

Cytokines et troubles nutritionnels

par Sophie Layé et Laurent Gautron

EA 2972 Laboratoire des Régulations Neuroendocriniennes, Université Bordeaux I, Avenue des Facultés, 33405 Talence, France

Reçu le 28 janvier 2003

RÉSUMÉ

Une forte diminution de la prise alimentaire, accompagnée d'une augmentation de la dépense énergétique, apparaît fréquemment lors d'une infection périphérique. Cette anorexie inflammatoire, qui est un signe de l'état de maladie, est souvent considérée comme une conséquence indésirable de l'infection. Elle constitue pourtant une stratégie adaptée que déploie l'individu malade afin d'éliminer les agents pathogènes responsables de l'apparition de la maladie. Les cytokines, qui sont synthétisées par les cellules immunocompétentes et qui orchestrent la réponse immunitaire, jouent également un rôle dans la médiation de l'anorexie inflammatoire. Ainsi l'administration d'un certain nombre de ces facteurs provoque d'importantes diminutions de prise alimentaire. La présente revue détaille les mécanismes d'action possibles des cytokines sur le comportement de prise alimentaire, en focalisant sur l'importance des cytokines au sein du cerveau, et plus particulièrement sur

l'interleukine-1 (IL-1). Une synthèse de novo d'IL-1 a lieu dans un certain nombre de régions cérébrales en réponse à une infection périphérique mimée par l'administration de lipopolysaccharide (LPS). L'IL-1 peut agir sur ses récepteurs centraux qui sont fonctionnels pour provoquer une anorexie inflammatoire, comme le montrent des expériences utilisant des souris génétiquement modifiées ou l'antagoniste spécifique des récepteurs de l'IL-1. La neuroanatomie fonctionnelle a permis de mettre en évidence que l'hypothalamus, qui est impliqué dans le contrôle de la prise alimentaire et de l'homéostasie énergétique, est mis en jeu dans la réponse au LPS ou à l'IL-1. De plus, la leptine, un facteur anorexigène synthétisé par les adipocytes, agit en étroite interdépendance avec l'IL-1. L'implication dans l'anorexie inflammatoire des neuropeptides anorexigènes et orexigènes du noyau arqué de l'hypothalamus, connus pour être régulés par l'IL-1 et/ou la leptine, est discutée.

SUMMARY Cytokines and the anorexia of infection

During an infection, a decrease in food intake together with elevated energy expenditure appears. Anorexia is one of the most common signs of illness and is often considered as an undesirable manifestation of sickness. However, compelling data demonstrate that anorexia constitutes an adaptative strategy systematically organised for pathogens elimination. Microbial products stimulate the production by immunocompetent cells of cytokines, which orchestrate the immune response. Since the administration of cytokines reduces food intake, it has been suggested that these agents play a key role in mediating anorexia during infection. This review details the mechanisms of cytokine-induced anorexia, focusing on the role of endogenously produced brain cytokines and more

particularly interleukin-1 (IL-1). De novo synthesis of IL-1 occurs in the brain during peripheral infection mimicked by the administration of bacterial endotoxin lipopolysaccharide (LPS). Centrally produced IL-1 acts on its receptors to mediate anorexia as demonstrated by the use of knockout mice and specific IL-1 receptor antagonist. Functional neuroanatomy demonstrates further that LPS or IL-1 specifically activates the hypothalamic neurons that control food intake. Leptin is tightly regulated by IL-1, suggesting the involvement of this hormone in the anorexia of infection. The mechanisms by which hypothalamic arcuate nucleus neuropeptides, which are regulated by IL-1 and leptin, could mediate anorexia during infection are discussed.

Le système nerveux central (SNC) dispose d'un statut immun privilégié reposant sur les trois points suivants : 1) l'absence de drainage lymphatique, 2) son isolement par rapport à la circulation systémique due à l'existence d'une barrière hémato-encéphalique (BHE) et 3) la faible

expression par les neurones et les cellules gliales du complexe majeur d'histocompatibilité. Malgré l'accès limité des cellules immunes et des cytokines au sein du cerveau, excepté au niveau des organes circumventriculaires (OCVs) qui sont dépourvus de BHE, ce dernier

n'en demeure pas moins sensible aux variations immunitaires. A la suite des travaux fondateurs de Besedovsky, dans les années 1980, montrant que l'axe corticotrope est stimulé par l'IL-1 (Besedovsky *et al.*, 1986), l'idée nouvelle a émergé que les cytokines pouvaient agir au sein du SNC pour réguler son activité. Ceci a été confirmé ensuite par maintes données sur les variations physiologiques, neuroendocriniennes, mais aussi comportementales, observées sous l'effet de l'administration de diverses substances immunogènes ou de cytokines. Ainsi, les mécanismes de défense de l'individu déclenchés par les cytokines au cours d'un épisode inflammatoire, regroupés sous le terme général de réponse de la phase aiguë, incluent une composante nerveuse se traduisant par des modifications physiologiques et comportementales aussi qualifiées de symptômes non spécifiques de l'inflammation (Dantzer *et al.*, 1998) (Fig. 1). Il s'agit de la fièvre, de variations neuroendocriniennes comme la stimulation de l'axe corticotrope et d'altérations comportementales spécifiques (diminution de prise alimentaire, d'interaction sociale, augmentation du sommeil à onde lente, léthargie, ...). En 1988, Hart émet l'hypothèse que ces modifications régulées au niveau du SNC auraient pour but d'adapter la réponse à l'infection de l'hôte en fonction du contexte immunitaire, physiologique et psychologique de l'individu (Hart, 1988). La naissance de la Neuroimmunologie comme discipline étudiant les relations entre le système immunitaire (SI) et le SNC a permis d'établir l'existence d'interactions bidirectionnelles entre ces deux systèmes et a placé les cytokines comme les principaux agents de communication entre les deux « compartiments biologiques » auparavant considérés comme clos l'un vis-à-vis de l'autre. Dans ce contexte, les effets des cytokines inflammatoires sur la prise alimentaire, et plus particulièrement de ceux de l'interleukine-1 (IL-1), la plus importante des cytokines inflammatoires, seront présentés. Les modes d'action centrale possibles de l'IL-1 sur la régulation de la prise alimentaire seront discutés, en particulier dans ses interactions avec la leptine et les systèmes neuropeptidergiques hypothalamiques.

L'ANOREXIE INFLAMMATOIRE

Lors d'épisodes infectieux périphériques, l'individu réduit dramatiquement sa prise alimentaire (anorexie). Cette anorexie inflammatoire est accompagnée d'une adipsie, d'une diminution importante du poids corporel et d'une forte augmentation de la dépense énergétique (Exton, 1997; Dantzer, 2001). En effet, pour augmenter la température corporelle de 1° C, l'activité métabolique s'élève chez l'Homme d'à peu près 13 %, ce qui ne laisse que peu de place aux activités autres que celles nécessaires à cette augmentation. Ainsi, les individus atteints adoptent une stratégie alimentaire apparemment paradoxale puisqu'ils cessent de s'alimenter alors que leurs besoins énergétiques sont plus importants. L'hypophagie aurait une valeur adaptative et motivée, indis-

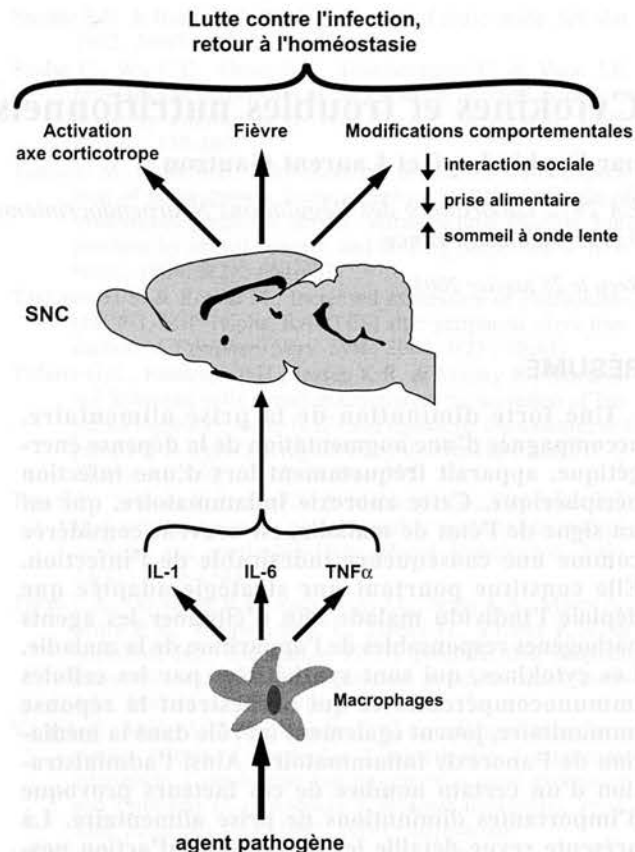


FIG. 1. – Lors d'épisodes infectieux, la réponse inflammatoire périphérique, orchestrée par les cytokines pro-inflammatoires, est immédiate et transitoire. Elle s'accompagne d'un manque d'intérêt social, d'une réduction de la prise alimentaire, de fièvre et de modifications neuroendocriniennes. Ces profondes modifications sont contrôlées par le système nerveux central et ont une valeur adaptative destinée à débarrasser l'individu des agents pathogènes.

pensable à la survie de l'animal face à son agresseur (ici les agents infectieux) (Hart, 1988; Exton, 1997; Dantzer, 2001). Sa valeur adaptative repose sur la forte diminution de fer ou de zinc circulant, éléments indispensables à la multiplication bactérienne, chez les individus non alimentés (Weinberg, 1984). La valeur adaptative de l'hypophagie repose sur la mise en évidence d'une corrélation positive entre diminution de prise alimentaire et survie chez des souris infectées par *Listeria monocytogenes* (Murray & Murray, 1979; Exton, 1997). Des souris soumises à une infection voient leur symptômes aggravés si on les force à s'alimenter (Murray & Murray, 1979). Inversement, une privation alimentaire de 48 heures augmente les taux de survie chez la souris infectée (Wing & Young, 1980). L'aspect bénéfique d'une anorexie en situation inflammatoire n'est toutefois pas toujours la règle. Ainsi la cachexie qui se développe chez certains patients atteints de cancers ou du SIDA conduit à une perte de poids très importante et augmente la morbidité. La perte de poids excessive des

patients cachectiques n'est pas compensée par une prise alimentaire accrue (Tisdale, 2001) et serait due à une dérégulation du métabolisme des acides gras, appelée cycle futile, orchestrée par les cytokines inflammatoires (Grunfeld & Kotler, 1992). L'hypophagie sévère qui s'observe chez certains patients cachectiques augmente la cachexie et pourrait être due aux cytokines inflammatoires produites par les cellules tumorales ou immunes des patients (Tisdale, 2001). Sur le plan clinique, la compréhension du rôle joué par les cytokines dans l'anorexie inflammatoire, et plus particulièrement entre la dissociation de la dépense énergétique (métabolisme augmenté) et la diminution de prise alimentaire, revêt un intérêt particulier dans la lutte contre la cachexie.

RÉGULATION DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE PAR LES FACTEURS PRO-INFLAMMATOIRES IL-1 ET LPS

En laboratoire, il est facile de mesurer la prise alimentaire cumulée (pesée des aliments) de rongeurs en conditions *ad libitum* et le comportement alimentaire motivé de rongeurs en conditions de privation alimentaire (utilisation de boîtes de Skinner ou du test « nose-poke ») (Kent *et al.*, 1992; Plata-Salaman & Ffrench-Mullen, 1992; Kent *et al.*, 1994; Bret-Dibat *et al.*, 1995). L'administration périphérique du lipopolysaccharide (LPS), le motif immunitaire des bactéries Gram négatif, ou de l'IL-1 provoque une forte diminution de prise alimentaire motivée ou non (Kent *et al.*, 1992; Layé *et al.*, 2000). Cette diminution de prise alimentaire n'est pas due à l'altération de l'évaluation du goût agréable des aliments mais plutôt à l'induction d'un état de satiété (Cross-Mellor *et al.*, 1999). Ainsi, bien que l'IL-1 soit efficace dans un test d'apprentissage aversif vis-à-vis d'un nouvel aliment, l'aversion ne joue pas de rôle dans l'effet anorexigène de l'IL-1 (Tazi *et al.*, 1988). Plusieurs composantes du comportement alimentaire sont modifiées par l'inflammation périphérique : par exemple, le comportement d'amasement de nourriture est moins affecté que l'ingestion d'aliment par le traitement au LPS (Aubert, 1999). Etant donné que le comportement d'amasement est une réponse anticipée aux besoins alimentaires futurs alors que la prise alimentaire répond aux besoins immédiats, ces résultats suggèrent que ces paramètres sont sous le contrôle d'états motivationnels dissociés (Aubert, 1999). Bien que l'IL-1 et le LPS aient des effets anorexigènes, ces derniers pourraient être sous-tendus par des mécanismes distincts. En effet le LPS diminue la fréquence des repas alors que l'IL-1 diminue à la fois fréquence et taille des repas (Langhans *et al.*, 1993). L'IL-1 provoque également une réorganisation du comportement alimentaire puisque des rats traités par l'IL-1 orientent leur choix vers des nourritures enrichies en glucides plutôt qu'en protéines ou graisses (Aubert *et al.*, 1995). Ces résultats sont en accord avec l'idée que l'IL-1 n'induit pas seu-

lement une hypophagie mais surtout une adaptation du comportement alimentaire dans un contexte de stimulation inflammatoire.

L'IL-1 AGIT DIRECTEMENT SUR LE CERVEAU POUR MODIFIER LE COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

Le SNC est une cible d'action de l'IL-1

L'administration périphérique mais aussi centrale d'IL-1 induit une anorexie précoce et transitoire (Kent *et al.*, 1992). La dose d'IL-1 administrée par voie centrale est 1 000 fois moins élevée que celle administrée par la voie périphérique (Kent *et al.*, 1992) suggérant que l'IL-1 agit directement au sein du SNC pour provoquer la diminution de prise alimentaire. Pourtant les effets anorexigènes de l'IL-1 administrée par voie intrapéritonéale (ip) ne sont que partiellement bloqués par l'antagoniste naturel des récepteurs de l'IL-1 (IL-1ra) administré par voie intracérébroventriculaire (icv) démontrant que l'IL-1 dispose d'un site d'action à la fois à la périphérie et au niveau central pour induire une hypophagie (Kent *et al.*, 1992). L'IL-1 pourrait agir en interaction avec d'autres cytokines inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale (TNF α) et l'IL-6, connues pour avoir des activités redondantes avec l'IL-1 à la périphérie, qui ont aussi une activité anorexigène (Plata-Salaman *et al.*, 1996). Chez les souris dépourvues de récepteur de l'IL-1, l'effet anorexigène du LPS est intact, suggérant que l'absence de l'IL-1 est compensée par une autre cytokine. Pourtant, en bloquant le TNF α endogène au cerveau, produit sous l'effet du LPS, seul le poids corporel est partiellement restauré (Bluthé *et al.*, 2000). L'IL-6 pourrait aussi jouer un rôle important dans la physiologie du poids corporel chez les rongeurs car les souris déficientes en IL-6 présentent une obésité (Wallenius *et al.*, 2002). Toutefois, la participation exacte du TNF α et de l'IL-6 à l'anorexie inflammatoire reste à préciser.

Synthèse et fonctionnalité des cytokines de la famille de l'IL-1 dans le cerveau

Les ligands de la famille de l'IL-1 (agonistes IL-1 α et IL-1 β et antagoniste IL-1ra) interagissent avec deux récepteurs de l'IL-1 (l'IL-1R type I de 80 kDa et l'IL-1R type II de 60 kDa) et une protéine accessoire (l'IL-1RacP de 66 kDa) (Sims & Dower, 1994; Martin & Falk, 1997). De nombreux travaux montrent aujourd'hui que certaines cytokines peuvent être synthétisées au sein même du SNC dans des conditions inflammatoires. Sous l'effet de l'administration périphérique de LPS, les ARNm de l'IL-1 β , de l'IL-6 et du TNF α voient leur synthèse induite de façon rapide et transitoire dans l'hypothalamus et l'hippocampe, en parallèle de la rate, mais avec une cinétique qui leur est propre (Layé *et al.*,

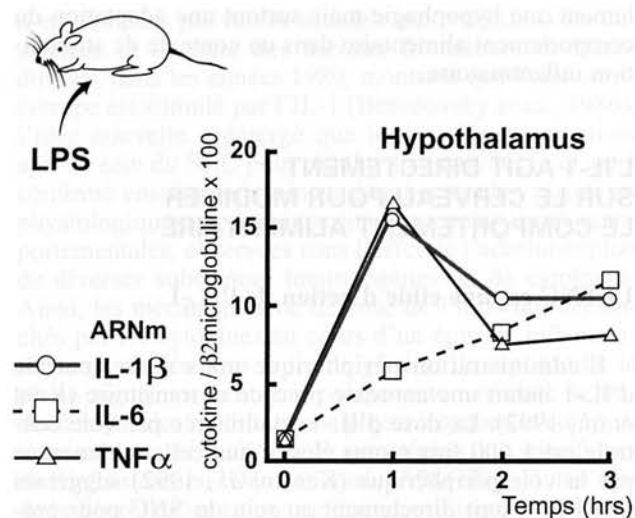


FIG. 2. – Effet du LPS injecté en ip (10 µg/souris) sur l'expression des ARNm de l'IL-1β, l'IL-6, et du TNFα dans l'hypothalamus de souris. Les ARNm sont mesurés par RT-PCR 0, 1 et 3 heures après LPS (Layé *et al.*, 1994).

1994) (Fig. 2). L'IL-1 cérébrale endogène est responsable de la synthèse des autres cytokines cérébrales (qualifié de réseau des cytokines cérébrales) (Layé *et al.*, 2000) (Fig. 3). Ceci se distingue de la périphérie où c'est le TNFα qui orchestre le réseau de cytokines inflammatoires. De plus, et ceci est important, l'IL-1 endogène et le réseau qu'elle contrôle jouent un rôle clé dans l'effet anorexigène du LPS puisque l'absence d'expression du réseau central orchestré par l'IL-1 atténue la diminution de prise alimentaire mesurée sous l'effet du LPS (Layé *et al.*, 2000) (Fig. 3). Les études neuroanatomiques ont permis de déterminer le type cellulaire à l'origine de la synthèse de l'IL-1 sous l'effet du LPS : il s'agit de cellules phagocytaires périvasculaires du cerveau, entre autres les cellules microgliales, qui sont des macrophages résidents (Van Dam *et al.*, 1992, 1995; Buttini *et al.*, 1995; Konsman *et al.*, 1999). L'administration intraveineuse de LPS active la synthèse d'IL-1 dans les zones situées autour des vaisseaux sanguins alors que cette expression s'étend aux méninges, plexus choroïdes et OCVs quand le LPS est administré par voie ip, soulignant l'importance des voies de communication qui existent entre pathogènes périphériques et cerveau (Buttini *et al.*, 1995; Van Dam *et al.*, 1995; Konsman *et al.*, 1999).

Dans les immunocytes, l'activité biologique de l'IL-1 est sous-tendue par l'IL-1RI, alors que l'IL-1RII fixe l'IL-1 mais n'a pas de fonction de signalisation en raison de son absence de domaine intracellulaire (Sims & Dower, 1994). De plus, l'IL-1RII existe sous une forme soluble qui sert de piège à l'IL-1 (Colotta *et al.*, 1993). L'IL-1RII, qui est indispensable à la transduction du signal de l'IL-1, ne fixe pas l'IL-1 (Greenfeder *et al.*, 1995; Wesche *et al.*, 1997). Cette protéine

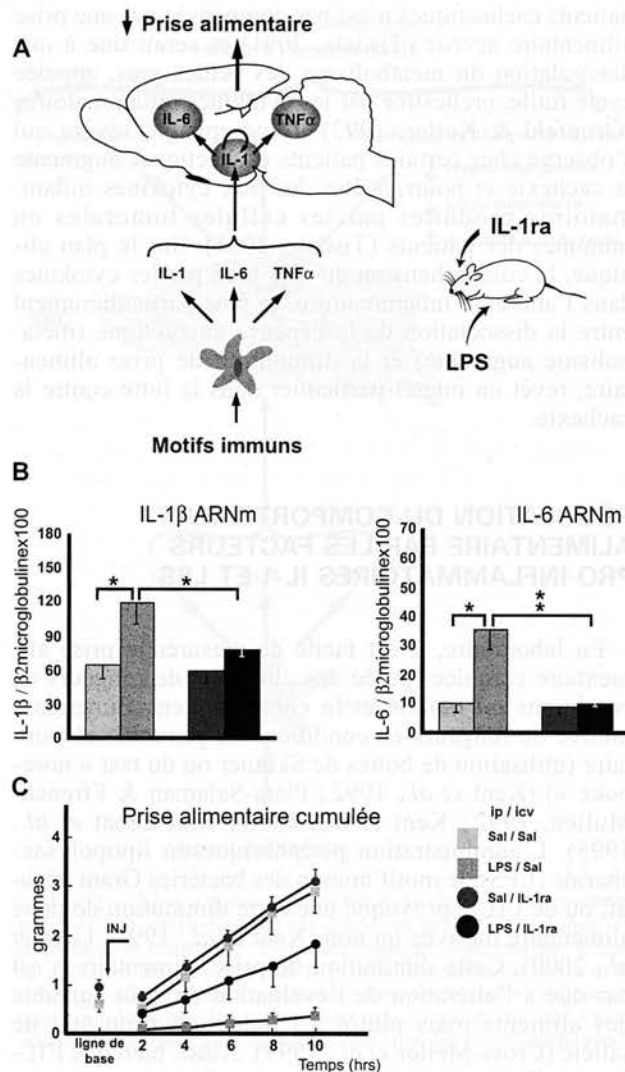


FIG. 3. – Effet de l'administration centrale d'IL-1ra (1 µg/souris, icv) sur l'induction des cytokines pro-inflammatoires et la prise alimentaire chez des souris traitées par le LPS ip (A). Le traitement par le LPS augmente l'expression des ARNm de l'IL-1β et de l'IL-6 dans l'hypothalamus (1 heure après injection) tandis que l'IL-1ra centrale abolit cette induction (B). L'administration d'IL-1ra dans le cerveau diminue partiellement la réduction de prise alimentaire induite par le LPS (cumulée sur 24 heures en grammes/souris) (C) (Layé *et al.*, 2000).

accessoire s'associe à l'IL-1RI et à l'IL-1RII et augmente l'affinité de l'IL-1 vis-à-vis de son récepteur entre 10 et 100 fois (Greenfeder *et al.*, 1995; Malinowski *et al.*, 1998). Toutefois, lorsque l'IL-1ra se fixe sur l'IL-1R, le complexe IL-1R/IL-1RII se dissocie, ce qui pourrait expliquer que l'IL-1ra n'a pas d'effets biologiques (Greenfeder *et al.*, 1995). L'action cérébrale de l'IL-1 présuppose l'existence et la fonctionnalité de ses récepteurs. Effectivement, des sites de liaison de l'IL-1 sont détectables dans le cerveau de

rongeurs (Farrar *et al.*, 1987; Takao *et al.*, 1990; Ban *et al.*, 1991), et l'IL-1RI et IL-1RII y ont été mis en évidence par immunohistochimie et hybridation *in situ* (Cunningham *et al.*, 1992; French *et al.*, 1999; Ericsson *et al.*, 1995). Aucun site de fixation de l'IL-1 n'est détectable dans le cerveau de souris génétiquement déficientes en IL-1RI suggérant que l'IL-1RI constitue la forme principale exprimée à ce niveau. De plus, l'effet anorexigène de l'IL-1 administré par voie icv disparaît chez les souris déficientes pour l'IL-1RI ou chez des rats dont l'expression d'IL-1RI a été inactivée par l'administration centrale d'antisens (Bluthé *et al.*, 2000; Sonti *et al.*, 1997) (Fig. 4). Ces résultats montrent que l'IL-1 agit dans le cerveau par l'intermédiaire de l'IL-1RI, comme cela avait été déjà suggéré par des études de pharmacologie du comportement utilisant des anticorps dirigés contre l'IL-1RI (Cremona *et al.*, 1998a). La coadministration centrale d'IL-1 β et d'un anticorps monoclonal bloquant l'IL-1RII potentialise l'effet anorexigène de l'IL-1, montrant que l'IL-1RII est un récepteur leurre pour l'IL-1 dans le cerveau (Cremona *et al.*, 1998b). Par ailleurs, les effets centraux de l'IL-1 requièrent l'IL-1RacP comme le montrent des études utilisant des animaux dépourvus d'IL-1RacP (Layé *et al.*, 2001; Liège *et al.*, 2000).

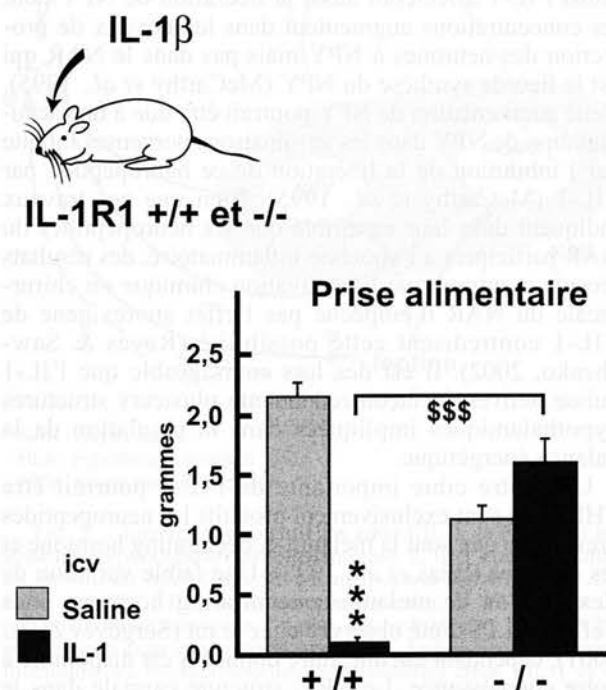


FIG. 4. – Effet de l'administration centrale d'IL-1 β (2ng/souris, icv) sur la prise alimentaire chez des souris sauvages (+/+) et dépourvues d'IL-1RI (-/-) (cumulée sur 6 h en grammes/souris) (Bluthé *et al.*, 2000).

MODES D'ACTION DE L'IL-1 DANS L'ANOREXIE : DIFFICULTÉS ET ALTERNATIVES

Comment l'IL-1 agit-elle pour provoquer une anorexie ? L'observation que l'administration d'IL-1 par voie périphérique ou centrale induit rapidement la synthèse de c-Fos, un marqueur d'activation cellulaire, à la fois au niveau du noyau du tractus solitaire (NTS), qui reçoit les afférences viscérales, et dans plusieurs noyaux hypothalamiques impliqués dans la régulation de l'ingestion, laisse penser que l'IL-1 pourrait réguler directement ou indirectement les groupes neuronaux qui contrôlent la prise alimentaire (Rivest *et al.*, 1992; Ericsson *et al.*, 1994). En ce qui concerne le NTS déjà connu pour être un centre important dans l'intégration des signaux de satiété (Schwartz, 2000), l'IL-1 peut agir directement sur les afférences viscérales vagues, qui expriment des IL-1R (Nijima, 1991; Goehler *et al.*, 1997; Ek *et al.*, 1998) et se projettent au niveau du NTS. Le rôle de l'IL-1 sur le système nerf vague/NTS est étayé par la mise en évidence de l'insensibilisation partielle aux effets anorexigènes du LPS par une vagotomie totale sous-diaphragmatique (Bret-Dibat *et al.*, 1995).

Des expériences de lésions cérébrales ont placé depuis longtemps l'hypothalamus comme le principal centre régulateur de la prise alimentaire (Elmqvist *et al.*, 1999). Toutefois, la connaissance des réseaux neuronaux qui contrôlent la prise alimentaire n'a progressé que récemment grâce à la découverte de la leptine (Elmqvist *et al.*, 1999; Kalra *et al.*, 1999; Berthoud, 2002). Schématiquement, les neurones du noyau arqué (NAR), du noyau paraventriculaire (NPV), et de l'hypothalamus latéral (HLA) assurent la réponse multi-peptidergique qui contrôle la prise alimentaire, et sont tous activés sous l'effet de l'administration d'IL-1 ou de LPS (Rivest *et al.*, 1992; Sagar *et al.*, 1995). Le NAR fait l'objet d'une attention toute particulière quant à son implication dans les effets anorexigènes de l'IL-1 car il exprime les récepteurs de l'IL-1 (French *et al.*, 1999; Konsman & Dantzer, 2001) et il est adjacent à l'éminence médiane qui est un site de synthèse d'IL-1 en situation inflammatoire périphérique (Konsman *et al.*, 1999). Pourtant l'action directe de l'IL-1 sur les neurones hypothalamiques reste controversée. L'IL-1 pourrait moduler l'activité neuronale par l'intermédiaire d'autres facteurs comme les prostaglandines de type E2 qui sont induites sous l'effet de l'IL-1 par les cellules gliales et/ou les cellules endothéliales des capillaires sanguins cérébraux (Rivest *et al.*, 2000). Dans cette perspective, des travaux récents relatent que l'inhibition sélective de la cyclooxygénase de type 2, qui est à l'origine de la production des prostaglandines E2, réduit l'effet anorexigène du LPS (Johnson *et al.*, 2002). Un autre intermédiaire possible de l'action anorexigène de l'IL-1 serait la leptine. Cette hormone, synthétisée par les adipocytes proportionnellement à la masse grasseuse, agit principalement dans le NAR qui exprime abondamment ses récepteurs (Elmqvist *et al.*, 1999; Kalra *et al.*, 1999; Berthoud, 2002). Ainsi le

NAR est responsable d'une grande partie des effets anorexigènes de la leptine, qui y régule l'activité neuronale et l'expression des peptides orexigènes et anorexigènes. Les sous-chapitres qui suivent traitent plus particulièrement des interactions de l'IL-1 avec, d'une part, la leptine et, d'autre part, les systèmes neuropeptidergiques hypothalamiques.

Leptine et IL-1

La leptine a été récemment proposée comme un intermédiaire d'action des cytokines pro-inflammatoires sur le SNC. Chez des animaux qui ont un libre accès à la nourriture, les taux circulants de leptine sont élevés (Sarraf *et al.*, 1997). Inversement une mise à jeun réduit de façon importante les concentrations de leptine circulante car les animaux sous-alimentés voient leurs systèmes de satiété inhibés (Sarraf *et al.*, 1997). Paradoxalement, l'administration d'IL-1 ou de LPS à la périphérie, maintient ou augmente les taux de leptine circulante, alors que ces animaux ont cessé de s'alimenter (Grunfeld *et al.*, 1996). Ces données suggèrent que la régulation de la leptine est indépendante de l'état alimentaire en situation inflammatoire, ce qui a conduit à rechercher si l'IL-1 ne régulaient pas elle-même la synthèse de leptine. L'administration d'IL-1 bloque l'élévation de leptine circulante induite par l'injection périphérique de LPS (Francis *et al.*, 1999). De plus, les souris KO pour l'IL-1 β ne synthétisent pas de leptine sous l'effet du LPS (Faggioni *et al.*, 1998). Ces derniers résultats indiquent que la leptine synthétisée lors de la réponse inflammatoire dépend de l'IL-1. Il semblerait également que l'IL-1 soit nécessaire à l'action centrale de la leptine. Ainsi, l'administration de leptine ne provoque pas d'anorexie chez des souris déficientes pour le gène du récepteur fonctionnel de l'IL-1 et induit la synthèse d'IL-1 dans l'hypothalamus (Luhe-shi *et al.*, 1999; Hosoi *et al.*, 2002). Le siège central de synthèse de l'IL-1 sous l'effet de la leptine serait l'astrocyte selon des données *in vitro*, ce qui reste à démontrer *in vivo* (Hosoi *et al.*, 2000). Ces résultats montrent l'existence d'interactions bidirectionnelles entre la leptine et l'IL-1, mais, à ce jour, il n'a pas encore été démontré que la leptine était directement impliquée dans l'anorexie inflammatoire.

Substrats neuropeptidergiques sous-tendant l'action anorexigène de l'IL-1

Puisque l'IL-1 est un facteur anorexigène, que son action soit directe et/ou indirecte, ses effets devraient influencer de façon ultime l'activité des systèmes centraux régulant la prise alimentaire. Dans le NAR, deux populations neuronales ont été identifiées comme impliquées dans la régulation de la prise alimentaire sous la dépendance de la leptine. Une sous-population neuronale du NAR, se projetant entre autres vers le NPV et l'HLA, co-exprime la pro-opiomélanocortine (POMC), précurseur de l' α -mélanotropine (α -MSH), et le CART (cocaine and amphetamine regulated transcript) qui sont deux peptides anorexigènes (Elmqvist, 2001). L'autre

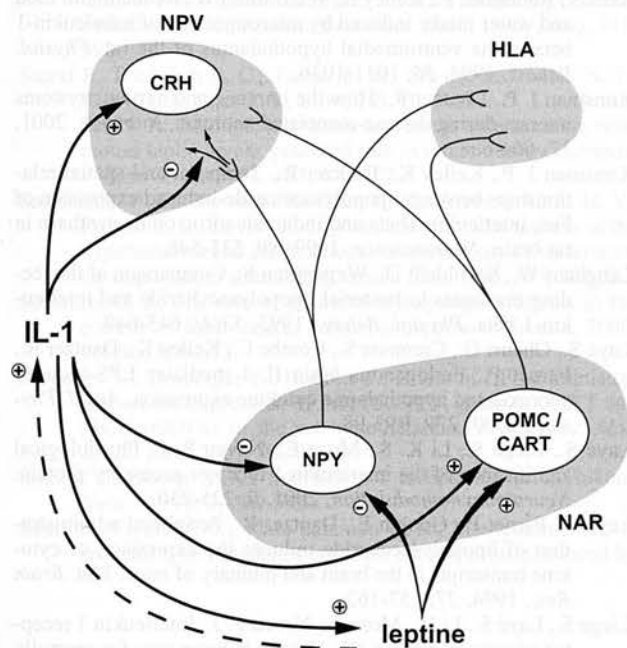
sous-population co-exprime le neuropeptide Y (NPY) et l'AGRP (Agouti Related peptide) qui ont une activité orexigène (Elmqvist, 2001). L'effet anorexigène de la leptine s'exerce principalement en activant les neurones à POMC et en inhibant les neurones à NPY (Elmqvist, 2001).

L'effet anorexigène de l'IL-1 et du LPS passe partiellement par l'intermédiaire de l' α -MSH (Uehara *et al.*, 1993; Huang *et al.*, 1999). En effet, l'administration concomitante de LPS et d' α -MSH potentialise l'effet anorexigène du LPS, alors que des antagonistes des récepteurs de l' α -MSH le diminuent (Huang *et al.*, 1999). La mobilisation des systèmes neuropeptidergiques par l'IL-1 ne concerne pas que l' α -MSH car c-fos est activé dans les neurones à POMC et dans ceux exprimant le NPY sous l'effet d'une administration périphérique d'IL-1 (Reyes & Sawchenko, 2002). Cette observation ne permet pas de comprendre si l'IL-1 active les neurones à POMC et inhibe ceux à NPY mais montre indubitablement que les systèmes neuropeptidergiques du NAR sont affectés au cours de la réponse inflammatoire. Le recrutement de ces peptides en situation inflammatoire est conforté par l'augmentation de la synthèse des ARNm de POMC et de CART dans le NAR sous l'effet d'une injection périphérique de LPS (Sergeyev *et al.*, 2001). En revanche, par « RNase protection assay », Gayle *et al.* n'a pas démontré de variations de taux de POMC dans l'hypothalamus sous l'effet du LPS (Gayle *et al.*, 1999). Cette différence de résultats pourrait indiquer que l'expression des ARNm des neuropeptides n'est pas un niveau de régulation essentiel à l'action de l'IL-1. Ainsi l'IL-1 affecterait aussi la libération de NPY dont les concentrations augmentent dans les noyaux de projection des neurones à NPY mais pas dans le NAR qui est le lieu de synthèse du NPY (McCarthy *et al.*, 1995). Cette augmentation de NPY pourrait être due à une accumulation de NPY dans les terminaisons nerveuses induite par l'inhibition de la libération de ce neuropeptide par l'IL-1 (McCarthy *et al.*, 1995). Bien que ces travaux indiquent dans leur ensemble que les neuropeptides du NAR participent à l'anorexie inflammatoire, des résultats récents montrant que l'inactivation chimique ou chirurgicale du NAR n'empêche pas l'effet anorexigène de l'IL-1 contredisent cette possibilité (Reyes & Sawchenko, 2002). Il est dès lors envisageable que l'IL-1 puisse activer de façon redondante plusieurs structures hypothalamiques impliquées dans la régulation de la balance énergétique.

Une autre cible importante de l'IL-1 pourrait être l'HLA, où sont exclusivement produits les neuropeptides orexigènes que sont la mélanin-concentrating hormone et les orexines (Elias *et al.*, 1998). Une faible variation de l'expression de mélanin-concentrating hormone sous l'effet du LPS a été observée chez le rat (Sergeyev *et al.*, 2001), cependant aucune autre donnée n'est disponible à notre connaissance. Le NPV, structure capitale dans le contrôle de l'axe corticotrope et des voies cataboliques sympathiques, représente aussi un centre d'intégration des effets des cytokines inflammatoires (Sawchenko *et al.*, 1996). La corticolibérine ou corticotropin releasing

hormone (CRH) exprimée par les neurones du NPV, est un neuropeptide anorexigène (Kalra *et al.*, 1999). Or c-fos est induit et l'expression de CRH s'accroît dans les neurones du NPV suite à l'administration périphérique de LPS ou d'IL-1 (Suda *et al.*, 1990; Rivest *et al.*, 1992; Ericsson *et al.*, 1994; Rivest & Laflamme, 1995). De plus, les effets anorexigènes de l'IL-1 injectée en icv sont atténués par l'administration d'antagoniste du récepteur du CRH (Uehara *et al.*, 1989).

Dans leur ensemble, ces travaux représentent une avancée dans la compréhension des effets de l'IL-1 au niveau central : ainsi, l'IL-1 semble pouvoir stimuler les neurones à POMC du NAR et inhiber la libération de NPY, tout en activant d'autre part l'expression de CRH au niveau du NPV (Fig. 5). Cet ensemble de régulations est compatible avec les effets anorexigènes de l'IL-1. Toutefois, il n'a pas été montré que les effets anorexigènes de l'IL-1 étaient strictement dépendants de l'un de ces neuropeptides. Il est probable que l'IL-1 modifie de façon subtile la balance entre plusieurs neuropeptides produits dans différents noyaux hypothalamiques.



NAR : noyau arqué ;
HLA : hypothalamus latéral ;
NPV : noyau paraventriculaire.

FIG. 5. – Interactions potentielles entre l'IL-1, la leptine et les systèmes peptidergiques hypothalamiques. L'IL-1 pourrait stimuler au sein du NAR l'activité des neurones à POMC/CART. De façon parallèle, l'IL-1 peut limiter la libération de NPY qui est un puissant peptide orexigène. De plus, les neurones à CRH du NPV sont connus pour être activés par l'IL-1. Enfin, des interactions fonctionnelles bidirectionnelles sont possibles entre l'IL-1 et la leptine, l'un des principaux facteurs régulateurs des neurones hypothalamiques régulant la prise alimentaire. L'IL-1 peut stimuler la synthèse périphérique de leptine, qui elle-même augmente l'expression d'IL-1 intracérébrale. Toutes ces influences potentielles de l'IL-1 ne sont pas exclusives mais redondantes et vont dans le sens d'un effet anorexigène de l'IL-1.

CONCLUSION

Il y a aujourd'hui de plus en plus d'évidences pour penser que le réseau central des cytokines, et plus particulièrement son chef d'orchestre qui est l'IL-1, sont d'importants médiateurs des modifications alimentaires et métaboliques observées au cours de l'infection. La compréhension de leur mode d'action pourrait permettre de déterminer leur rôle dans la cachexie associée au cancer ou au SIDA, ou chez les personnes âgées chez qui les taux de cytokines inflammatoires sont plus élevés (Ye & Schuster, 1999; Konsman & Dantzer, 2001). Il reste cependant à déterminer comment les cytokines interagissent entre elles et quelles sont leurs cibles exactes au sein du cerveau, tant en termes de structures neuroanatomiques que de types cellulaires. Certaines pistes sont activement explorées comme l'interaction de l'IL-1 avec certains circuits neuropeptidergiques anorexigènes.

BIBLIOGRAPHIE

- Aubert A., Sickness and behaviour in animals: a motivational perspective. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1999, 23, 1029-1036.
- Aubert A., Goodall G., Dantzer R., Compared effects of cold ambient temperature and cytokines on macronutrient intake in rats. *Physiol. Behav.*, 1995, 57, 869-873.
- Ban E., Milon G., Prudhomme N., Fillion G., Haour F., Receptors for interleukin-1 (alpha and beta) in mouse brain: mapping and neuronal localization in hippocampus. *Neuroscience*, 1991, 43(1), 21-30.
- Berthoud H. R., Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2002, 26(4), 393-428.
- Besedovsky H., del Rey A., Sorkin E., Dinarello C. A., Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormone. *Science*, 1986, 233, 652-654.
- Bluthé R. M., Layé S., Michaud B., Combe C., Dantzer R., Parnet P., Role of interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha in lipopolysaccharide-induced sickness behaviour: a study with interleukin-1 type I receptor-deficient mice. *Eur. J. Neurosci.*, 2000, 12, 4447-4456.
- Bret-Dibat J. L., Bluthé R. M., Kent S., Kelley K. W., Dantzer R., Lipopolysaccharide and interleukin-1 depress food-motivated behavior in mice by a vagal-mediated mechanism. *Brain Behav. Immun.*, 1995, 9, 242-246.
- Buttini M., Boddeke H., Peripheral lipopolysaccharide stimulation induces interleukin-1 beta messenger RNA in rat brain microglial cell. *Neuroscience*, 1995, 65, 523-530.
- Colotta F., Re F., Muzio M., Bertini R., Polentarutti N., Sironi M., Giri J. G., Dower S. K., Sims J. E., Mantovani A., Interleukin-1 type II receptor: a decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. *Science*, 1993, 261, 472-475.
- Cremona S., Goujon E., Kelley K. W., Dantzer R., and Parnet P., Brain type I but not type II interleukin-1 (IL-1) receptors mediate IL-1 effect on behavior in mice. *Am. J. Physiol.*, 1998a, 274, R735-R740.
- Cremona S., Layé S., Dantzer R., Parnet P., Blockade of brain type II interleukin-1 receptors potentiates IL1beta-induced anorexia in mice. *Neurosci. Lett.*, 1998b, 246, 101-104.
- Cross-Mellor S. K., Kent W. D., Ossenkopp K. P., Kavaliers M., Differential effects of lipopolysaccharide and cholecystokinin on sucrose intake and palatability. *Am. J. Physiol.*, 1999, 277, R705-715.

- Cunningham E. T. Jr, Wada E., Carter D. B., Tracey D. E., Battey J.F., De Souza E. B., In situ histochemical localization of type I interleukin-1 receptor messenger RNA in the central nervous system, pituitary, and adrenal gland of the mouse. *J. Neurosci.*, 1992, 12, 1101-1114.
- Dantzer R., Bluthé R. M., Gheusi G., Cremona S., Laye S., Parnet P., Kelley K. W., Molecular basis of sickness behavior. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1998, 856, 132-138.
- Dantzer R., Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2001, 933, 222-234.
- Ek M., Kurosawa M., Lundberg T., Ericsson A., Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1 β : role of endogenous prostaglandins. *J. Neurosci.*, 1998, 18, 9471-9479.
- Elias C.F., Saper C. B., Maratos-Flier E., Tritos N. A., Lee C., Kelly J., Tatro J. B., Hoffman G. E., Ollmann M. M., Barsh G. S., Sakurai T., Yanagisawa M., Elmquist J. K., Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *J. Comp. Neurol.*, 1998, 28, 402(4), 442-459.
- Elmquist J. K., Elias C. F., Saper C. B., Links from lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron*, 1999, 22(2), 221-232.
- Elmquist J. K., Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin. *Physiol. Behav.*, 2001, 74(4-5), 703-708.
- Ericsson A., Kovacs K. J., Sawchenko P. E., A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons. *J. Neurosci.*, 1994, 14(2), 897-913.
- Ericsson A., Liu C., Hart R. P., Sawchenko P. E., Type 1 interleukin-1 receptor in the rat brain: distribution, regulation, and relationship to sites of IL-1-induced cellular activation. *J. Comp. Neurol.*, 1995, 361, 681-698.
- Exton M.S., Infection-induced anorexia: active host defence strategy. *Appetite*, 1997, 29, 369-383.
- Faggioni R., Fantuzzi G., Fuller J., Dinarello C. A., Feingold K. R., Grunfeld C., IL-1 β mediates leptin induction during inflammation. *Am. J. Physiol.*, 1998, 274, R204-208.
- Farrar W. L., Kilian P. L., Ruff M. R., Hill J. M., Pert C. B., Visualization and characterization of interleukin 1 receptors in brain. *J. Immunol.*, 1987, 139(2), 459-463.
- Francis J., MohanKumar P. S., MohanKumar S. M., Quadri S. K., Systemic administration of lipopolysaccharide increases plasma leptin levels: blockade by soluble interleukin-1 receptor. *Endocrine*, 1999, 10, 291-295.
- French R. A., VanHoy R. W., Chizzonite R., Zachary J. F., Dantzer R., Parnet P., Bluthé R. M., Kelley K. W., Expression and localization of p80 and p68 interleukin-1 receptor proteins in the brain of adult mice. *J. Neuroimmunol.*, 1999, 93, 194-202.
- Gayle D., Ilyin S. E., Plata-Salaman C. R., Feeding status and bacterial LPS-induced cytokine and neuropeptide gene expression in hypothalamus. *Am. J. Physiol.*, 1999, 277, R1188-1195.
- Goehler L. E., Relton J. K., Dripps D., Kiechle R., Tartaglia N., Maier S. F., Watkins L. R., Vagal paranglia bind biotinylated interleukin-1 receptor antagonist: a possible mechanism for immune-to-brain communication. *Brain Res. Bull.*, 1997, 43, 357-364.
- Greenfeder S. A., Nunes P., Kwee L., Labow M., Chizzonite R. A., Ju G., Molecular cloning and characterization of the second subunit of the interleukin-1 receptor complex. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 13757-13765.
- Grunfeld C., Kotler D. P., Pathophysiology of the AIDS wasting syndrome. *AIDS Clin. Rev.*, 1992, 191-224.
- Grunfeld C., Zhao C., Fuller J., Pollack A., Moser A., Friedman J., Feingold K. R., Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J. Clin. Invest.*, 1996, 97, 2152-2157.
- Hart B. L., Biological basis of sickness behavior. *Neurosci. Bio-behav. Rev.*, 1988, 12, 123-137.
- Hosoi T., Okuma Y., Nomura Y., Expression of leptin receptors and induction of IL-1 β transcript in glial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, 273, 312-315.
- Hosoi T., Okuma Y., Ono A., Nomura Y., Subdiaphragmatic vagotomy fails to inhibit intravenous leptin-induced IL-1 β expression in the hypothalamus. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2002, 282(2), R627-31.
- Huang Q. H., Hruby V. J., Tatro J. B., Role of central melanocortins in endotoxin-induced anorexia. *Am. J. Physiol.*, 1999, 276, R864-871.
- Johnson P. M., Vogt S. K., Burney M. W., Muglia L. J., COX-2 inhibition attenuates anorexia during systemic inflammation without impairing cytokine production. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2002, 282(3), E650-656.
- Kalra S. P., Dube M. G., Pu S., Xu B., Horvath T. L., Kalra P. S., Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr. Rev.*, 1999, 20, 68-100.
- Kent S., Bluthé R. M., Dantzer R., Hardwick A. J., Kelley K. W., Rothwell N. J., Vannice J. L., Different receptor mechanisms mediate the pyrogenic and behavioral effects of interleukin 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, 9117-9120.
- Kent S., Rodriguez F., Kelley K. W., Dantzer R., Reduction in food and water intake induced by microinjection of interleukin-1 β in the ventromedial hypothalamus of the rat. *Physiol. Behav.*, 1994, 56, 1031-1036.
- Konsman J. P., Dantzer R., How the immune and nervous systems interact during disease-associated anorexia. *Nutrition*, 2001, 17, 664-668.
- Konsman J. P., Kelley K., Dantzer R., Temporal and spatial relationships between lipopolysaccharide-induced expression of Fos, interleukin-1 β and inducible nitric oxide synthase in rat brain. *Neuroscience*, 1999, 89, 535-548.
- Langhans W., Savoldelli D., Weingarten S., Comparison of the feeding responses to bacterial lipopolysaccharide and interleukin-1 β . *Physiol. Behav.*, 1993, 53(4), 643-649.
- Layé S., Gheusi G., Cremona S., Combe C., Kelley K., Dantzer R., Parnet P., Endogenous brain IL-1 mediates LPS-induced anorexia and hypothalamic cytokine expression. *Am. J. Physiol.*, 2000, 279, R93-98.
- Layé S., Liege S., Li K. S., Moze E., Neveu P. J., Physiological significance of the interleukin 1 receptor accessory protein. *Neuroimmunomodulation*, 2001, 9, 225-230.
- Layé S., Parnet P., Goujon E., Dantzer R., Peripheral administration of lipopolysaccharide induces the expression of cytokine transcripts in the brain and pituitary of mice. *Mol. Brain Res.*, 1994, 27, 157-162.
- Liege S., Layé S., Li K., Moze E., Neveu P. J., Interleukin 1 receptor accessory protein (IL-1RacP) is necessary for centrally mediated neuroendocrine and immune responses to IL-1 β . *J. Neuroimmunol.*, 2000, 110, 134-139.
- Luheshi G. N., Gardner J. D., Rushforth D. A., Loudon A. S., Rothwell N. J., Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 7047-7052.
- Malinovski D., Lundkvist J., Layé S., Bartfai T., Interleukin-1 receptor accessory protein interacts with the type II interleukin-1 receptor. *FEBS Lett.*, 1998, 429, 299-302.
- Martin M. U., Falk W., The interleukin-1 receptor complex and interleukin-1 signal transduction. *Eur. Cytokine. Netw.*, 1997, 8(1), 5-17.
- McCarthy H.D., Dryden S., Williams G., Interleukin-1 β -induced anorexia and pyrexia in rat: relationship to hypothalamic neuropeptide Y. *Am. J. Physiol.*, 1995, 269, E852-857.
- Murray M. J., Murray A. B., Anorexia of infection as a mechanism of host defense. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1979, 32(3), 593-596.

- Nijima A., The afferent discharges from sensors for IL-1 β in the hepato-portal system in the anesthetized rat. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1996, 61, 287-291.
- Plata-Salaman C. R., Anorexia during acute and chronic disease. *Nutrition*, 1996, 12(2), 69-78.
- Plata-Salaman C. R., Ffrench-Mullen J. M., Intracerebroventricular administration of a specific IL-1 receptor antagonist blocks food and water intake suppression induced by interleukin-1 beta. *Physiol. Behav.*, 1992, 51, 1277-1279.
- Reyes T. M., Sawchenko P. E., Involvement of the arcuate nucleus of the hypothalamus in interleukin-1-induced anorexia. *J. Neurosci.*, 2002, 22(12), 5091-5099.
- Rivest S., Lacroix S., Vallières L., Nadeau S., Zhang J., Laflamme N., How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 2000, 223, 22-38.
- Rivest S., Laflamme N., Neuronal activity and neuropeptide gene transcription in the brains of immune-challenged rats. *J. Neuroendocrinol.*, 1995, 7(7), 501-525.
- Rivest S., Torres G., Rivier C., Differential effects of central and peripheral injection of interleukin-1 beta on brain c-fos expression and neuroendocrine functions. *Brain Res.*, 1992, 587(1), 13-23.
- Sagar S. M., Price K. J., Kasting N. W., Sharp F. R., Anatomic patterns of Fos immunostaining in rat brain following systemic endotoxin administration. *Brain Res. Bull.*, 1995, 36(4), 381-392.
- Sarraf P., Frederich R. C., Turner E. M., Ma G., Jaskowiak N. T., Rivet D. J., Flier J. S., Lowell B. B., Fraker D. L., Alexander H. R., Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J. Exp. Med.*, 1997, 185, 171-175.
- Sawchenko P. E., Brown E. R., Chan R. K., Ericsson A., Li H. Y., Roland B. L., Kovacs K. J., The paraventricular nucleus of the hypothalamus and the functional neuroanatomy of visceromotor responses to stress. *Prog. Brain Res.*, 1996, 107, 201-222.
- Schwartz G. J., The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition*, 2000, 16(10), 866-873.
- Sergeyev V., Broberger C., Hokfelt T., Effect of LPS administration on the expression of POMC, NPY, galanin, CART and MCH mRNAs in the rat hypothalamus. *Brain. Res. Mol. Brain Res.*, 2001, 90, 93-100.
- Sims J. I., Dower S. K., Interleukin-1 receptors. *Eur. Cytokine Netw.*, 1994, 5, 539-546.
- Sonti G., Flynn M. C., Plata-Salaman C. R., Interleukin-1 (IL-1) receptor type I mediates anorexia but not adipisia induced by centrally administered IL-1beta. *Physiol. Behav.*, 1997, 62 (5), 1179-1183.
- Suda T., Tozawa F., Ushiyama T., Sumitomo T., Yamada M., Demura H., Interleukin-1 stimulates corticotropin-releasing factor gene expression in rat hypothalamus. *Endocrinology*, 1990, 126(2), 1223-1228.
- Takao T., Tracey D. E., Mitchell W. M., De Souza E. B., Interleukin-1 receptors in mouse brain: characterization and neuronal localization. *Endocrinology*, 1990, 127(6), 3070-3078.
- Tazi A., Dantzer R., Crestani F., Le Moal M., Interleukin-1 induces conditioned taste aversion in rats: a possible explanation for its pituitary-adrenal stimulating activity. *Brain Res.*, 1988, 473(2), 369-371.
- Tisdale M. J., Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition*, 2001, 17(5), 438-442.
- Uehara Y., Shimizu H., Sato N., Tanaka Y., Shimomura Y., Mori M., Carboxyl-terminal tripeptide of alpha-melanocyte-stimulating hormone antagonizes interleukin-1-induced anorexia. *Eur. J. Pharmacol.*, 1992, 220(2-3), 119-122.
- Uehara A., Sekiya C., Takasugi Y., Namiki M., Arimura A., Anorexia induced by interleukin 1: involvement of corticotropin-releasing factor. *Am. J. Physiol.*, 1989, 257, R613-7.
- Van Dam A. M., Bauer J., Tilders F. J., Berkenbosch F., Endotoxin-induced appearance of immunoreactive interleukin-1 beta in ramified microglia in rat brain: a light and electron microscopic study. *Neuroscience*, 1995, 65, 815-826.
- Van Dam A. M., Brouns M., Louisse S., Berkenbosch F., Appearance of interleukin-1 in macrophages and in ramified microglia in the brain of endotoxin-treated rats: a pathway for the induction of non-specific symptoms of sickness? *Brain Res.*, 1992, 588, 291-296.
- Wallenius V., Wallenius K., Ahren B., Rudling M., Carlsten H., Dickson S. L., Ohlsson C., Jansson J. O., Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat. Med.*, 2002, 8, 75-79.
- Weinberg E. D., Iron withholding: a defense against infection and neoplasia. *Physiol. Rev.*, 1984, 64(1), 65-102.
- Wesche H., Korherr C., Kracht M., Falk W., Resch K., Martin M. U., The interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1RAcP) is essential for IL-1-induced activation of interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK) and stress-activated protein kinases (SAP kinases). *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 7727-7731.
- Wing E. J., Young J. B., Acute starvation protects mice against *Listeria monocytogenes*. *Infect. Immun.*, 1980, 28, 771.
- Yeh S. S., Schuster M. W., Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 70(2), 183-197.