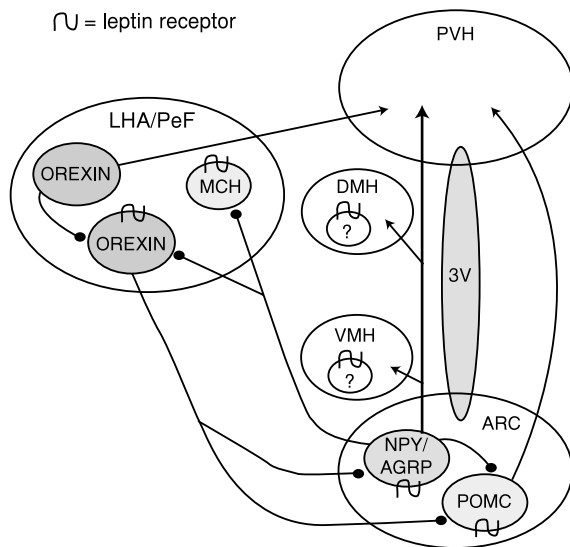
- Η ασαφώς αφοριζόμενη πλάγια υποθαλαμική περιοχή (LHA) που έχει μικρότερη πυκνότητα κυτταρικών σωμάτων από τους εμφανείς πυρήνες αλλά περιλαμβάνει νευρώνες που εκφράζουν MCH και τις ορεξίνες. Περιέχει επίσης πολυάριθμα συστήματα ινών εκπορευόμενα προς και από τον μέσο υποθάλαμο, τις δομές του στελέχους που σχετίζονται με διάφορες σπλαγχνικές λειτουργίες και της γεύσης με την διαβίβαση και της γαστρικής διάτασης (πυρήνας της μονήρους οδού και παραβραγχιακός πυρήνας), καθώς και τη locus coeruleus,

που σχετίζεται με την εγρήγορση και τον κύκλο ύπνου-αφύπνιση (Bernardis και Bellinger, 1996). Η LHA θεωρούνταν το κλασικό κέντρο «της όρεξης». Προκαλεί ενδιαφέρον το γεγονός ότι εκτός από νευρώνες και τελικές απολήξεις που περιέχουν ορεξιογόνα πεπτίδια, περιέχει επίσης και νευρώνες ευαίσθητους στη γλυκόζη που διεγείρονται από την υπογλυκαιμία (έμμεσα, κατά κύριο λόγο, από οδούς που ανέρχονται από το στέλεχος, και έχει κρίσιμο ρόλο στην διαμεσολάβηση της σημαντικής υπερφαγίας που προκαλείται φυσιολογικά από την υπογλυκαιμία⁶. Το μέρος της LHA γύρω από την ψαλίδα (perifornical), που περιβάλλει την επιμήκη δέσμη των ινών της ψαλίδας, περιέχει υψηλή πυκνότητα NPY υποδοχέων, για την ακρίβεια του τύπου «Y5» που θεωρείται ότι είναι ο υποδοχέας «της λήψης τροφής» του NPY, και οι οποίοι σαν τον παρακείμενο PVN, είναι άκρως ευαίσθητοι στην υπερφαγική δράση τοπικά εγχρόμενου NPY.

Νευροπεπτίδιο Y (NPY)

Το NPY περιέχει 36 αμινοξέα, περιλαμβανομένης και μιας τυροσίνης σε κάθε πέρας (εξ'ού 'Y', ο κωδικός της Τυροσίνης). Έχει το χαρακτηριστικό σχήμα φουρκέτας της ομάδας των παγκρεατικών πολυπεπτιδίων, στην οποία και ανήκει.

Το NPY είναι ένα από τα πλέον άφθονα γνωστά νευροπεπτίδια στο νευρικό σύστημα των θηλαστικών, και εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα σε αρκετές περιοχές του ΚΝΣ συμπεριλαμβανομένου και του υποθαλάμου. Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι νευρώνες που εκφράζουν το NPY στον υποθάλαμο των τρωκτικών περιορίζονται ουσιαστικά στον ARC, όπου ευρίσκονται κοντά στην τρίτη κοιλία στο μέσο τμήμα του πυρήνα: από αυτούς τους νευρώνες εξορμούν άφθονες προσεκβολές προς άλλους υποθαλαμικούς πυρήνες, ιδιαίτερα προς τον PVN, DMH και LHA^{7,8} (Εικ. 2). Ο υποθάλαμος λαμβάνει επίσης ερεθίσματα NPY που προέρχονται έξω από αυτόν, κυρίως από κυτταρικές ομάδες στον (επιμήκη) μυελό που εκφράζουν κατεχολαμίνες αλλά και NPY. Σε εξαιρετικές καταστάσεις – όπως το «knockout» του υποδοχέα-4 της μελανοκορτίνης (MCR-4) που περιγράφεται παρακάτω⁹ και επίσης προφανώς στην σιτιογενή παχυσαρκία¹⁰ – η έκφραση του NPY καθίσταται εμφανής στα κυτταρικά σώματα του DMH. Οι περισσότερες μελέτες που έγιναν αναφορικά με τον ρόλο του NPY στην ενεργειακή ομοιοστασία αντανγκλούν πιθανόν την επίδραση των ARC NPY νευ-



Εικ. 2. Ανατομικές/νευροπεπτιδεργικές αλληλοεπιδράσεις στον υποθάλαμο. Οι νευρώνες νευροπεπτιδίου Y (NPY)/ πεπτιδίου σχετιζόμενου με το γονίδιο agouti (AGRP) στον τοξοειδή πυρήνα αποστέλλουν πυκνές προεκβολές σε κύτταρα ορεξίνης και ορμόνης συγκεντρώνουσας την μελανίνη στην πλάγια υποθαλαμική-περιψαλιδική περιοχή (LHA-PeF), σε κύτταρα ARC προ-οπιομελανοκορτίνης (POMC) και σε χημικά μη αναγνωρισμένους νευρώνες στους παρακοιλιακό (PVN), μεσοραχιαίο (DMH) και μεσοκοιλιακό (VMH) πυρήνες. Οι νευρώνες ορεξίνης της LHA νευρώνουν τα κύτταρα NPY/AGRP και POMC του τοξοειδούς, εκτός από τους άλλους νευρώνες ορεξίνης της LHA. Τα κύτταρα POMC του τοξοειδούς προσεκβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στον PVN, όπου συγκλίνουν πολυάριθμες οδοί που έχουν σχέση με τη σίτιση. Πολλοί από τους χημικούς στόχους που περιγράφηκαν παραπάνω εκφράζουν επίσης λειτουργικούς υποδοχείς λεπτίνης. 3V: τρίτη κοιλία.

ρώνων. Όμως παραμένει αβέβαιη η σημασία των ανερχόμενων προεκβολών από τις κυτταρικές ομάδες NPY/κατεχολαμινών του μυελού, και της «έκτοπης» έκφρασης NPY στον DMH.

Οι ARC NPY νευρώνες βρίσκονται σε στρατηγική θέση ώστε να προσλαμβάνουν και να ενσωματώνουν τα τροφικά και νευρικά ερεθίσματα, και να αλληλοαντιδρούν και να επηρεάζουν άλλα νευρωνικά συστήματα¹¹. Ένας υποπληθυσμός των ARC NPY νευρώνων εκφράζει την “μακρά” μορφή του υποδοχέα της λεπτίνης (OBRb: η πλήρης λειτουργική μορφή με ακέραιες τις ενδοκυτταρικές περιοχές μετάδοσης του ερεθίσματος) και αυτά τα κύτταρα φαίνεται ότι απαντούν συγκεκριμένα σε καταστάσεις στις οποίες μεταβάλλονται τα κυκλοφορούντα επίπεδα λεπτίνης¹². Όπως έχει

αναφερθεί, αυτό το τμήμα του υποθάλαμου είναι εύκολα και γρήγορα προσβάσιμο στην κυκλοφορούσα λεπτίνη¹³, και υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η λεπτίνη αναστέλλει την έκφραση του NPY και μειώνει τα επίπεδα του NPY στον ARC^{14,15}. Έτσι οι NPY νευρώνες είναι δυνητικοί υποθαλαμικοί στόχοι της λεπτίνης, και η αναστολή της σύνθεσης (πιθανόν και της έκλυσης) του ισχυρού ορεξιογόνου NPY φαίνεται ότι εξηγεί, τουλάχιστον εν μέρει, την ικανότητα της λεπτίνης να προκαλεί υποφαγία και απώλεια βάρους. Η ινσουλίνη έχει τις ίδιες κεντρικές δράσεις όπως και η λεπτίνη στο ενεργειακό ισοζύγιο· πριν από την ανακάλυψη της λεπτίνης, της είχε αποδοθεί σημαντικός ρόλος σαν ερέθισμα που αντανάκλα την μάζα του λιπώδους ιστού^{2,11}. Οι υποδοχείς της ινσουλίνης εκφράζονται στον μεσοβασικό υποθάλαμο και συγκεκριμένα στο ME, ενώ και η ινσουλίνη φάνηκε ότι αναστέλλει την σύνθεση του NPY και την έκκρισή του στον PVN. Όμως, δεν είναι σαφές εάν οι NPY νευρώνες έχουν όντως υποδοχείς ινσουλίνης ή εάν έχουν τέτοιους υποδοχείς νευρώνες που έρχονται σε επαφή με αυτούς^{16,2}.

Εκτός από αυτούς τους κυκλοφορούντες παράγοντες, οι NPY νευρώνες έχουν εκτεταμένες νευρωνικές οδούς επικοινωνίας με άλλες υποθαλαμικές περιοχές και συγκεκριμένους νευρωνικούς πληθυσμούς που συμμετέχουν στην ενεργειακή ομοιοστασία (Dryden et al., 2000) (Εικ. 2). Αυτές περιλαμβάνουν αμφίδρομες διασυνδέσεις με συστήματα που αναστέλλουν την λήψη τροφής [πχ νευρώνες CRF (παράγων εκλύων κορτικοτροφίνη) στον PVN, POMC νευρώνες στον ARC και σεροτονινεργικοί νευρώνες των πυρήνων raphe στον μεσεγκέφαλο]-, και άλλες που διεγείρουν την λήψη τροφής (πχ πληθυσμοί κυττάρων MCH και ορεξίνης στην LHA). Ακόμη μια ανιγνατική διαπλοκή στην ιστορία – που τονίζει την πολυπλοκότητα των ελέγχων που υπάρχουν στη διατροφική συμπεριφορά – είναι η πρόσφατη αποκάλυψη ότι οι περισσότεροι από τους NPY νευρώνες του ARC εκφράζουν επίσης και AGRP. Αυτό δρα σαν ενδογενής ανταγωνιστής στον MC4-R που διαμεσολαβεί στην κατασταλτική δράση στην όρεξη της α-MSH που εκλύεται από τους POMC νευρώνες (βλ. παρακάτω).

Έτσι υπάρχει μεγάλη δυναμική με αλληλοεπιδράσεις σε αρκετά επίπεδα μεταξύ των NPY και άλλων νευρωνικών συστημάτων. Η ισορροπία μεταξύ αυτών - και η έκταση και η φύση των αντιρροπιστικών μεταβολών που μπορεί να ακολουθούν

τις μεταβολές ενός μόνο συστήματος, καθορίζει πιθανόν τη συνολική διατροφική συμπεριφορά. Αυτοί οι παράγοντες θα καθορίσουν επίσης, μεταξύ των άλλων, την ικανότητα του ζώου να επιβιώσει σε λιμούς και την θεραπευτική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων που στοχεύουν στον NPY υποδοχέα «σίτισης» με στόχο την θεραπεία της παχυσαρκίας και άλλων διαταραχών της σίτισης στους ανθρώπους.

NPY και ενεργειακή ομοιοστασία

Το NPY είναι ισχυρό ερεθισμα για λήψη τροφής όταν χορηγείται στον PVN και την LHA γύρω από την ψαλίδα των τρωκτικών – πράγματι, αυτό και τα παράγωγα του C πέρατος του (πχ NPY₃₋₃₆) είναι μεταξύ των πλέον ισχυρών ορεξιογόνων που έχουν αναγνωρισθεί μέχρι σήμερα^{17,18}. Έχει ενδιαφέρον το γεγονός ότι η υπερφαγία συνοδεύεται από αναστολή της συμπαθητικής έκκρισης στο φαιό λιπώδη ιστό και στους άλλους θερμογενετικούς ιστούς, με αποτέλεσμα μείωση της ενεργειακής κατανάλωσης και μετατόπιση σε θετικό ενεργειακό ισοζύγιο¹⁹. Μετά από μερικές ημέρες συνεχούς χορήγησης στο ΚΝΣ NPY αναπτύσσεται παχυσαρκία που συνοδεύεται από ινσουλινοαντίσταση στους μυς²⁰. Το προκύπτον σύνδρομο μιμείται, αν και σε μικρότερο βαθμό, τα ενεργειακά και μεταβολικά γνωρίσματα των αρκετά καλά γνωστών γενετικών προτύπων παχυσαρκίας στα τρωκτικά, συγκεκριμένα του ποντικού ob/ob και του αρουραίου Zucker fa/fa. Όπως συζητείται παρακάτω, και στα δύο πρότυπα οι νευρώνες ARC NPY φαίνεται ότι υπερλειτουργούν – μια αναμενόμενη συνέπεια της απώλειας του ανασταλτικού ερεθίσματος της λεπτίνης σε αυτά τα μεταλλαγμένα ζώα – και αυτό πιθανόν να ευθύνεται εν μέρει για την υπερφαγία, την μειωμένη ενεργειακή κατανάλωση και την υπερβολική αύξηση του λίπους που παρουσιάζουν.

Μέχρι σήμερα έχουν κλωνοποιηθεί 6 NPY υποδοχείς. Από αυτούς ο ένας είναι ελλειπής και αδρανής στον αρουραίο και τον άνθρωπο²¹. Τα υπάρχοντα στοιχεία συνηγορούν υπέρ του ότι ο τύπος 'Y5' είναι αυτός που μεταβιβάζει τις δράσεις του NPY που έχουν σχέση με την αυξημένη σίτιση και την παχυσαρκία. Ο Y5 υποδοχέας εκφράζεται σε σχετικά υψηλά επίπεδα στην LHA, κοντά στην περιοχή όπου το NPY έχει την ισχυρότερη επίδραση του στην διέγερση της όρεξης²². Η πυκνότητα των NPY υποδοχέων σε αυτήν την περιοχή μειώνεται κατά την ασιτία, που μπορεί να εξηγηθεί από

την μικρότερη έκφραση (down regulation) αυτών των υποδοχέων λόγω της αύξησης του τοπικά διαθέσιμου NPY²³. Όπως αναφέρθηκε, είναι γνωστό ότι η έκλυση του NPY αυξάνεται κατά την διάρκεια στέρησης τροφής²⁴. Γενικά, οι NPY υποδοχείς (δυσνητικά οι Y5) σε αυτήν την περιοχή φαίνεται να είναι στρατηγικά τοποθετημένοι ώστε να συμμετέχουν στην μεταβίβαση της αυξημένης πείνας και στην συμπεριφορά αναζήτησης τροφής στα ζώα που υποβάλλονται σε στέρηση τροφής.

Η φαρμακολογία του Y5 υποδοχέα ταιριάζει σε μεγάλο βαθμό με τις ορεξιογόνους δράσεις μιας ποικιλίας παραγώνων του NPY²², και έχειδειχθεί ότι η μείωση των διαθέσιμων Y5 υποδοχέων, είτε με την χρήση "antisense" ολιγοδεοξυνουκλεοτιδίων που στοχεύουν το mRNA του Y5²⁵ ή με συνθετικούς ανταγωνιστές υψηλής συγγένειας προς τον Y5²⁶, μειώνει την αυτόματη σίτιση και την υπερφαγία που προκαλείται από την κεντρική έγχυση εξωγενούς NPY. Όμως, ο Y5 'knockout' ποντικός δεν εμφανίζει μείωση της όρεξης ή απώλεια βάρους²⁷. Αυτό το εύρημα δύσκολα συμβιβάζεται με τα άλλα πειστικά στοιχεία που εμφανίζουν τον Y5 τύπο σαν υποδοχέα "σίτισης", αλλά ίσως αντανάκλα τις γενικότερες δυσκολίες της εφαρμογής της προσέγγισης 'knockout' σε συστήματα όπως της ενεργειακής ομοιοστασίας, που ρυθμίζονται από αρκετά συστήματα που αλληλοεπηρεάζονται σε σημαντικό βαθμό.

Περισσότερα στοιχεία ότι το NPY εμπλέκεται θετικά στη σίτιση κάτω από μερικές τουλάχιστον καταστάσεις προκύπτουν από τα ευρήματα της αυξημένης υποθαλαμικής NPY νευρωνικής δραστηριότητας σε μια μεγάλη ομάδα καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από απώλεια βάρους και αυξημένο αίσθημα πείνας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, αρκετές ομάδες έχουν αναφέρει αυξημένη έκφραση του NPY, αυξημένα επίπεδα του NPY πεπτιδίου ιδιαίτερα στον ARC και PVN, και αυξημένη NPY έκκριση στον PVN (μετρούμενη άμεσα σε ζώα ευρισκόμενα σε εγρήγορση με την χρήση της στερεοστατικής τεχνικής δειγματοληψίας 'ώθηση-έλιξη'^{11,16}. Αυτές οι καταστάσεις περιλαμβάνουν τον περιορισμό στην λήψη τροφής και την νηστεία, τον ινσουλινο-πενικό διαβήτη και τον θηλασμό, ιδιαίτερα όταν επιπροστεθεί και μερικός περιορισμός τροφής^{16,28,29}. Υπό αυτές τις καταστάσεις, τα επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα μειώνονται παράλληλα με την μείωση της λιπώδους μάζας, και η αυξημένη NPY νευρωνική δραστηριότητα μπορεί να οφείλεται σε απώλεια της αναστολής από την λεπτίνη. Όμως μπορεί να συμβάλλει και η ταυτο-

χρονη μείωση της ινσουλίνης που αναστέλλει, επίσης, την ARC NPY νευρωνική δραστηριότητα^{2,11}.

Εξεταζόμενα μαζί αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι οι ARC NPY νευρώνες ευρίσκονται στο σημείο δράσης σημαντικών κυκλοφορούντων διατροφικών ερεθισμάτων, και ότι μπορούν να ανιχνεύσουν αποτελεσματικά την μείωση του σωματικού λίπους. Πιστεύεται ότι αυτοί οι νευρώνες χρησιμεύουν στην ομοιοστατική λειτουργία για την προστασία των ενεργειακών αποθηκών του σώματος επειδή τα αποτελέσματα της δράσης του NPY τείνουν να αποκαταστήσουν θετικό ενεργειακό ισοζύγιο. Με την πρώτη ματιά, αυτό το επιχείρημα αμφισβητείται από την παρατήρηση ότι οι NPY knockout ποντικοί έχουν φυσιολογική πρόσληψη τροφής και φυσιολογικό σωματικό βάρος²⁷. Όμως, κατά την γνώμη μας, η αξιολόγηση των στοιχείων ευνοεί τον ενεργό ρόλο του NPY στην ώθηση για σίτιση σε καταστάσεις με αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο, και θα εκφράσουμε για μια ακόμη φορά τις επιφυλάξεις μας σχετικά με την αξιοπιστία της προσέγγισης 'knockout' για τον έλεγχο υποθέσεων σχετικών με συστήματα φυσιολογικού ελέγχου που εμφανίζουν μεγάλους «πλεονασμούς» και μεγάλη ικανότητα για αντιρροπιστική προσαρμογή. Σαν επιβεβαίωση ίσως, πρόσφατα έχει αναφερθεί ότι η υπερφαγία των ινσουλινοπενικών ποντικών αμβλύνεται από το 'knockout' του NPY γονιδίου³⁰.

NPY και παχυσαρκία

Η ARC NPY νευρωνική δραστηριότητα αυξάνεται στον ποντικό ob/ob και τον αρουραίο Zucker fa/fa, με τον ίδιο τρόπο που παρατηρείται σε καταστάσεις ενεργειακών ελλειμμάτων στις οποίες τα επίπεδα λεπτίνης ελαττώνονται και η λιπώδης μάζα μειώνεται^{21,32,33}. Το NPY μπορεί να ωθεί εν μέρει την υπερφαγία που συμβάλλει στην παχυσαρκία αυτών των προτύπων, γιατί η πρόσληψη τροφής μειώνεται με την χορήγηση ισχυρού Y5 ανταγωνιστού²⁶, και στον ποντικό ob/ob που έχει επίσης 'knocked out' NPY γονίδιο³⁴. Σε αυτά τα μεταλλαγμένα ζώα, η υπερδραστηριότητα του NPY είναι σαφώς δυσανάλογη με τις διατροφικές ανάγκες των ζώων και κατά πάσα πιθανότητα προκύπτει από την διακοπή της φυσιολογικά ανασταλτικής επίδρασης της λεπτίνης, σαν αποτέλεσμα της ob μετάλλαξης (που καταργεί την παραγωγή βιολογικά δραστηρικής λεπτίνης) και της fa μετάλλαξης που επηρεάζει τον υποδοχέα της λεπτίνης και μειώνει την ευαισθησία του ζώου στην λεπτίνη^{33,36}.

Αντίθετα, η παχυσαρκία λόγω διατροφής που

προκαλείται με την εκούσια υπερφαγία εξαιρετικά εύγευστης τροφής, δεν συνοδεύεται από εμφανείς αυξήσεις στην δραστηριότητα των ARC NPY νευρώνων. Αντίθετα, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι μερικές από τις δραστηριότητές τους μειώνονται, δείχνοντας ίσως μια προσπάθεια περιορισμού της υπερβολικής λήψης της εύγευστης τροφής^{23,37}. Από την άλλη, τουλάχιστον στους ποντικούς, η παχυσαρκία λόγω διαίτας φαίνεται να προκαλεί την εμφάνιση 'έκτοπης' NPY έκφρασης στον DMH¹⁰. Ακόμη δεν έχει διευκρινισθεί η πιθανή συμβολή του NPY στην παχυσαρκία από διατροφή και στην υπερφαγία που προκαλείται από τα ηδονικά θέλγητρα της εύγευστης τροφής αντίθετα με την συμβολή του στις φυσιολογικές συνέπειες της ενεργειακής στέρησης.

Μελανοκορτίνες και ο υποδοχέας MC4

Το υποθαλαμικό νευρωνικό σύστημα της μελανοκορτίνης (MC) τώρα πλέον ενοχοποιείται σε μεγάλο βαθμό στην ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και του σωματικού βάρους. Αυτοί οι νευρώνες παράγουν πεπτίδια, όλα προερχόμενα από την κοινή πρόδρομη μορφή, το POMC, από τα οποία η α-MSH προφανώς είναι η πλέον σχετική με την σίτιση. Οι περισσότεροι POMC νευρώνες ευρίσκονται μέσα στον ARC, και διάκριτες οδοί που περιέχουν α-MSH εκπορεύονται από τον ARC προς διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και ιδιαίτερα προς άλλα σημεία του υποθάλαμου. Στον εγκέφαλο ανευρίσκονται 3 υποδοχείς της μελανοκορτίνης: MC3-R, MC4-R, και MC5-R. Τόσο ο MC3-R όσο και ο MC4-R εκφράζονται σε διάφορες περιοχές του υποθάλαμου^{38,39} περιλαμβανομένων των VMH, DMH και ARC/ME⁴⁰.

Η α-MSH θεωρήθηκε ότι είναι ο ενδογενής σύνδεσμος όλων των MC-R του ΚΝΣ, αλλά η φυσιολογική λειτουργία της μέσα στο ΚΝΣ παρέμενε μυστηριώδης μέχρις ότου βρέθηκε μια πρωτεΐνη 131 αμινοξέων, που ονομάστηκε agouti, που ανταγωνίζεται την δράση της α-MSH σε αυτούς τους υποδοχείς⁴¹. Αυτή η ανακάλυψη υποκινήθηκε από τις παρατηρήσεις στον παχύσαρκο κίτρινο (A^{VY}) ποντικό, ένα πρότυπο τροφικού παχυσαρκίας γνωστής από καιρό που κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Εδώ μια μετάλλαξη που επηρεάζει την προαγωγό περιοχή (promoter region) του γονιδίου agouti οδηγεί σε έκτοπη έκφραση του agouti (έκφραση που συνήθως περιορίζεται στους θύλακες των τριχών) σε περιοχές που περιλαμβάνουν τον υποθάλαμο. Στους θύλακους των τριχών, η

agouti διακόπτει την λειτουργία της α -MSH στον MC1-R αποτρέποντας την φυσιολογική παραγωγή της μαύρης χρωστικής μελανίνης καθιστώντας έτσι τις τρίχες ανοικτόχρωμες (κίτρινες στους ποντικούς, κιτρινόφαιες στους σκύλους Αλσατίας και κοκκινωπές στον άνθρωπο). Ο ανταγωνισμός στους MC-R στον υποθάλαμο οδηγεί σε υπερφαγία, μειωμένη κατανάλωση ενέργειας και τέλος παχυσαρκία. Έτσι, προτάθηκε ότι η α -MSH εκλύεται κατά ώσεις μέσα στον υποθάλαμο και λειτουργεί περιορίζοντας την πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος.

Τα πρόσφατα στοιχεία αποδίδουν πλέον στον MC4-R κεντρικό ρόλο σε αυτήν την ρυθμιστική οδό. Η δημιουργία ενός MC4-R knockout ποντικού προκάλεσε ένα σύνδρομο παχυσαρκίας με μεγάλες ομοιότητες με το σύνδρομο του A^{VY} ποντικού⁴². Επιπλέον το πεπτίδιο agouti φάνηκε ότι δρα σαν πολύ εξειδικευμένος λειτουργικός ανταγωνιστής στον MC4-R, με εκλεκτικότητα μεγαλύτερη του 100/πλάσιου συγκριτικά με την δραστηριότητά του στον MC3-R^{41,43}. Όμως μετέπειτα αμφισβητήθηκε αυτός ο βαθμός εκλεκτικότητας από τον Kiefer και τους συνεργάτες του⁴⁴, που ανέφεραν παρόμοια συγγένεια και στους δύο αυτούς υποδοχείς (MC3-R και MC4-R). Όμως, η χορήγηση του ισχυρού α -MSH ανάλογου MT-II μειώνει την πρόσληψη τροφής, ενώ η ένεση του agouti-μιμητικού SHU9119 διεγείρει την σίτιση. Και τα δύο αυτά πεπτίδια έδειξαν 10/πλάσια τουλάχιστον εκλεκτικότητα για τον MC4-R έναντι του MC3-R⁴³. Πρόσφατα, ένας ακόμη πιο ισχυρός και εκλεκτικός MC4-R ανταγωνιστής (HSO14) προκάλεσε παρατεταμένη υπερφαγία και παχυσαρκία⁴⁵.

Η λεπτή φαίνεται ότι διεγείρει την MC οδό, δράση σύμφωνη με το γεγονός ότι και οι δύο παράγοντες αναστέλλουν την όρεξη και προάγουν την απώλεια βάρους και προτάθηκε ότι το MC σύστημα διαμεσολαβεί σε μερικές από τις κεντρικές δράσεις της λεπτίνης στον εγκέφαλο. Το mRNA του υποδοχέα της λεπτίνης ευρίσκεται συγκεντρωμένο μέσα στον ARC, και περίπου το 30% των νευρώνων που εκφράζουν POMC στον ARC φέρουν επίσης την πλήρη ισομορφή του υποδοχέα⁴⁶. Ο φαρμακολογικός αποκλεισμός του MC4-R διαταράσσει την ικανότητα της λεπτίνης να μειώσει την πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος⁴⁷. Επίσης καταστάσεις που σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα λεπτίνης (π.χ. νηστεία) ή με την απουσία λειτουργικής λεπτίνης (ο ποντικός ob/ob) συνοδεύονται από μειωμένα επίπεδα mRNA POMC⁴⁸, ενώ η θεραπεία αυτών των ζώων με λεπτή αυξάνει το

υποθαλαμικό mRNA POMC⁴⁹. Έτσι η λεπτή φαίνεται ότι διεγείρει τους POMC νευρώνες: η αυξημένη POMC έκφραση προφανώς έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή και έκλυση της α -MSH, με αποτέλεσμα την μειωμένη πρόσληψη τροφής μέσω της αλληλο-επίδρασης με τον MC4-R.

Τροποποίηση των υποδοχέων μελανοκορτίνης: ρόλος του AGRP

Ένα μοναδικό γνώρισμα του MC συστήματος είναι η παρουσία ενδογενούς ανταγωνιστού (agouti) στον MC4-R. Πρόσφατα, απομονώθηκε και κλωνοποιήθηκε ένα νέο πεπτίδιο με το όνομα AGRP, βασιζόμενο στην ομόλογη αλληλουχία του προς το γονίδιο agouti⁵⁰. Το AGRP φαίνεται επίσης ότι λειτουργεί και σαν ανταγωνιστής του MC4-R, αλλά διαφέροντας από το agouti, εκφράζεται στο ΚΝΣ υπό φυσιολογικές συνθήκες, αν και περιορίζόμενο στον ARC. Η έκφραση του AGRP αυξάνεται σημαντικά στους ποντικούς ob/ob και db/db^{50,51}, και τα διαγονιδιακά (transgenic) ποντίκια με υπερβολική έκφραση AGRP αναπτύσσουν σύνδρομο παχυσαρκίας που είναι ανάλογο αυτού των A^{VY} και των MC4-R knockout ποντικών⁵⁰. Αυτά τα αποτελέσματα συνηγορούν για τον ρόλο του AGRP στον φυσιολογικό έλεγχο του σωματικού βάρους και δείχνουν ότι η δραστηριότητα του MC4-R μπορεί να επηρεασθεί από τις συγκεντρώσεις ανταγωνιστών αλλά και αγωνιστών του. Πράγματι, το AGRP μπορεί να δρα στον 'λεπτό συντονισμό' της δραστηριότητας του MC4-R και με τον τρόπο αυτό στην σίτιση και στην ενεργειακή ομοιοστασία, τουλάχιστον σε μερικές καταστάσεις. Συμβατά με αυτήν την άποψη είναι τα στοιχεία ότι το AGRP ρυθμίζεται πιο στενά από τις αλλαγές της μεταβολικής κατάστασης παρά η πρόδρομη μορφή του αγωνιστού, POMC⁵². Επιπλέον, πρόσφατα βρήκαμε σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα του AGRP σε παχύσαρκους λόγω υπερφαγίας αρουραίους και σε αρουραίους με περιορισμό της τροφής χωρίς όμως καμία μεταβολή των τιμών της α -MSH ή του POMC⁵³. Γενικά, τα υπάρχοντα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η δραστηριότητα του συστήματος MC μπορεί να ρυθμίζεται από τις μεταβολές των ανταγωνιστών, που μπορεί να τροποποιούν την δραστηριότητα του υπόβαθρου με την περιοδική έκλυση της α -MSH. Αυτή η κατάσταση θα ήταν συγκρίσιμη με αυτήν που υπάρχει στους θύλακους των τριχών για τον έλεγχο του χρώματός τους, όπου τα επίπεδα του agouti τροποποιούν τις δράσεις της α -MSH στη σύνθεση

χρωστικής στο μελανοκύτταρο.

Ένας άλλος δυναμικά σημαντικός ρυθμιστικός ρόλος του συστήματος MC είναι ότι επηρεάζει εμφανώς τη δραστηριότητα των υποθαλαμικών NPY νευρώνων. Έχει δείχθει ότι οι παχύσαρκοι A^{VY} ποντικοί έχουν αμετάβλητα επίπεδα mRNA ARC NPY, αλλά υψηλές τιμές NPY στην ασυνήθιστη θέση του DMH⁹. Αυτή η παρατήρηση ισχύει επίσης και στους MC4-R Knockout ποντικούς και σημαίνει ότι το αυξημένο NPY μπορεί να διαμεσολαβεί (τουλάχιστον εν μέρει) στην παχυσαρκία αυτού του προτύπου, όπως συμβαίνει σε μερικά άλλα σύνδρομα περιλαμβανομένων του ob/ob ποντικού και του fa/fa Zucker αρουραίου³⁶. Αυτό δείχνει τον έλεγχο που ασκούν οι MC νευρώνες στο NPY σύστημα, αλλά η περαιτέρω εξέταση δείχνει ότι η αλληλοεπίδραση μεταξύ αυτών των δύο νευρωνικών οδών είναι πλέον σύνθετος από την απλή ιεραρχική αναστολή από τις μελανοκορτίνες. Παρατηρήθηκε ότι το mRNA του AGRP ευρίσκεται στενά στις ίδιες θέσεις με το mRNA NPY στον ARC (διαπιστώθηκε ότι το 98% των AGRP-θετικών νευρώνων συνεκφράζουν NPY), αλλά όχι με το mRNA POMC⁵⁴ (Εικ. 2). Έτσι οι NPY/AGRP νευρώνες, όταν ενεργοποιηθούν, μπορούν να ασκήσουν διπλή δράση στην προαγωγή της υπερφαγίας, δρώντας μέσω της ενεργοποίησης των NPY υποδοχέων και του ανταγωνισμού του MC4-R με το AGRP. Επιπλέον, μπορεί να παρατηρηθεί ανταγωνισμός του MC από το ίδιο το NPY. Δείχθηκε ότι οι POMC νευρώνες εκφράζουν τον NPY υποδοχέα Y1^{55,56} και ότι λαμβάνουν ερεθίσματα από NPY απολήξεις^{55,57}. Έτσι, δυναμικά, το εκλυόμενο NPY από τους ARC νευρώνες θα μπορούσε να αναστείλει το σύστημα MC άμεσα στο επίπεδο των κυτταρικών σωμάτων⁵⁸ ή μετασυναπτικά μέσω της έκλυσης του AGRP.

Ο ρόλος του MC συστήματος στον έλεγχο της σίτισης είναι αδιαμφισβήτητος, αλλά μέχρι σήμερα είναι ασαφής η ακριβής θέση του στην αλυσίδα των γεγονότων. Η εντόπιση των υποδοχέων λεπτίνης στους POMC νευρώνες δείχνει ότι η α -MSH και ο MC4-R ευρίσκονται πιο κάτω από την λεπτίνη. Η χορήγηση ανταγωνιστού του MC4-R σε τρωκτικά πριν από την χορήγηση λεπτίνης αμβλύνει σε μεγάλο βαθμό την υποφαγική δράση της λεπτίνης⁴⁷, δείχνοντας ότι ο MC4-R είναι απαραίτητος για την δράση της. Επιπλέον, οι A^{VY} ποντικοί, στους οποίους ο MC4-R είναι αποκλεισμένος από το agouti, καθίστανται παχύσαρκοι παρά την δραματική αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης στο πλά-

σμα⁵⁹. Πρόσφατα, όμως, η παραγωγή μιας γενετικής διασταύρωσης A^{VY} και ob/ob ποντικών αμφισβήτησε την υπόθεση ότι ο MC4-R βρίσκεται πιο κάτω από την λεπτίνη στον καταρράκτη του μεταβολικού ελέγχου. Υπήρχε η πεποίθηση ότι η παχυσαρκία στους ποντικούς A^{VY} οφείλεται αποκλειστικά σε διαταραχή της POMC σηματοδότησης, που με την σειρά της θα περιμέναμε να αποκλείσει την σηματοδότηση της λεπτίνης. Η εισαγωγή της A^{VY} μετάλλαξης στο γενετικό υπόβαθρο ob/ob δεν θα έπρεπε, έτσι, να έχει καμία περαιτέρω επίδραση στην αύξηση του βάρους. Όμως, η διαταραγμένη POMC σηματοδότηση και η απουσία της σηματοδότησης της λεπτίνης φάνηκαν να είναι, τουλάχιστον εν μέρει, ανεξάρτητα και αθροιστικά γεγονότα, καθώς η παρουσία του A^{VY} προκάλεσε αύξηση του βάρους στον ίδιο βαθμό σε γενετικά υπόβαθρα τόσο φυσιολογικό όσο και ob/ob (μειογενετικό στην λεπτίνη)⁶⁰.

Είναι σαφές ότι το σύστημα MC έχει ζωτικό ρόλο στον έλεγχο της διατροφικής συμπεριφοράς και του σωματικού βάρους στα τρωκτικά. Η συσχέτισή του με την ενεργειακή ομοιοστασία του ανθρώπου έχει επιβεβαιωθεί επίσης πρόσφατα με την ανακάλυψη ότι η βαρεία παχυσαρκία πολύ σπάνια σχετίζεται με συγκεκριμένες μεταλλάξεις που επηρεάζουν το MC σύστημα, δηλαδή τις διαταραχές στο POMC γονίδιο⁶¹ και μια τμηματική μετάλλαξη του MC4-R, με συσχέτιση της τελευταίας με νοσογόνο παχυσαρκία μεταδιδόμενη κατά τον επικρατούντα χαρακτήρα⁶².

Ορεξίνες (Υποκρετίνες)

Η ανακάλυψη των ορεξινών μεγάλωσε ακόμη πιο πολύ την συνεχώς αυξανόμενη ομάδα των νευροδιαβιβαστών που ενοχοποιούνται στον έλεγχο της πρόσληψης τροφής και στην ενεργειακή ομοιοστασία. Η ορεξίνη-A και η ορεξίνη-B είναι πεπτίδια με 33 και 28 αμινοξέα αντίστοιχα, που αναγνωρίστηκαν από εκχυλίσματα εγκεφάλου αρουραίου που ενεργοποίησαν ένα συννευγμένο με (πρωτεΐνη-G 'ορανό' υποδοχέα, δηλαδή υποδοχέα που δεν είχε γνωστή ουσία με την οποία να συνδέεται (ligand)⁶³. Οι ορεξίνες προέρχονται από πρωτεολυτική επεξεργασία ενός κοινού πρόδρομου πεπτιδίου, την προπρο-ορεξίνη, που δομικά είναι ταυτόσημη με ένα πεπτίδιο που αναγνωρίστηκε ανεξάρτητα με την χρήση κατευθυνόμενης αφαιρετικής σεσημασμένης PCR και ονομάστηκε προπρο-υποκρετίνη⁶⁴. Οι υποκρετίνες -1 και -2 έχουν αλληλουχίες που είναι κοινές με τις ορεξίνες -A και -B, αντι-

στοιχα, αλλά διαπιστώθηκε ότι υπήρχαν επιπλέον αμινοξέα και στις δύο υποκρετίνες (στην -1 6 αμινοξέα και στην -2 1 αμινοξύ). Στον άνθρωπο, το γονίδιο της προ-ορεξίνης βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q21^{63,65}, το οποίο, αξίζει να σημειωθεί, ότι έχει περιγραφεί σαν η θέση αρετών νευροεμφυλιστικών διαταραχών^{66,67}.

Στα τρωκτικά, τον εγκέφαλο του ανθρώπου και του πιθήκου, οι νευρώνες που εκφράζουν mRNA προ-ορεξίνης, ή τα πεπτίδια της ορεξίνης-A και -B, περιορίζονται στον υποθάλαμο και πιο συγκεκριμένα εντοπίζονται στην LHA, τον ραχιαίο περιψαλιδικό πυρήνα (PeF) και τον οπίσθιο DMH, μέσα στα προσθιοπίσθια όρια του ME^{63,68-71}. Οι δείκτες των υποκρετινών αναγνωρίζουν ένα νευρωνικό υποπληθυσμό με παρόμοια κατανομή^{64,72} που είναι πλέον γνωστό ότι αντιστοιχεί με την ομάδα των LHA κυττάρων που ανακαλύφθηκαν πριν από αρκετά χρόνια με την χρήση αντιορού κατά της βοείου προλακτίνης, που παρουσιάζει διασταυρούμενη αντίδραση με την προ-ορεξίνη⁷³. Οι νευρώνες της LHA-PeF περιοχής παρουσιάζουν ανοσοαντιδραστικότητα για το MCH, ένα άλλο πεπτίδιο, η έκφραση του mRNA του οποίου, αυξάνεται με την νηστεία⁷⁴. Αν και πιθανολογήθηκε ότι η ορεξίνη και το MCH μπορεί να συνεκφράζονται στους ίδιους νευρώνες, τώρα είναι σαφές ότι εντοπίζονται σε παρακείμενους, αλλά μη-επικαλυπτόμενους κυτταρικούς πληθυσμούς^{72,75-77}. Πέραν του ΚΝΣ, mRNA των ορεξινών βρέθηκε και στους όρχεις αρουραίων⁶³, αλλά δεν ανιχνεύθηκαν πεπτίδια ούτε της ορεξίνης-A ούτε και της -B με ειδικές ραδιοανοσομετρικές ή ανοσοϊστοχημικές τεχνικές σε οποιαδήποτε περιφερική περιοχή^{69,78,79}.

Αρχίζουν επίσης να φαίνονται πολύπλοκες επιδράσεις μεταξύ των ορεξινών και άλλων υποθαλαμικών νευρωνικών συστημάτων που ίσως να αντιπροσωπεύουν άλλες οδούς μέσω των οποίων οι ορεξίνες μπορεί να επηρεάζουν το ενεργειακό ισοζύγιο και τη συμπεριφορά διατροφής (Εικ. 2). Υπάρχουν αμφίδρομες συναπτικές επαφές μεταξύ των κυττάρων της ορεξίνης και των εκφραζόντων υποδοχείς λεπίνης τους νευρώνες NPY/AGRP και στους νευρώνες POMC στον ARC^{75,76,80}. Περαιτέρω, οι άξονες ορεξίνης έρχονται σε επαφή με άλλα κύτταρα ορεξίνης που εκφράζουν υποδοχείς λεπίνης, δείχνοντας την πιθανότητα αυτορρύθμισης της λειτουργίας της ορεξίνης⁸⁰.

Υπάρχουν δύο γνωστοί υποδοχείς της ορεξίνης, που εμφανίζουν ευρείες αλλά διαφοροποιημένες κατανομές στον εγκέφαλο του αρουραίου⁸¹.

Αυτοί οι υποδοχείς δεσμεύουν τις ορεξίνες με υψηλή συγγένεια (σε συγκεντρώσεις nanomol): ο υποδοχέας-1 της ορεξίνης (OX-1) εμφανίζει 10-20/πλάσια εκλεκτικότητα για την ορεξίνη-A έναντι της ορεξίνης-B, ενώ ο υποδοχέας-2 της ορεξίνης (OX-2) δεν είναι εκλεκτικός για τα δύο πεπτίδια⁶³. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων στα υποθαλαμικά κύτταρα οδηγεί σε σημαντική αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων ασβεστίου, ένα μετασυναπτικό συμβάν που επιτυγχάνεται μέσω διεγερσης μιας G_q G- πρωτεΐνης και της πρωτεϊνικής κινάσης C. Παρατηρήθηκε επίσης και ρύθμιση της παραγόμενης από γλουταμικό ή GABA ταχείας συναπτικής δραστηριότητας από τους προ-συναπτικούς υποδοχείς της ορεξίνης⁸².

Η στενή σχέση των ινών της ορεξίνης-A με την επιφάνεια του κοιλιακού συστήματος του εγκεφάλου^{68,69} δείχνει ότι η ορεξίνη-A μπορεί να εκλύεται άμεσα στο ENY, όπου μπορεί να αλληλοαντιδρά με άλλους παράγοντες που ρυθμίζουν την όρεξη (πχ λεπίνη και ινσουλίνη), ή ίσως να έχει κάποιο νευροορμονικό ρόλο μέσω της μετάδοσης λόγω όγκου⁸³.

Ορεξίνες, σίτιση και ενεργειακό ισοζύγιο

Η περιοχή LHA-PeF εμπλέκεται σταθερά στον κεντρικό έλεγχο της διατροφικής συμπεριφοράς και της ομοιοστασίας σίτισης, και η σαφής εντόπιση των νευρώνων ορεξίνης σε αυτήν την περιοχή έθεσε την πιθανότητα οι ορεξίνες να έχουν κάποιο ρόλο σε αυτές τις διεργασίες. Τα αρχικά πειράματα σε αρουραίους έδειξαν ότι η έγχυση ορεξίνης -A και -B εντός των κοιλιών του εγκεφάλου διεγείρει δραματικά την πρόσληψη τροφής (στο 10/πλάσιο σε 2 ώρες), ενώ 48/ωρη περίοδος νηστείας αύξησε τα υποθαλαμικά επίπεδα του mRNA της προ-ορεξίνης⁶³. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, αποδόθηκε το όνομα "ορεξίνη" (από την Ελληνική λέξη "όρεξη") σε αυτά τα πεπτίδια.

Η διεγείρουσα την όρεξη ικανότητα των ορεξινών έχει επιβεβαιωθεί στον αρουραίο, τον ποντικό και τον χοίρο⁸⁴, αν και οι ορεξιογόνες δράσεις τους σήμερα φαίνονται λιγότερο ισχυρές από τις περιγραφείσες αρχικά. Η χαρακτηριστική απάντηση στην ορεξίνη -A που εγχέεται ενδοκοιλιακά στον εγκέφαλο ή στις περιοχές της LHA και του PeF είναι η άμεση αύξηση της λήψης τροφής με μέγιστη επίδραση (3/πλασιασμός) μικρότερη από αυτήν που αναφέρθηκε αρχικά. Αυτή η δράση είναι παροδική, έτσι ώστε η συνολική λήψη τροφής μετά από 6 ώρες δεν είναι αυξημένη, και δεν υπάρχει α-

ξιόπιστη συσχέτιση συγκέντρωσης-εξάρτησης^{85,86}. Η επίδραση της ορεξίνης -B στην πρόσληψη τροφής είναι λιγότερο αξιόπιστη από την ορεξίνη -A και μερικές αναφορές δεν έδειξαν διέγερση, ακόμη και όταν ενέθηκε στην LHA ή την PeF^{86,87}. Οι διεγερτικές δράσεις των ορεξινών στην σίτιση μπορεί να έχουν κερκαδιανή εξάρτηση (24/ωρη διακύμανση στην εξάρτηση), καθώς οι ορεξίνες είναι δραστικές μόνο κατά την φάση φωτός, οπότε τα τροφικά σε φυσιολογικές συνθήκες τρώνε λίγο⁸⁸. Όμως, η δραστηριότητα των νευρώνων ορεξίνης φαίνεται να μην ευρίσκεται υπό κερκαδιανό έλεγχο καθώς τα επίπεδα του mRNA της προ-ορεξίνης ή του πεπτιδίου της ορεξίνης -A παραμένουν αμετάβλητα μεταξύ του μεσονυκτίου και της μεσημβρίας⁷⁸.

Ο θεωρητικός ρόλος των ορεξινών σαν ενεργοποιητών της σίτισης ενισχύεται από το εύρημα ότι η νηστεία αυξάνει το mRNA της ορεξίνης και μπορεί να προκαλέσει έκλυση των ορεξινών σε διάφορες εγκεφαλικές περιοχές^{78,79}. Όμως, αρχίζουν και εμφανίζονται στοιχεία που δείχνουν ότι οι ορεξίνες μπορεί να διεγείρουν την σίτιση κάτω από ειδικές συνθήκες αυξημένης πείνας. Εμείς και άλλοι διαπιστώσαμε ότι το mRNA της προ-ορεξίνης είναι αυξημένο μόνο κάτω από συνθήκες αυξημένης όρεξης όταν η γλυκόζη πλάσματος μειώνεται και ελλείπει η τροφή από το έντερο, πχ παρατεταμένη νηστεία ή υπογλυκαιμία όταν δεν χορηγείται τροφή^{89,90}. Προκαλεί ενδιαφέρον το γεγονός ότι το 25% περίπου των νευρώνων της LHA είναι ευαίσθητοι στην γλυκόζη, καταστέλλομενοι από αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα γλυκόζης και διεγείρομενοι από μειώσεις την γλυκόζης⁶. Αυτός ο γλυκοζο-ευαίσθητος πληθυσμός των LHA κυττάρων μπορεί να περιλαμβάνει μερικούς νευρώνες ορεξίνης, καθώς η προκαλούμενη από την ινσουλίνη υπογλυκαιμία διεγείρει την έκφραση του νευρωνικού δείκτη Fos σε μια υποομάδα (περίπου το 1/3) εξ αυτών⁹¹. Εναλλακτικά, η αύξηση στην όρεξη που προκαλείται από τις ορεξίνες μπορεί να σχετίζεται σε παράγοντες άλλους πέρα από τις μεταβολές των επιπέδων γλυκόζης, καθώς η κεντρικά εγχέομενη ορεξίνη -A αυξάνει τον ενεργειακό μεταβολισμό και την εξαρτώμενη από το πνευμονογαστρικό νεύρο έκκριση γαστρικού οξέος, απαντήσεις που θα μπορούσαν εν συνεχεία να προκαλέσουν έναρξη της σίτισης^{87,92}.

Η λεπτίνη, ένας σημαντικός ρυθμιστής τόσο των NPY όσο και των POMC νευρώνων, μπορεί να επηρεάζει επίσης την νευρωνική δραστηριότητα της ορεξίνης. Όπως αναφέρθηκε προηγουμέ-

ως, μια υποομάδα νευρώνων ορεξίνης εκφράζει τον υποδοχέα της λεπτίνης⁸⁰, αλλά τα λειτουργικά δεδομένα αλληλεπίδρασης είναι λιγότερο σαφή. Το mRNA προ-ορεξίνης είναι μειωμένο στα ποντίκια ob/ob και db/db που παρουσιάζουν διαταραχή στην σηματοδότηση με την λεπτίνη· ακολουθώς επταήμερη θεραπεία με λεπτίνη μείωσε τα επίπεδα της ορεξίνης -A στην LHA-PeF των αρουραίων. Από την άλλη μεριά το υποθαλαμικό περιεχόμενο σε ορεξίνη -A ήταν αμετάβλητο τόσο σε άσιτους όσο και σε υπερωσιτισμένους αρουραίους, και σε ισχνούς ή παχύσαρκους Zucker αρουραίους^{79,93,94}. Επιπλέον, οι μελέτες μας δεν έδειξαν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα του mRNA της προ-ορεξίνης σε μια ποικιλία καταστάσεων κατά τις οποίες τα κυκλοφορούντα επίπεδα λεπτίνης μεταβλήθηκαν δραματικά (υποσιτισμός, διατροφική παχυσαρκία, ινσουλινο-πενικός διαβήτης), ή σε περιορισμό τροφής με ή χωρίς θεραπεία με λεπτίνη που απέτρεπε την συνηθισμένη πτώση των επιπέδων λεπτίνης⁸⁹.

Άλλες πιθανές λειτουργίες των ορεξινών

Οι νευρώνες στην LHA-PeF περιοχή έχουν εμπλακεί σε λειτουργίες πέραν της ρύθμισης της ενεργειακής ομοιοστασίας και τη σίτιση. Οι εκτεταμένες προεκτάσεις των ινών ορεξίνης σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού^{68-71,72,75} συνηγορούν για την πιθανή συμμετοχή των ορεξινών σε ένα πλήθος άλλων δραστηριοτήτων του νευρικού συστήματος, νευροενδοκρινικών και συμπεριφορής (Πίν. 2). Ο ρόλος που μπορεί να έχουν οι ορεξίνες, εάν υπάρχει ρόλος, σε αυτές τις διεργασίες παραμένει ασαφής, αλλά πολλοί πυρήνες πλούσιοι σε ίνες ορεξίνης εκφράζουν Fos σαν απάντηση σε χορήγηση ορεξίνης^{70,85}. Η κεντρική χορήγηση ορεξίνης -A ή -B σε μικρότερες δόσεις αυτών που διεγείρουν την σίτιση αυξάνουν την αρτηριακή πίεση, τη δραστηριότητα εκροής του ANS και την έκκριση της ωχρινοποιητικής ορμόνης σε θεραπευόμενους μετά από στεροειδή αρουραίους με αφαίρεση των ωοθηκών⁹⁶⁻⁹⁸. Υπάρχουν αυξήσεις στις συμπεριφορές περιποίησης, παραμονής στην φωλιά και αναζήτησης μετά από ενδοκοιλιακή έγχυση ορεξίνης -A ή -B στον αρουραίο, υποδηλώνοντας ότι μπορεί αυτές να αυξάνουν την εγρήγορση και να ρυθμίζουν τις περιόδους αφύπνισης⁹⁹. Η δυναμική σημασία των ορεξινών στην εγρήγορση και τον κύκλο ύπνος-αφύπνιση έχει τονισθεί από τις ανακαλύψεις ότι knockout του γονιδίου της ορεξίνης στον ποντικό προκαλεί

Πίνακας 2. Επιλεγμένες περιοχές του εγκεφάλου που λαμβάνουν ισχυρή νευρώση με άξονες με ανοσοαντιδραστικότητα στην ορεξίνη και η δυναμική συμβολή των ορεξινών στην/ες λειτουργία/ες που σχετίζονται με αυτούς τους πυρήνες (Cutler et al., 1999; Date et al., 1999; Nambu et al., 1999; Peyron et al., 1998; van den Pol, 1999; και παραπομπές που περιέχουν αυτές οι εργασίες).

Περιοχές εγκεφάλου	Λειτουργία
LHA, PeF, τοξοειδής πυρήνας, παρακοιλιακός πυρήνας, περιοχή postrema, ο φλοιός piriform, αμυγδαλή, διαφοραγματικός πυρήνας, πυρήνας Bed της stria terminalis	Ισοζύγιο σίτισης/ενέργειας
LHA, PeF, υποψαλιδικός πυρήνας, περιοχή postrema	Πρόσληψη ύδατος
Παραβραγχιακοί πυρήνες, πυρήνας της μονήρους οδού, ραχιαίος κινητικός πυρήνας του πνευμονογαστρικού	Ρύθμιση της λειτουργίας των σπλαγχνικών οργάνων
LHA, PeF, περιοχή postrema, κεντρική φαιά, πυρήνες raphe, παραβραγχιακοί πυρήνες, locus coeruleus, πυρήνας της μονήρους οδού, rostral ventrolateral medulla	Έλεγχος καρδιαγγειακού/αρτηριακής πίεσης
Θαλαμικός παρακοιλιακός πυρήνας, πυρήνες raphe, προ-οπτική περιοχή, υπερχιασματικός πυρήνας, locus coeruleus, πυρήνας της μονήρους οδού, ραχιαίος κινητικός πυρήνας του πνευμονογαστρικού, νωτιαία χορδή	Κύκλος ύπνου-αφύπνισης/επίπεδο εγρήγορσης
Νωτιαία χορδή (πέταλα σπονδυλικού τόξου 1/2 και 10), locus coeruleus, κεντρική φαιά	Τροποποίηση των αισθητηριακών πληροφοριών
LHA, PeF, ιπτόκαμπος, πυρήνας accumbens, αμυγδαλή, διαφοραγματικοί πυρήνες, κοιλιακή καλυπτήριος περιοχή, Insudium griseum, πυρήνες raphe	Ρύθμιση συναισθημάτων/συναισθηματικής συμπεριφοράς
Locus coeruleus, πυρήνας της μονήρους οδού, νωτιαία χορδή, θαλαμικός παρακοιλιακός πυρήνας, ραχιαίος κινητικός πυρήνας του πνευμονογαστρικού, αυτόνομο τμήμα του παρακοιλιακού πυρήνα	Έλεγχος του αυτόνομου νευρικού συστήματος
Οσφρητικές αμπούλες, ραχιαίος ενδοαπιδοειδής πυρήνας, ταινία tecta, απιοειδής φλοιός	Όσφρηση
LHA, περιοχές subcoeruleus, raphe magnus	Θερμορύθμιση
Προ-οπτική περιοχή, τοξοειδής πυρήνας, διαφοραγματικοί πυρήνες	Αναπαραγωγή

μια κατάσταση όμοια με την ναρκοληψία: επίσης προκαλείται ναρκοληψία σε σκύλους από μια μετάλλαξη που επηρεάζει τον OX-2 υποδοχέα¹⁰⁰⁻¹⁰².

Συμπεράσματα

Τα τρία νευροπεπτίδια που επιλέξαμε σε αυτήν την ανασκόπηση καταδεικνύουν με σαφήνεια τις πολυπλοκότητες των πολλών ομοιοστατικών κυκλωμάτων που συν-λειτουργούν στον έλεγχο της σίτισης και το ενεργειακό ισοζύγιο. Τώρα μπορούμε να δικαιολογήσουμε αυτές τις επιλογές, επειδή αυτά τα τρία είναι μεταξύ των πλέον υποσχόμενων από τους υποθαλαμικούς παράγοντες που πιστεύεται ότι ελέγχουν την διατροφική συμπεριφορά και το σωματικό βάρος, τουλάχιστον στα τρωκτικά. Όμως, δεν μπορούμε να προβλέψουμε πώς θα συγκριθούν πιθανόν

οι ιδιότητές τους με αυτές άλλων υποθαλαμικών νευροδιαβιβαστών που χωρίς αμφιβολία θα ανακαλυφθούν στο μέλλον. Ούτε υπάρχει οποιαδήποτε εγγύηση ότι αυτές οι πληροφορίες – που προέρχονται σχεδόν αποκλειστικά από τα τρωκτικά – θα μας διαφωτίσουν με οποιοδήποτε τρόπο αναφορικά με την ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου στον άνθρωπο, ή θα δείξουν το δρόμο σε νέες και αποτελεσματικές θεραπείες της παχυσαρκίας και των άλλων διαταραχών σίτισης στον άνθρωπο.

Παρόλα αυτά, η όλο και ταχύτερη απόκτηση γνώσης θα συνεχίζει να βάζει νέους θεραπευτικούς στόχους και, με αυτούς, νέες ελπίδες και νεότερες και αποτελεσματικές θεραπείες τόσο της παχυσαρκίας όσο και των άλλων διαταραχών της σίτισης στον άνθρωπο.

Summary

Williams G, Harrold JA, Cutler DJ. Obesity and diabetes: the brain really does matter. *Hellen Diabetol* 2001; 1: 19 - 35.

The successful management of obesity would bring major rewards for the treatment of hyperglycaemia, hypertension and dyslipidaemia in diabetic patients, especially those with type 2 (non-insulin dependent) diabetes. This will demand detailed understanding of the mechanisms that regulate body fat mass in health and disease. Here, we discuss the hypothalamic mechanisms that regulate energy balance, with the ultimate aim of identifying components that could be manipulated pharmacologically to develop new drugs to treat obesity. We have chosen three examples of hypothalamic neurotransmitters to illustrate how progress has been made towards this goal, and will also discuss the role of leptin, the adipocyte-derived hormone that appears to regulate body weight, at least in rodents. Neuropeptide Y (NPY) is expressed by neurones of the hypothalamic arcuate nucleus (ARC) that project to important appetite-regulating nuclei, including the paraventricular nucleus (PVN). NPY injected into the PVN is the most potent central appetite stimulant known and also inhibits thermogenesis; repeated administration rapidly induces obesity. The ARC NPY neurones are stimulated by starvation, probably mediated by falls in circulating leptin and insulin (which both inhibit these neurones), and contribute to the increased hunger in this and other conditions of energy deficit. They therefore act homeostatically to correct negative energy balance. ARC NPY neurones also mediate hyperphagia and obesity in the ob/ob and db/db mice and fa/fa rat, in which leptin inhibition is lost through mutations affecting leptin or its receptor. Antagonists of the Y5 receptor (currently thought to be the NPY "feeding" receptor) have anti-obesity effects. Melanocortin-4 receptors (MC4-R) are expressed in various hypothalamic regions including the ventromedial nucleus and ARC. Activation of MC4-R by agonists such as α -melanocyte stimulating hormone (a cleavage product of pro-opiomelanocortin which is expressed in ARC neurones) inhibits feeding and causes weight loss. Conversely, MC4-R antagonists such as "agouti" protein and agouti gene-related peptide (AGRP) stimulate feeding and cause obesity. Ectopic expression of agouti in the hypothalamus leads to obesity in the A^{vy} mouse, while AGRP is co-expressed by NPY neurones in the ARC. Synthetic MC4-R agonists may ultimately find use as anti-obesity drugs in humans. Orexins-A and -B, derived from prepro-orexin, are expressed in specific neurones of the lateral hypothalamic area (LHA). Orexin-A injected centrally stimulates eating and prepro-orexin mRNA is up-regulated by fasting and

hypoglycaemia. The LHA is important in receiving sensory from the gut and liver and in sensing glucose, and orexin neurones may be involved in stimulating feeding in response to falls in plasma glucose. Thus, recent advances in the understanding of the physiology of energy homeostasis have already been rewarded by the development of prototype compounds with promising anti-obesity properties, and it is likely that descendants of those molecules will enter clinical trials in human obesity and type 2 diabetes within the next few years.

Βιβλιογραφία

1. Jung RT. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G (eds), Textbook of Diabetes, 2nd edition, p.19-23. Oxford: Blackwell Science 1997.
2. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC & Porte DJ. Insulin in the brain: A hormonal regulator of energy balance. *Endocrine Reviews* 1992; 13: 387-414.
3. Friedman JM & Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-770.
4. Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, Tsuji T, Masuzaki H, Hiraoaka J, Okazaki T, Tamaki M, Hayase M, Yoshimasa Y, Nishi S, Hosoda K & Nakao K. Pathophysiological significance of the obese gene product, leptin, in ventromedial hypothalamus (VMH)lesioned rats: Evidence for the loss of its satiety effect in VMH-lesioned rats. *Endocrinology* 1997; 138: 947-954.
5. Elmquist JK, Ahima RS, Elias CF, Flier JS & Saper CB. Leptin activates distinct projections from the dorsomedial and ventromedial hypothalamic nuclei. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1998; 95: 7417-7461.
6. Bernardis LL & Bellinger LL. The lateral hypothalamic area revisited: Ingestion behavior. *Neuroscience and Biobehavioural Research* 1996; 20: 189-287.
7. Chronwall BM. Anatomy and physiology of the neuroendocrine arcuate nucleus. *Peptides* 1985; 6: 1-11.
8. Morris BJ. Neuron localization of neuropeptide Y gene expression in rat brain. *Journal of Comparative Neurology* 1989; 290: 358-368.
9. Kesterson RA, Huszar D, Lynch CA, Simerly RB, et al. Induction of neuropeptide Y gene expression in the dorsal medial hypothalamic nucleus in two models of the agouti obesity syndrome. *Molecular Endocrinology* 1997; 11: 630-637.
10. Guan XM, Yu H, Trumbauer M, Frazier E, Van der Ploeg LH & Chen H. Induction of neuropeptide Y expression in dorsomedial hypothalamus of diet-induced obese mice. *NeuroReport* 1998; 9: 3415-3419.
11. Dryden S, Frankish H, Wang Q & Williams G. Neuropeptide Y and energy balance: One way ahead for the treatment of obesity. *European Journal of Clinical Investigation* 1994; 24: 293-308.
12. Baskin DG, Breininger JF & Schwartz MW. Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurons activated by fasting in rat hypothalamus.

- mus. Diabetes 1999; 48: 828-833.
13. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB & Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. Peptides 1996; 17: 305-311.
 14. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valléeskey JM, Burgett SG, Craft L, Hales J, Hoffmann J, Hsiung HM, Kriaciunas A, MacKeller W, Rosteck PR, Schoner B, Smith D, Tinsley FC, Zhang XY, Heiman M. The role of neuropeptide Y in the antiobesity actions of the obese gene product. Nature 1995; 377: 530-532.
 15. Wang Q, Bing C, Al-Barazani K, Mossakowaska DE, Wang X-M, McBay DL, Neville WA, Taddayon M, Pickavance L, Dryden S, Thomas MEA, McHale MT, Gloyer IS, Wilson S, Buckingham R, Arch JRS, Trayhurn P & Williams G. Interactions between leptin and hypothalamic neuropeptide Y neurons in the control of food intake and energy homeostasis in the rat. Diabetes 1997; 46: 335-341.
 16. Dryden S, King P & Williams G. Neuropeptide Y and the regulation of energy homeostasis. Behavioral and Neuropsychological Review in press, 2000.
 17. Flynn MC, Plata-Salaman CR & Ffrench-Mullen JM. Neuropeptide Y-related compounds and feeding. Physiology and Behavior 1999; 65: 901-905.
 18. Kalra SP, Dube MG, Fournier A & Kalra PS. Structure-function analysis of stimulation of food intake by neuropeptide Y: Effect of receptor agonists. Physiology and Behavior 1991a; 50: 5-9.
 19. Egawa M, Yoshimatsu H & Bray GA. Neuropeptide Y suppresses sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue. American Journal of Physiology 1991; 260: R328-R334.
 20. Vettor R, Zarjevski N, Cusin I, Rohner-Jeanrenaud F & Jeanrenaud B. Induction and reversibility of an obesity syndrome by intracerebroventricular neuropeptide Y administration to normal rats. Diabetologia 1994; 37: 1202-1208.
 21. Inui A. Neuropeptide Y feeding receptors: Are multiple subtypes involved? Trends in Pharmacological Sciences 1999; 20: 43-46.
 22. Gerald C, Walker MW, Criscione L, Gustafson EL, Batzl Hartmann C, Smith KE, Vaysse P, Durkin MM, Laz TM, Linemeyer DL, Schaffhauser AO, Whiteshank S, Hofbauer KG, Taber RL, Branchek TA & Weinshank RL. A receptor subtype involved in neuropeptide Y-induced food intake. Nature 1996; 382: 168-171.
 23. Widdowson PS, Upton R, Henderson L, Buckingham R, Wilson S & Williams G. Reciprocal regional changes in brain NPY receptor density during dietary restriction and dietary-induced obesity in the rat. Brain Research 1997; 774: 1-10.
 24. Kalra SP, Dube MG, Sahu A, Phelps C & Kalra PS. Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 1991b; 38: 10931-10935.
 25. Schaffhauser AO, Stricker-Krongrad A, Brunner L, Cumin F, Gerald C, Whitebread S, Criscione L & Hofbauer KG. Inhibition of food intake by neuropeptide Y Y5 receptor subtype antisense oligodeoxynucleotides. Diabetes 1997; 46: 1792-1798.
 26. Criscione L, Rigollier P, Batzl-Hartmann C, Rueger H, Stricker-Krongrad A, Wyss P, Brunner L, Whitebread S, Yamaguchi Y, Gerald C, Heurich RO, Walker MW, Chiesi M, Schilling W, Hofbauer KG & Levens N. Food intake in free-feeding and energydeprived lean rats is mediated by the neuropeptide Y5 receptor. Journal of Clinical Investigation 1998; 102: 2136-2145.
 27. Erickson JC, Clegg KE & Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. Nature 1996a; 381: 415-421.
 28. Pickavance L, Dryden S, Hopkins D, Bing C, Frankish H, Wang Q, Vernon RG & Williams G. Relationships between hypothalamic neuropeptide Y and food intake in the lactating rat. Peptides 1996; 17: 577-582.
 29. Smith MS. Lactation alters neuropeptide Y and Proopiomelanocortin gene expression in the arcuate nucleus of the rat. Endocrinology, 1993; 133: 1258-1265.
 30. Sindelar DK, Marsh DJ, Mystkowski PM, Palmiter R, Schwartz W. Attenuation of diabetic hyperphagia in neuropeptide Y deficient mice. Diabetes 48, Suppl. 1999; 1: A26.
 31. Wilding JP, Gilbey SG, Bailey CJ, Batt RA, Williams G, Ghatei MA & Bloom SR. Increased neuropeptide Y messenger ribonucleic acid (mRNA) and decreased neurotensin mRNA in the hypothalamus of the obese (ob/ob) mouse. Endocrinology 1993; 132: 1939-1944.
 32. McKibbin PE, Cotton SJ, McMillan S, Holloway B, Mayers R, McCarthy HD & Williams G. Altered neuropeptide Y concentrations in specific hypothalamic regions of obese (fa/fa) Zucker rats. Diabetes 1991; 40: 1423-1429.
 33. Sanacora G, Kershaw M, Finkelstein JA & White JD. Increased hypothalamic content of prepro-neuropeptide Y messenger ribonucleic acid in genetically obese Zucker rats and its regulation by food deprivation. Endocrinology 1990; 127: 730-737.
 34. Erickson JC, Hollopeter G & Palmiter RD. Attenuation of the obesity syndrome of ob/ob mice by the loss of neuropeptide Y. Science 1996b; 274: 1704-1707.
 35. Phillips MS, Liu Q, Hammond HA, Dugan V, Hey PJ, Caskey CJ & Hess JF. Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat. Nature Genetics 1996; 13: 18-19.
 36. Dryden S, King P, Pickavance L, Doyle P & Williams G. Divergent effects of intracerebroventricular and peripheral leptin administration on feeding and hypothalamic neuropeptide Y in lean and obese (fa/fa) Zucker rats. Clinical Science (Colch), 1999; 96: 307-312.
 37. Wilding JP, Gilbey SG, Mannan M, Aslam N, Ghatei MA & Bloom SR. Increased neuropeptide Y content in individual hypothalamic nuclei, but not neuropeptide Y mRNA, in diet-induced obesity in rats. Journal of Endocrinology 1992; 132: 299-304.
 38. Rosellí-Rehffuss L, Mounjoy KG, Robbins LS, Mortrud MT, Low MJ, Tatro M, Entwistle ML, Simerly RB & Cone RD. Identification of a receptor for γ melanotropin and other proopiomelanocortin peptides in the

- hypothalamus and limbic system. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 1993; 90: 8856-8860.
39. Mountjoy K, Mortrud M, Low M, Simerly R & Cone R. Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. *Molecular Endocrinology* 1994; 8: 1298-1308.
 40. Harold JA, Widdowson PS & Williams G. Altered energy balance causes selective changes in melanocortin-4 (MC4-R) but not melanocortin-3 (MC3-R) receptors in specific hypothalamic regions: Further evidence that MC4-R activation is a physiological inhibitor of feeding. *Diabetes* 1999a; 48: 267-271.
 41. Lu D, Willard D, Patel IR, Kadwell S, Overton L, Kost T, Luther M, Woychik RP, Wilkison WO & Cone RD. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte stimulating hormone receptor. *Nature* 1994; 371: 799-802.
 42. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, Smith FJ, Campfield LA, Burn P & Lee R. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997; 88: 131-141.
 43. Fan W, Boston BA, Kesterson M, Hruby VJ & Cone R. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 1997; 385: 165-168.
 44. Kiefer LL, Ittoop OR, Bunce K, Truesdale AT, Willard DH, Nichols JS, Blanchard SG, Mountjoy K, Chen WJ & Wilkison WO. Mutations in the carboxyl terminus of agouti protein decrease agouti inhibition of ligand binding to the melanocortin receptors. *Biochemistry* 1997; 36: 2084-2090.
 45. Schioth HB, Muceniec R, Mutulis F, Bouifrouri AA, Mutule I & Wikberg JES. Further pharmacological characterisation of the selective melanocortin 4 receptor antagonist HS014: Comparison with SHU9119. *Neuropeptides* 1999; 33: 191-196.
 46. Cheung CC, Clifton DK & Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997; 138: 4489-4492.
 47. Seeley RJ, Yagaloff KA, Fisher SL, Burn P, Thiele TE, van Dijk G, Baskin DG & Schwartz MW. Melanocortin receptors in leptin effects. *Nature* 1997; 390: 349.
 48. Mizuno TM, Kleopoulos SP, Bergen HT, Roberts JL, Priest CA & Mobbs CV. Hypothalamic Pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting in ob/ob and db/db mice, but is stimulated by leptin. *Diabetes* 1998; 47: 294-297.
 49. Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Weigle DS, Campfield LA, Burn P & Baskin DG. Leptin increases hypothalamic proopiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. *Diabetes* 1997; 46: 2119-2123.
 50. Ollmann MM, Wilson BD, Yang Y-K, Kerns JA, Chen Y, Gantz I & Barsh GS. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 1997; 278: 135-138.
 51. Shutter JR, Graham M, Kinsey AC, Scully S, Luthy R & Stark KL. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes Development* 1997; 11: 593-602.
 52. Haskell-Luevano C, Chen P, Li C, Chang K, Smith MS, Cameron JL & Cone RD. Characterization of the neuroanatomical distribution of agouti-related protein immunoreactivity in the rhesus monkey and the rat. *Endocrinology* 1999; 140: 1408-1415.
 53. Harold JA, Widdowson PS & Williams G. Changes in hypothalamic agouti-related peptide (AGRP), but not α -MSH or pro-opiomelanocortin concentrations in dietary-obese and food-restricted rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999b; 258: 574-577.
 54. Broberger C, Johansen J, Johansson C, Schalling M & Hokfelt T. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. Proceedings of the National Academy of Science of the USA 1998b; 95: 15043-15048.
 55. Degerlind A, Friberg K, Bean A & Hokfelt T. Sensitive mRNA detection using unfixed tissue: Combined radioactive and non-radioactive in situ hybrid histochemistry. *Histochemistry* 1992; 98: 39-49.
 56. Fuxe K, Tinner B, Caberlotto L, Bunnemann B & Agnati LF. NPY Y1 receptor like immunoreactivity exists in a subpopulation of beta-endorphin immunoreactive nerve cells in the arcuate nucleus: A double immunolabelling analysis in the rat. *Neuroscience Letters* 1997; 225: 49-52.
 57. Ciffary A, Gorcs TJ & Palkovits M. Neuropeptide Y innervation of ACTH. *Cutler* 1990.
 58. Jegou S, Blasquez C, Delbende C, Bunel DT & Vaundry H. Regulation of α melanocyte-stimulating hormone release from hypothalamic neurons. *Annals. New York Academy of Sciences*, 1993; 680: 260-278.
 59. Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidhausein N, Denton DA & Friedman JM. Physiological responses to long-term peripheral and centraleptin infusion in lean and obese mice. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 1997; 94: 8878-8883.
 60. Boston BA, Blaydon KM, Varnerin J & Cone RD. Independent and additive effects of central POMC and leptin pathways on murine obesity. *Science* 1997; 278: 1641-1644.
 61. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nature Genetics* 1998; 19: 155-157.
 62. Yeo GSH, Farooqi S, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG & O'Rahilly S. A frameshift mutation in MC4-R associated with dominantly inherited human obesity. *Nature Genetics* 1998; 20, 111-112.
 63. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JRS, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liv W-S, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ & Y Anagisawa M. O-

- rexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 192: 573-585.
64. *de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X-B, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg ELF, Gautvik VT, Bartlett FS, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM & Sutcliffe JG.* The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1998; 95: 322-327.
 65. *Sakurai T, Moriguchi T, Furuya K, Kajiwara N, Nakamura T, Yanagisawa M & Goto K.* Structure and function of human prepro-orexin gene. *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274: 17771-17776.
 66. *Wijker M, Wszolek ZK, Wolters ECH, Rooimans MA, PaIs G, Pfeiffer RF, Lynch T, Rodnizky RL, Wilhelmsen KC & Arwert F.* Localization of the gene for rapidly progressive autosomal dominant parkinsonism and dementia with pallido-ponto-nigral degeneration to chromosome 17q21. *Human Molecular Genetics* 1996; 5: 151-154.
 67. *Wilhelmsen KC, Lynch T, Pavlou E, Higgins M & Hygaard TG.* Localization of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21-22. *American Journal of Human Genetics* 1994; 55: 1159-1165.
 68. *Chen C-T, Dun SL, Kwok EH, Dun NJ & Chang J-K.* Orexin A-like immunoreactivity in the rat brain. *Neuroscience Letters* 1999; 260: 161-164.
 69. *DJ, Morris R, Sheridhar V, Wattam TAK, Holmes S, Patel S, Arch JRS, Wilson S, Buckingham RE, Evans ML, Leslie RA & Williams G.* Differential distribution of orexin-A and orexin-B immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *Peptides*, in press 1999.
 70. *Date Y, Ueta Y, Yamashita H, Yamaguchi H, Matsukura S, Kangawa K, Sakurai T, Yanagisawa M, Nakazato M.* Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1999; 96: 748-753.
 71. *Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M & Goto K.* Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Research* 1999; 827: 243-260.
 72. *Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG & Kilduff TS.* Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *Journal of Neuroscience* 1998; 18: 9996-10015.
 73. *Risold PY, Griffond B, Kilduff TS, Sutcliffe JG & FeImann D.* Preprohypocretin (orexin) and prolactin-like immunoreactivity are coexpressed by neurons of the rat lateral hypothalamic area. *Neuroscience Letters* 1999; 259: 153-156.
 74. *Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pellemounter MA, Cu1len MJ, Mathes WF, Przypek J, Kanarek R & Maratos-Flier E.* A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 1996; 380, 243-247.
 75. *Broberger C, de Lecea L, Sutcliffe JG & Hokfelt T.* Hypocretin/orexin/orexin- and melanin concentrating hormone-expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus. Relationship to the neuropeptide Y and agouti gene-related protein systems. *Journal of Comparative Neurology* 1998a; 402: 460-474.
 76. *Elias CF, Saper CB, Maratos-Flier E, Tritos NA, Lee C, Kelly J, Tatro JB, Hoffman GE, Ollmann MM, Barsh GS, Sakurai T, Yanagisawa M & Elmquist JK.* Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *Journal of Comparative Neurology* 1998; 402: 442-459.
 77. *Hakansson M, de Lecea L, Sutcliffe JG, Yanagisawa M & Meister B.* Leptin receptor and S T A T3 -immunoreactivities in hypocretin/orexin neurones of the lateral hypothalamus. *Journal of Neuroendocrinology* 1999; 11: 653-663.
 78. *Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Yanagisawa M & Matsukura S.* Widespread distribution of orexin in rat brain and its regulation upon fasting. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999; 256: 495-499.
 79. *Taheri S, Mahmoodi M, Opacka-Juffry J, Ghatei MA & Bloom SR.* Distribution and quantification of immunoreactive orexin A in rat tissues. *FEBS Letters* 1999; 457: 157-161.
 80. *Horvath TL, Diano S & van den Pol AN.* Synaptic interaction between the hypocretin (orexin) and neuropeptide Y cells in the rodent and primate hypothalamus: A novel circuit implicated in metabolic and endocrine regulations. *Journal of Neuroscience* 1999; 19, 1072-1087.
 81. *Trivedi P, Yu H, MacNeil DJ, Van der Ploeg LHT & Guan X-M.* Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Letters* 1998; 438: 71-75.
 82. *van den Pol AN, Gao X-B, Obrietan K, Kilduff TS & BeIousov AB.* Presynaptic and postsynaptic actions and modulation of neuroendocrine by a new hypothalamic peptide, hypocretin/orexin. *Journal of Neuroscience* 1998; 19: 7962-7971.
 83. *Zoli M, Torri C, Ferrari R, Jansson A, Zini I, Fuxe K & Agnati LF.* The emergence of the volume transmission concept. *Brain Research Reviews* 1998; 26: 136-147.
 84. *Dyer CJ, Touchette KJ, Carroll JA, Allee GL & Matteri RL.* Cloning of porcine preproorexin cDNA and effects of an intramuscular injection of synthetic porcine orexin-B on feed intake in young pigs. *Domestic Animal Endocrinology* 1999; 16: 145-148.
 85. *Edwards CMB, Abusnana S, Sunter D, Murphy KG, Ghatei MA & Bloom SR.* The effect of the orexins on food intake: Comparison with neuropeptide Y, melanin-concentrating hormone and galanin. *Journal of Endocrinology* 1999; 160: R7-R12.
 86. *Sweet DC, Levine AS, Billington CJ, Kotz CM.* Feeding response to central orexins. *Brain Research* 1999; 821: 535-538.

87. *Lubkin M & Stricker-Krongrad A*. Independent feeding and metabolic actions of orexins in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1998; 253: 241-245.
88. *Haynes AC, Jackson B, Overend P, Buckingham RE, Wilson S, Tadayyon M and Arch JRS*. Effects of single and chronic I CV administration of the orexins on feeding in the rat. *Peptides* 1999; 20: 1099-1105.
89. *Cai X, Widdowson PS, Harrold J, Wilson S, Buckingham R, Arch JRS, Tadayyon M, Clapham JC, Wilding J & Williams G*. Hypothalamic orexin expression: Modulation by blood glucose and feeding. *Diabetes*, in press 1999.
90. *Griffond B, Risold PY, Jacquemard C, Colard C & Felmann D*. Insulin-induced hypoglycemia increases preprohypocretin (orexin) mRNA in the rat lateral hypothalamic area. *Neuroscience Letters* 1999; 262: 77-80.
91. *Moriguchi T, Sakurai T, Nambu T, Yanagisawa M & Goto K*. Neurons containing orexin in the Lateral hypothalamic area of the adult rat brain are activated by insulin-induced acute hypoglycemia. *Neuroscience Letters* 1999; 264: 101-104.
92. *Takahashi N, Okumura T, Yamada H, Kohgo Y*. Stimulation of gastric acid secretion by Centrally administered orexin-A in conscious rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999; 254: 623-627.
93. *Beck B & Richy S*. Hypothalamic hypocretin/orexin and neuropeptide Y: Divergent interaction with energy depletion and leptin. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999; 258: 119-122.
94. *Yamamoto Y, Ueta Y, Date Y, Nakazato M, Hara Y, Serino R, Nomura M, Shibuya I, Matsukura S, Yamashita H*. Down regulation of prepro-orexin gene expression in genetically obese mice. *Molecular Brain Research* 1999; 65: 14-22.
95. *Van den Pol AN*. Hypothalamic hypocretin (orexin): Robust innervation of the spinal cord. *Journal of Neuroscience* 1999; 19: 3171-3182.
96. *Niijima A, Nagai K*. Effect of systemic administration of orexin A on neural activities of autonomic nervous system in rats. Abstract presented at the 8th International Congress on Obesity (Paris), HTP06, 1998.
97. *Pu S, Jain MR, Kalra PS & Kalra SP*. Orexins, a novel family of hypothalamic neuropeptides, modulate pituitary luteinizing hormone secretion in ovarian steroid dependent manner. *Regulatory Peptides* 1998; 78: 133-136.
98. *Samson WK, Gosnell B, Chang J-K, Resch ZT & Murphy TC*. Cardiovascular regulatory actions of the hypocretins in brain. *Brain Research* 1999; 831, 248-253.
99. *Ida T, Nakahara K, Katayama T, Murakami N & Nakazato M*. Effect of lateral cerebroventricular injection of the appetite-stimulating neuropeptide, orexin and neuropeptide Y, on the various behavioral activities of rats. *Brain Research* 1999; 821: 526-529.
100. *Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB and Yanagisawa M*. Narcolepsy in orexin knockout mice: Molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437-451.
101. *Siegel JM*. Narcolepsy: A key role for hypocretins (orexins). *Cell* 1999; 98: 409-412.
102. *Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, Qui X, de Jong PJ, Nishino S & Mignot E*. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365-376.