

Les peptides modulateurs du comportement alimentaire : espoirs et limites pour le traitement de l'obésité

par Bernard Beck

INSERM U724 et UHP/Neurocal, Faculté de Médecine, 9, avenue de la Forêt de Haye BP 184, 54505 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France. E-mail : Bernard.Beck@nancy.inserm.fr

Reçu le 23 novembre 2005

RÉSUMÉ

Un bilan énergétique positif lié à la fois à la diminution de l'activité physique et à une prise de nourriture exagérée et/ou déséquilibrée est à l'origine d'une prise de poids excessif. Le nombre d'obèses est en augmentation constante depuis trente ans et la recherche de nouveaux traitements des obésités est primordiale pour juguler ce problème à la fois de santé publique et économique. Les récepteurs de nombreux neuropeptides hypothalamiques agissant sur le comportement alimentaire constituent des cibles potentielles pour ces traitements. Ils sont rétrocontrôlés par des hormones produites au niveau du tissu adipeux et du tractus gastro-intestinal. L'utilisation de leptine, une hormone anorexigène produite surtout par le tissu adipeux, n'a pu être généralisée en raison du développement d'une leptino-résistance chez le sujet obèse. De même, l'utilisation d'antagonistes du plus puissant peptide orexigène, le neuropeptide Y (NPY), n'a pas fourni les résultats escomptés en raison de la multiplicité et de la redondance des circuits régulant la prise de nourriture. Une multithérapie ciblant simultanément d'autres voies de régulation devra donc être envisagée afin d'obtenir des résultats significatifs et durables. Le PYY 3-36 a

été testé chez l'Homme. Des antagonistes d'autres peptides orexigènes (hormone de mélanocortination, orexines...) ont été testés avec un certain succès chez l'animal. Certaines approches de thérapie génique au niveau central chez le Rat ont ravivé les espoirs mis dans la leptine ou le NPY. Selon le type d'obésité, ces nouveaux traitements pourraient être associés d'une part, à des molécules agissant sur les voies sérotoninergiques et catécholaminergiques ou à des antagonistes des cannabinoïdes déjà disponibles (ou prêts de l'être) sur le marché et d'autre part, à la chirurgie. Leur généralisation n'est cependant pas envisageable dans un futur immédiat. Des changements comportementaux (nourriture, exercice) et des actions de prévention conduisant à une certaine hygiène alimentaire et comportementale pendant les phases précoces de la vie (*in utero*, petite enfance) resteront encore pour quelque temps le moyen le plus sûr de limiter une prise de poids excessif. Les nouveaux traitements devraient pouvoir aider les obèses à mettre en place et garder ces changements de comportement et augmenter leurs chances de succès en les rendant plus efficaces.

SUMMARY Feeding regulatory peptides: hopes and limits for the treatment of obesity

Excessive weight gain is directly related to a positive energy balance which is due to both a decreased physical activity and overeating. Obesity prevalence is increasing since thirty years and the treatment of obesity is particularly necessary to solve this public health and economical problem. The receptors of numerous hypothalamic neuropeptides are potential targets for such drug treatments. Hormones of the gastro-intestinal tract or produced by the adipose tissue directly interact with these central pathways to regulate feeding behavior. The use of leptin, an adipose tissue hormone that inhibits food intake, has not been conclusive because of the development of leptin

resistance in obese subjects. Similar disappointing results have been obtained with antagonists of neuropeptide Y (NPY), one of the most potent orexigenic peptide. This was linked to the complexity and redundancy of the circuits involved in feeding regulation. Consequently, a multitherapy targeting several pathways simultaneously is probably the best option to cure obesity. Among these pathways, PYY 3-36 has been tested in man and some encouraging data have been obtained in animals with antagonists of some other orexigenic peptides such as orexins and melanin-concentrating hormone. A few gene therapy trials in the rat brain have restored interest for the leptin

and NPY pathways. Their general use is however not planned in a next future. According to the type of obesity, these new treatments might be associated with either current (or almost current) drugs acting either on serotonergic/catecholaminergic or cannabinoid pathways, or with surgery. Behavioral changes (food

intake, exercise) and preventive actions during early life (in utero, young children) will remain for a while the best solutions to limit overweight development. The new treatments will help obese people to adhere to these behavioral changes by improving their efficiency to induce weight loss.

INTRODUCTION

L'obésité et les désordres métaboliques associés (diabète, maladies cardio-vasculaires, cancer, etc.) sont devenus un problème de santé publique dans le monde entier. La prévalence de l'obésité a très fortement augmenté dans les pays développés et les États-Unis comptent près de 60 % d'individus obèses ou en surpoids (Hedley *et al.*, 2004). Ce phénomène est aussi observé en Europe et dans d'autres contrées moins prospères (Seidell, 2002 ; James 2004 ; Fry & Finley, 2005). Ces problèmes de santé entraînent des coûts économiques de plus en plus importants, imposant par là-même une recherche tant sur le plan fondamental qu'appliqué pour déterminer les mécanismes conduisant à la prise de poids et trouver des médicaments pour combattre ce syndrome.

L'obésité est le résultat d'un bilan énergétique positif dû à une inadéquation entre la consommation de calories

et les besoins énergétiques de l'organisme. Le comportement alimentaire et la dépense énergétique sont des phénomènes complexes, multi-régulés et très intriqués. Depuis plusieurs décennies, la recherche a permis de démontrer que le cerveau et plus particulièrement l'hypothalamus joue un rôle prépondérant dans leurs régulations. Il reçoit et intègre de nombreuses informations provenant de la périphérie (sphère oro-pharyngée, tractus gastro-intestinal, tissu adipeux etc.). Ces informations arrivent au niveau du système nerveux central soit par voie nerveuse (nerf vague en particulier) soit par voie hormonale puisque des hormones telles que la leptine synthétisée dans le tissu adipeux et l'estomac, la corticostérone synthétisée par les glandes surrénales et l'insuline synthétisée dans le pancréas possèdent des récepteurs spécifiques dans plusieurs noyaux hypothalamiques ou extra-hypothalamiques (Magarinos *et al.*, 1989 ; Niswender & Schwartz, 2003) (Fig. 1). Dans

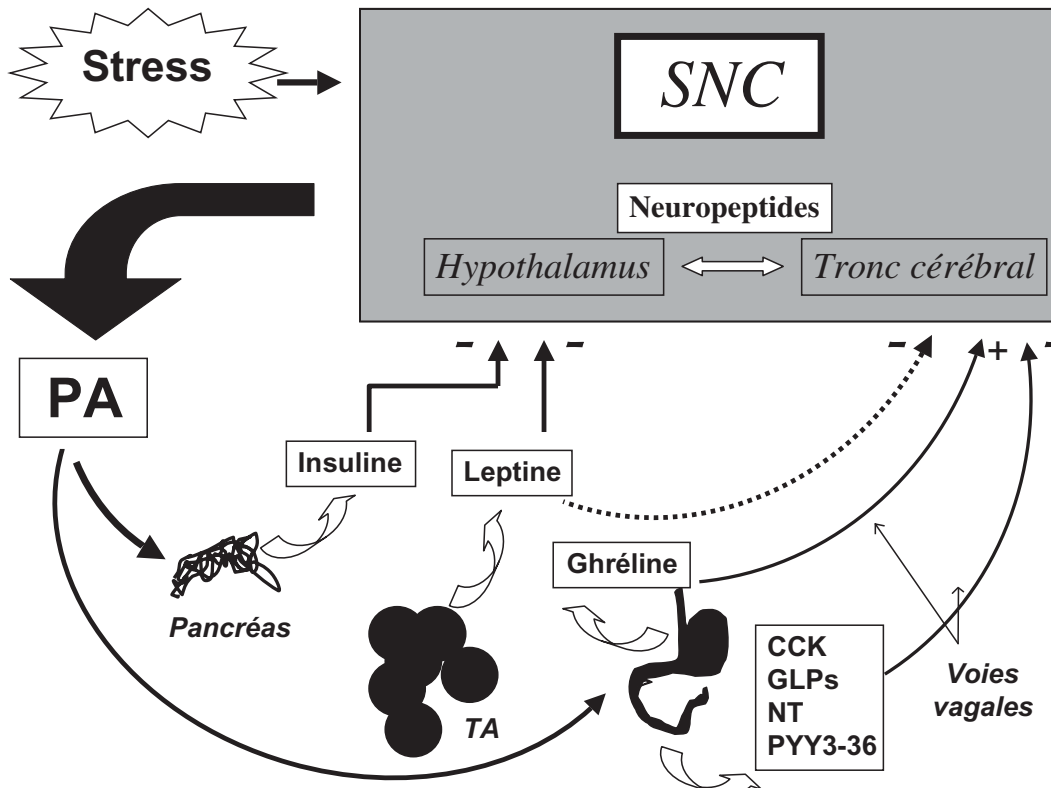


FIG. 1. – Schéma simplifié des mécanismes de régulation du comportement alimentaire indiquant les interactions entre le système nerveux central (SNC) et la périphérie. PA : prise alimentaire ; TA : tissu adipeux ; CCK : cholécystokinine ; GLPs : glucagon-like peptides ; NT : neurotensine.

l'hypothalamus, les différents noyaux dont les principaux sont le noyau arqué (ARC), le noyau paraventriculaire (NPV), le noyau suprachiasmatique (NSC) ou encore le noyau dorsomédian (NDM) forment des réseaux neuronaux de régulation qui comprennent également le noyau ventromédian (NVM) et l'hypothalamus latéral (HL) à l'origine de l'hypothèse bipolaire de la régulation du comportement alimentaire (Hetherington & Ranson, 1940; Anand & Brobeck, 1940; Leibowitz *et al.*, 1981; Stoynev & Ikonov, 1987; Bernardis & Bellinger, 1987; Bernardis & Bellinger, 1996). Cette théorie stipulait, au début des années 1940, que la prise de nourriture était régulée par un centre de la faim (HL) et par un centre de la satiété (NVM). Les noyaux hypothalamiques sont connectés entre autres vers l'avant du cerveau à des zones comme l'hippocampe, le noyau *accumbens* et les noyaux de l'amygdale ou plus généralement le système limbique qui assurent un apport d'informations en liaison avec la mémoire, l'apprentissage ou les phénomènes de récompense ou de type sensoriel et gustatif. Ils sont aussi connectés avec l'arrière du cerveau (tronc cérébral) pour les informations d'origine nerveuse.

De très nombreux neuromédiateurs du comportement alimentaire sont synthétisés dans l'ensemble des neurones des noyaux hypothalamiques (*cf.* Tableau I). Ils appartiennent à deux familles, d'une part les neurotransmetteurs dits « classiques » avec le GABA (*γ-aminobutyric acid*), la sérotonine, l'acétylcholine ou la noradrénaline et, d'autre part, des neuropeptides qui ont fait l'objet de nombreuses recherches au cours des vingt dernières années. Parmi ces derniers, certains tels que le

neuropeptide Y (NPY), la ghréline, l'hormone de mélanocortin (MCH) ou les orexines stimulent la prise alimentaire tandis que d'autres (corticolibérine, cholécystokinine, neurotensine etc.) l'inhibent (Kalra *et al.*, 1999). Les récepteurs de toutes ces molécules constituent des cibles potentielles pour le traitement de l'obésité. Certains de leurs agonistes ou antagonistes sont d'ores et déjà disponibles et utilisés alors que d'autres n'en sont encore qu'aux stades précoces de l'expérimentation. Le but de cet article est de décrire les principales cibles peptidiques, les espoirs qu'elles suscitent et les limitations de leur emploi mises en évidence par la recherche.

LES MOYENS ACTUELS DE TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ

Malheureusement, parmi les traitements disponibles actuellement pour induire une perte de poids, aucun ne dérive de peptides hypothalamiques. Les médicaments agissant au niveau central le font par les voies sérotoninergiques et/ou adrénergiques (Clapham *et al.*, 2001). Les précurseurs en ont été la fluoxétine et la fenfluramine. Cette dernière bien qu'efficace a été retirée du marché du fait d'effets secondaires indésirables, comme le risque d'hypertension pulmonaire mortelle quand elle était associée à d'autres molécules. Ces drogues avaient été développées initialement pour combattre stress et dépression. Il en est de même pour la sibutramine qui reste, à l'heure actuelle, la seule molécule efficace à action centrale (Arterburn *et al.*, 2004). Elle induit sur le

TABLEAU I. – Peptides stimulateurs (orexigènes) et inhibiteurs de la prise alimentaire (anorexigènes).
IV : voie intraveineuse; ICV : voie intracérébroventriculaire. En italique gras, les peptides développés dans cette revue.

Anorexigènes	Orexigènes
<i>Leptine</i>	<i>Neuropeptide Y</i>
Corticolibérine (CRH)	<i>Ghréline</i>
<i>α</i> -melanocyte-stimulating hormone (MSH)	<i>Hormone de mélanocortin (MCH)</i>
Glucagon-like peptide (GLP) 1 et 2	<i>Orexines (ou hypocrélines)</i>
Cholécystokinine (CCK)	Agouti-related peptide (AgRP)
Cocaine and amphetamine related-peptide (CART)	Galanine
Entérostatine	Nociceptine/Orphanine FQ
Apolipoprotéine AIV	<i>β</i> -endorphine
Tumor necrosis factor (TNF) <i>α</i>	Growth hormone-releasing factor
Bombésine	Insuline (IV)
Urocortine	<i>β</i> -casomorphine
Neurotensine	Motiline
Interleukines	Calcitonin gene-related peptide (CGRP)
Neuropeptide FF	
Neuromédine	
Somatostatine	
Pituitary adenylate cyclase-activated peptide (PACAP)	
Glucagon	
Xénine	
Ciliary neurotrophic factor (CNTF)	
Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)	
Amyline	
TRH	
Gastrin-releasing peptide	
Peptide S	
Obéstatine	
Insuline (ICV)	

long terme (12-24 mois) une perte de poids de 6-8 kg, vs. 3 kg pour le placebo, quand elle est associée à des changements comportementaux (régime, exercice). De plus, lorsque le traitement est poursuivi, on n'observe pas de rebond pondéral. Quelques effets secondaires sont observés (bouche sèche, augmentation de la fréquence cardiaque, maux de tête, constipation).

Le seul autre médicament anti-obésité utilisé actuellement est l'Orlistat, un inhibiteur de la lipase intestinale. Son utilisation réduit de 30 % l'absorption des graisses et conduit à une perte de poids similaire à celle obtenue avec la sibutramine (Krempf *et al.*, 2003; Torgerson *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2005). Cependant, en liaison avec son action, il existe des effets secondaires d'inconfort principalement tels que selles abondantes, urgences fécales ou flatulences. Il est donc conseillé de l'utiliser avec un régime pauvre en graisses. Par ailleurs, le problème des vitamines liposolubles reste posé.

LA LEPTINE : DÉCEPTION OU ENCORE ESPOIR ?

La leptine, identifiée en 1994, a rapidement suscité un grand intérêt dans la recherche d'une thérapie contre l'obésité. La leptine est sécrétée par les adipocytes puis libérée dans la circulation sanguine. Sa concentration plasmatique est ainsi dépendante de la quantité de tissu adipeux (revue dans Ahima & Flier, 2000).

La leptine libérée par les adipocytes circule sous une forme libre mais également liée à une protéine de transport. Il existe six types de récepteurs à la leptine appelés Ob-R, chacun portant en indice une lettre de a à f. Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd et Ob-Rf possèdent un domaine transmembranaire mais seul Ob-Rb contient tous les éléments capables d'activer les mécanismes de transduction intracellulaire. Ob-Rb est fortement exprimé dans l'hypothalamus et notamment dans les noyaux arqués, dorsomédian, ventromédian, prémamillaire et dans une moindre mesure, dans le noyau paraventriculaire et l'aire hypothalamique latérale. La leptine circulante atteint ces zones hypothalamiques en franchissant la barrière hémato-encéphalique par l'intermédiaire d'un système de transport saturable au niveau des plexus choroïdes, de l'éminence médiane et du noyau arqué. Des injections de leptine, centrales ou périphériques, chroniques ou répétées, diminuent efficacement la prise alimentaire et le poids corporel chez des animaux déficients en leptine comme la Souris ob/ob. Son efficacité a été également prouvée lors de son utilisation dans les rares cas d'enfants et d'adultes obèses et déficients en leptine (Farooqi *et al.*, 1999; Licinio *et al.*, 2004). Des pertes conséquentes de poids corporel ont été enregistrées chez ces personnes après traitement par la leptine.

La mutation des gènes codant pour la leptine ou son récepteur n'est pas à l'origine des formes les plus répandues d'obésité humaine (Considine *et al.*, 1995; Considine *et al.*, 1996b). Les obèses ont des taux plasmatiques élevés de leptine (Considine *et al.*, 1996a), ce qui semble indiquer un problème de résistance à la leptine. Cette résistance serait due à un problème de passage de la bar-

rière hémato-encéphalique (Schwartz *et al.*, 1996; Caro *et al.*, 1996; Banks *et al.*, 1999; Munzberg & Myers, 2005). Cette leptino-résistance ainsi que des caractéristiques intrinsèques de la molécule de leptine (demi-vie courte, faible solubilité...) sont à l'origine de la faible efficacité de la leptine chez les obèses et ont conduit à un relatif abandon pour une utilisation curative. Cependant, de nouvelles découvertes utilisant d'autres abordages chez l'animal ont permis récemment de relancer l'intérêt pour la leptine (Banks & Leibel, 2002). Ainsi, il a été montré qu'elle peut passer dans le liquide céphalo-rachidien après absorption par voie nasale et ainsi activer les neurones du noyau arqué (Shimizu *et al.*, 2005). De nouvelles formes de leptine liée à des fragments de chaîne d'immunoglobuline γ ont été développées (Lo *et al.*, 2005). Cette liaison permet d'augmenter les caractéristiques pharmacologiques de la molécule seule mais n'ont pas encore été testées chez l'Homme à notre connaissance.

Enfin, des approches de thérapie génique ont été tentées avec succès chez le Rat. Des injections très localisées et ciblant le noyau paraventriculaire d'un adénovirus codant pour la leptine ont permis d'augmenter la disponibilité intra-hypothalamique de leptine. Ce traitement a induit une diminution de la prise de nourriture, une augmentation de la dépense énergétique chez des rats normaux mais aussi une normalisation pondérale chez des rats ingérant un régime riche en lipides et très susceptibles de développer un surpoids dans ces conditions (Dhillon *et al.*, 2001a; Dhillon *et al.*, 2001b; Bagnasco *et al.*, 2003). Des améliorations favorables des paramètres métaboliques (glycémie, acides gras libres, insuline) ont également été observées. Ce type de traitement semble efficace pendant toute la vie des animaux (Boghossian *et al.*, 2005) et apparaît avoir des effets favorables chez les descendants des mères ainsi traitées (Lecklin *et al.*, 2005). Ces résultats suggèrent que la thérapie génique par la leptine peut constituer une alternative plausible pour le traitement de l'obésité. Il reste à confirmer la faisabilité de cette approche chez l'Homme et son efficacité dans des conditions nutritionnelles et environnementales variées telles que celles dans lesquelles nous vivons.

LE NEUROPEPTIDE Y (NPY): DES DÉCEPTIONS À L'HEURE ACTUELLE

Le neuropeptide Y est un élément incontournable de la régulation du comportement alimentaire (Beck, 2000; Kalra & Kalra, 2003). Il est l'un des peptides les plus répandus dans le cerveau. La lettre Y fait référence à la tyrosine, acide aminé très présent dans la constitution de ce peptide (5 tyrosines pour 36 acides aminés avec une tyrosine à chaque extrémité). Le NPY appartient à la famille du peptide pancréatique qui comprend aussi des peptides périphériques comme le peptide YY (PYY).

Dans l'hypothalamus, le noyau arqué est son principal site de synthèse (Beck, 2005). Le NPY est ensuite libéré dans le noyau ventromédian et surtout le noyau paraventriculaire dans lesquels il stimule la prise alimentaire.

Jusqu'à présent, aucun autre peptide administré par voie intra-cérébroventriculaire ou directement dans les noyaux hypothalamiques n'a montré autant d'efficacité que le NPY dans la stimulation de la prise alimentaire. Ses effets orexigènes centraux sont observés à des doses picomolaires alors que, pour avoir des effets à peu près équivalents avec la galanine ou les orexines, il faut utiliser des doses nanomolaires. Ces effets orexigènes du NPY sont observables même chez des animaux rassasiés. Les taux de neuropeptide Y dans le NPV augmentent naturellement au début de la nuit, principale période d'alimentation chez le Rat. L'action du NPY sur le comportement alimentaire est transmise par deux types de récepteurs, Y1 et Y5 (Inui, 1999) mais il existe 4 autres types de récepteurs (Y2, Y3, Y4 et Y6) qui réagissent avec différents fragments de NPY. Des taux élevés de NPY mesurés dans l'hypothalamus de modèles d'obésité comme le Rat Zucker contribuent au développement du surpoids et de l'hyperphagie de ces animaux (Beck, 2000).

En raison de l'importance du NPY attestée aussi par sa conservation dans les espèces au cours de l'évolution (Larhammar *et al.*, 1993), de très nombreux antagonistes ont été développés principalement dans des buts de recherche (Beck *et al.*, 1994; Balasubramaniam *et al.*, 1994; Wieland *et al.*, 1995; Myers *et al.*, 1995; Serradeillegat *et al.*, 1995; Kanatani *et al.*, 1996; Matthews *et al.*, 1997; Morgan *et al.*, 1998; Wieland *et al.*, 1998; Kask *et al.*, 1998; Kanatani *et al.*, 1999; Widdowson *et al.*, 1999; Kanatani *et al.*, 2000; Duhault *et al.*, 2000; Polidori *et al.*, 2000; Hammond, 2001; Kanatani *et al.*, 2001; Daniels *et al.*, 2002; Turnbull *et al.*, 2002; DellaZuana *et al.*, 2004; Abbott *et al.*, 2005) (*cf.* Tableau II). Ces antagonistes ont, dans un premier temps, été de nature peptidique et obtenus par des changements d'acides aminés dans la structure primaire du NPY. Par la suite, au vu de l'intérêt potentiel de telles molécules pour inhiber la prise de nourriture, des composés non peptidiques ont été développés. Ces antagonistes étaient principalement dirigés vers les récepteurs Y1 et Y5 afin de déterminer la part de chaque sous-type de récepteur dans la régulation du comportement alimentaire mais aussi pour établir une cartographie précise des localisations et donc les rôles putatifs de ces récepteurs dans le cerveau. La plupart de ces antagonistes inhibent la prise alimentaire stimulée par le NPY. Certains, comme le BIBO 3304, inhibent la prise de nourriture induite par le jeûne. Tous ces effets ont été observés en situation aiguë après injection

de l'antagoniste. A notre connaissance, il n'existe pas de résultats publiés sur les effets de prises ou d'injections répétées ou de perfusions continues de ces molécules sur la prise alimentaire. Ceci est peut-être lié à l'inefficacité de ces produits sur le moyen ou long terme ou à de possibles effets secondaires indésirables. Ce n'est pas fondamentalement surprenant car le NPY est également impliqué dans diverses autres régulations (cardio-vasculaire, systèmes endocriniens, stress, cognition...). Par ailleurs, la délétion du gène du NPY chez la Souris n'a que très peu de répercussions sur la régulation pondérale de cette souris knock-out (Beck, 2001) suggérant ainsi que des mécanismes redondants alternatifs ont pris le relais afin de compenser l'absence du peptide.

A l'heure actuelle, il n'y a donc pas de solution plausible pour le traitement de l'obésité par le blocage du système NPY. Cependant, le NPY reste une cible potentielle intéressante car des travaux récents basés sur une stratégie antisens ciblée sur les neurones à NPY du noyau arqué a permis de montrer une diminution de 40 % du gain de poids sur une période de 50 jours chez les animaux ainsi traités. Cette stratégie antisens qui permettait de réduire la libération de NPY dans l'hypothalamus de 50 % induit également une diminution de 10 % environ de la quantité de nourriture ingérée (Gardiner *et al.*, 2005).

NOUVELLES PISTES, NOUVEAUX ESPOIRS : LES OREXINES, L'HORMONE DE MÉLANO-CONCENTRATION ET LA GHRELINÉ

De nouvelles possibilités de traitement de l'obésité sont apparues grâce à la découverte pendant la dernière décennie du siècle dernier de plusieurs peptides intervenant dans la régulation du comportement alimentaire. Les plus étudiés sont la ghréline, les orexines et l'hormone de mélanocortination (MCH) mais il ne faut pas oublier le tout récent *obestatin* dérivant du même gène que la ghréline (Zhang *et al.*, 2005) ou encore le peptide S (Beck *et al.*, 2005).

Les orexines appelées aussi hypocrétines sont synthétisées dans l'hypothalamus latéral; elles jouent un rôle important dans le cycle éveil-sommeil, les problèmes de narcolepsie et dans le comportement alimentaire (Sutcliffe & deLecea, 2002; Sakurai, 2002). Elles existent sous deux formes : l'orexine A ou hypocrétine 1 et l'orexine B ou hypocrétine 2 un peu plus courte (28 AA vs. 33 AA). Leur action stimulatrice de la prise alimentaire est médiée par deux types de récepteurs, OX1-R et OX2-R (Sakurai *et al.*, 1998). Dans l'hypothalamus, la forme OX1-R est surtout présente dans le noyau ventromédian alors que la forme OX2-R est plus exprimée dans le noyau paraventriculaire. Les effets orexigènes des orexines sont moins violents que ceux du NPY, surtout en ce qui concerne l'orexine B. Par leurs liens anatomiques, les orexines sont très liées au système à NPY. Cependant, la prise alimentaire induite par les orexines n'est que partiellement réduite par un pré-traitement avec un antagoniste du NPY pour le récepteur de type Y1.

TABLEAU II. – Antagonistes non peptidiques du neuropeptide Y : spécificité de fixation sur les types 1 et 5 des récepteurs et effets sur la prise alimentaire (PA).

Identification	Origine	Type/Effets sur PA
BIBP 3226	K. Thomae	Y1/discuté
SR 120819A	Sanofi	Y1/ND
PD 160170	Parke-Davis	Y1/ND
LY 357897	Eli Lilly	Y1/↘
GR 231118	GlaxoWellcome	Y1/↘
CGP 71683A	Novartis	Y5/↘

Cela indique que d'autres voies sont utilisées par les orexines pour induire l'effet orexigène, ce qui en fait de nouvelles cibles pour la pharmacologie. Ce système apparaît très sensible à une faible (10 %) diminution de la prise alimentaire. La glycémie pourrait être un facteur de leur régulation car les neurones à orexines de l'hypothalamus latéral sont des neurones gluco-sensibles. L'expression des orexines est aussi très dépendante de la présence de glucocorticoïdes (Stricker-Krongrad & Beck, 2002) d'où un possible lien avec les phénomènes de stress.

Récemment, un antagoniste des récepteurs OX-R1 a été décrit (Rodgers et al. 2001). Injecté par voie intrapéritonéale à des doses assez fortes (30mg/kg) chez des rats, il inhibe la prise alimentaire et accélère la mise en place des phénomènes de satiété de façon comparable à celle obtenue après injection de cholecystokinine (CCK) (Ishii et al., 2005b). Cet effet persiste pendant 24 heures, ce qui entraîne une perte de poids (Ishii et al., 2004, 2005a). Ce composé apparaît donc intéressant pour un développement dans des expérimentations chroniques.

La MCH est également un peptide orexigène qui est synthétisé dans l'hypothalamus latéral mais par des neurones distincts des neurones à orexines et qui ne sont pas gluco-sensibles (Rossi et al., 1999; Boutin et al., 2002). Des phénotypes particuliers sont associés à la manipulation du gène. La surexpression entraîne obésité et hyperphagie et la délétion produit des souris plus maigres et hypophages. L'action biologique de la MCH est transmise par l'intermédiaire de deux types de récepteurs MCH-R1 (ou SLC-1) et MCH-R2 qui la lie avec la même affinité. Le récepteur MCH-R1 est exprimé dans l'hypothalamus (Boutin et al., 2002). Il est probablement lié à la régulation de la balance énergétique car la délétion du gène du MCH-R1 chez la Souris donne en effet des animaux maigres hyperphages et hyperactifs (Marsh et al., 2002). A l'inverse, le rat Zucker obèse hyperphage est caractérisé par une forte augmentation de l'expression de l'ARNm de la pré-pro-MCH avec une diminution de l'expression du récepteur SLC-1 (ou MCH-R1) (Stricker-Krongrad et al., 2001). Deux antagonistes ont été récemment testés chez le Rat (Borowsky et al., 2002; Kowalski et al., 2004). Le T-226296 à la dose *per os* de 10 mg/kg induit une diminution de la prise de nourriture sur les 24 heures suivant l'injection et une perte de poids. La diminution de la prise alimentaire est due à une réduction de la taille des repas (Kowalski et al., 2004). Le SNAP 7941 induit également une diminution de la prise de nourriture au goût attractif ainsi qu'une perte de poids lorsqu'il est administré de façon chronique à des rats soumis à un régime obésogène (Borowsky et al., 2002). De plus, cette action anorexigène s'accompagne d'effets anxiolytiques et anti-dépresseurs, ce qui renforce encore son intérêt. Il peut donc être considéré comme une molécule d'avenir qui nécessite de plus importantes études.

La ghréline est principalement synthétisée dans l'estomac et est sécrétée dans la circulation sous deux formes : active (avec la présence d'un groupement octanoyl) et inactive (dés-n-octanoylée). Elle est également synthétisée dans le noyau arqué de l'hypothalamus mais en quan-

tité beaucoup faible (Horvath et al., 2001; Beck et al., 2003; Williams & Cummings, 2005; Kojima & Kangawa, 2005). Elle se lie aux récepteurs des secrétagogues de l'hormone de croissance et par ce biais, stimule la sécrétion d'hormone de croissance. C'est le seul des peptides du tube digestif qui stimule la prise de nourriture quand elle est injectée soit par voie intra-péritonéale soit dans les ventricules cérébraux. Cette stimulation est indépendante de l'hormone de croissance car elle est également observée chez des rats nains dépourvus de cette hormone. La ghréline est sécrétée juste avant le début d'un repas et, après le repas, ses taux circulants diminuent progressivement. Lorsqu'elle est injectée de façon chronique, ses effets orexigènes s'accompagnent d'une augmentation du poids corporel et de l'adiposité.

L'information portée par la ghréline arrive dans le système nerveux central soit par un processus hormonal qui lui permettrait après passage de la barrière hémato-encéphalique de se fixer sur des récepteurs spécifiques présents sur des neurones du noyau arqué soit par le nerf vague avec là aussi le noyau arqué comme cible finale. Elle interagit au niveau de ce noyau avec le système à leptine et avec le système à NPY (Traebert et al., 2002; Kalra et al., 2003). Son effet orexigène est également aboli lorsqu'elle est co-injectée par voie centrale ou par voie intracérébroventriculaire avec des antagonistes des récepteurs Y1 et Y5 du NPY.

La ghréline constitue donc une cible particulièrement intéressante pour des traitements de l'obésité. Un de ses principaux avantages réside dans sa localisation périphérique dans l'estomac. Celui-ci constitue une cible plus aisée à atteindre que les centres nerveux hypothalamiques où le passage des différentes barrières pose bien souvent des problèmes pour les pharmacologues. Par ailleurs, nous avons pu montrer récemment que le système à ghréline reste fonctionnel chez le rat obèse (Beck et al., 2004a) et que celui-ci répond à l'injection intrapéritonéale d'un antagoniste (Beck et al., 2004b) en diminuant fortement sa prise alimentaire. Cependant, il n'est pas impossible que l'on se retrouve avec les antagonistes de la ghréline dans une situation comparable à celle observée avec les antagonistes du NPY (effets variables selon le type de récepteur impliqué, effets secondaires non désirés...) (Horvath et al., 2003). Ceci est confirmé par un travail récent qui a montré qu'un analogue de la ghréline pouvait avoir à la fois un rôle d'agoniste et un rôle d'antagoniste selon la zone cérébrale dans lequel il agissait et donc intervenir différemment sur l'hormone de croissance et sur la prise de nourriture (Halem et al., 2004). Il reste à confirmer par d'autres travaux peut-être avec des analogues plus spécifiques si cela constitue une règle générale ou si on peut conserver le système à ghréline comme cible thérapeutique de l'obésité.

CONCLUSION

Les mécanismes qui régissent le comportement alimentaire et la régulation pondérale sont très complexes et impliquent de très nombreux médiateurs. Pour traiter

leur dérèglement, il est fort probable que l'on sera amené à utiliser des multithérapies. A l'heure actuelle, les neuropeptides hypothalamiques ne constituent que des cibles potentielle. Une des difficultés majeures à surmonter est de mettre au point des agonistes ou antagonistes les plus spécifiques possibles car l'action multiple et interactive de ces peptides est médiée pour chacun d'entre eux par plusieurs types de récepteurs. Cette multiplicité permet une parfaite adaptabilité de leurs circuits même lors de l'absence d'un des maillons de régulation aussi important soit-il (*cf.* certains modèles knockout). Cette adaptabilité est nécessaire à la survie de l'individu mais, dans les conditions environnementales et nutritionnelles de nos sociétés, elle devient un élément défavorable.

Ces traitements devront certainement aussi prendre en compte des composantes comportementales non alimentaires. C'est une possibilité ouverte par l'intermédiaire de certains peptides comme la MCH.

Par ailleurs, des essais, semble-t-il concluants, ont été faits avec le PYY 3-36 chez l'Homme (Small & Bloom, 2005) mais là encore des questions restent en suspens (Tung *et al.*, 2005). Les traitements à action centrale disponibles n'agissent que sur les voies sérotoninergiques et catécholaminergiques. Dans un futur proche, un autre traitement, le SR141716A (Rimonabant), devrait être disponible. Il cible les récepteurs centraux de type 1 des endocannabinoïdes qui ne sont pas des peptides mais des dérivés d'acides gras (Jbilo *et al.*, 2005; VanGaal *et al.*, 2005).

La thérapie génique reste une option intéressante comme le montrent quelques essais chez le Rat mais les applications seront sans doute disponibles pour l'Homme à plus long terme.

Comme l'obésité est le résultat d'un bilan énergétique positif, la meilleure thérapeutique serait de le normaliser par une diminution concomitante des apports énergétiques et de la sédentarisation. Le « médicament » anti-obésité ne sera utile que s'il aide les patients à perdre du poids plus rapidement et à maintenir cette perte pondérale associée à leur changement de comportement alimentaire et physique. Un gros effort de prévention doit être associé à ces thérapies pour juguler le phénomène sur le long terme. C'est pendant les phases précoces de la vie (y compris *in utero*) que les mécanismes de régulation alimentaire et pondérale se mettent en place (McMillen *et al.*, 2005). La nature des régimes et d'autres comportements (stress, cigarette...) pendant ces périodes ont des répercussions à long terme (Kozak *et al.*, 2000; Phillips, 2004; Kozak *et al.*, 2005). La grossesse doit donc être l'objet d'une attention toute particulière afin que les générations à venir soient moins susceptibles de développer un surpoids et/ou soient plus faciles à soigner avec les molécules actuelles ou en cours de développement.

Remerciements. – Les recherches de l'auteur sont soutenues par un contrat européen "Quality of Life and Management of Living Resources, Key action 1, Food, nutrition and health" programme (QLK1-2000-00515) et l'Institut Benjamin Delessert (Paris).

BIBLIOGRAPHIE

- Abbott C. R., Small C. J., Kennedy A. R., Neary N. M., Sajedi A., Ghatei M. A. & Bloom S. R., Blockade of the neuropeptide YY2 receptor with the specific antagonist BIIE0246 attenuates the effect of endogenous and exogenous peptide YY(3-36) on food intake. *Brain Res.*, 2005, 1043, 139-144.
- Ahima R. S. & Flier J. S., Leptin. *Annu. Rev. Physiol.*, 2000, 62, 413-437.
- Anand B. K. & Brobeck J. R., Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J. Biol. Med.*, 1940, 24, 123-140.
- Arterburn D. E., Crane P. K. & Veenstra D. L., The efficacy and safety of sibutramine for weight loss – A systematic review. *Arch. Intern. Med.*, 2004, 164, 994-1003.
- Bagnasco M., Dube M. G., Katz A., Kalra P. S. & Kalra S. P., Leptin expression in hypothalamic PVN reverses dietary obesity and hyperinsulinemia but stimulates ghrelin. *Obesity Res.*, 2003, 11, 1463-1470.
- Balasubramaniam A., Sheriff S., Johnson M. E., Prabhakaran M., Huang Y., Fischer J. E. & Chance W. T., [D-TRP(32)]Neuropeptide-Y – a competitive antagonist of NPY in rat hypothalamus. *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 811-815.
- Banks W. A., DiPalma C. R. & Farrell C. L., Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides*, 1999, 20, 1341-1345.
- Banks W. A. & Lebel C. P., Strategies for the delivery of leptin to the CNS. *J. Drug Target*, 2002, 10, 297-308.
- Beck B., Stricker-Krongrad A., Musse N., Nicolas J. P. & Bulet C., Putative neuropeptide Y antagonist failed to decrease overeating in obese Zucker rats. *Neurosci. Lett.*, 1994, 181, 126-128.
- Beck B., Neuropeptides and obesity. *Nutrition*, 2000, 16, 916-923.
- Beck B., KO's and organisation of peptidergic feeding behavior mechanisms. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2001, 25, 143-158.
- Beck B., Richy S. & StrickerKrongrad A., Ghrelin and body weight regulation in the obese Zucker rat in relation to feeding state and dark/light cycle. *Exp. Biol. Med.*, 2003, 228, 1124-1131.
- Beck B., Max J. P., Fernet B. & Richy S., Adaptation of ghrelin levels to limit body weight gain in the obese Zucker rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004a, 318, 846-851.
- Beck B., Richy S. & StrickerKrongrad A., Feeding response to ghrelin agonist and antagonist in lean and obese Zucker rats. *Life Sci.*, 2004b, 76, 473-478.
- Beck B., The arcuate nucleus: its special place in the central networks that regulate feeding behavior. In : Zempleni J. & Dakshinamurti K., Eds. *Nutrient and Cell Signalling*, New York : Dekker, 2005, pp. 665-699.
- Beck B., Fernet B. & StrickerKrongrad A., Peptide S is a novel potent inhibitor of voluntary and fast-induced food intake in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005, 332, 859-865.
- Bernardis L. L. & Bellinger L. L., The dorsomedial hypothalamic nucleus revisited: 1986 update. *Brain Res. Rev.*, 1987, 12, 321-381.
- Bernardis L. L. & Bellinger L. L., The lateral hypothalamic area revisited: ingestive behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1996, 20, 189-287.
- Boghossian S., Lecklin A., Torto R., Kalra P. S. & Kalra S. P., Suppression of fat deposition for the life time with gene therapy. *Peptides*, 2005, 26, 1512-1519.
- Borowsky B., Durkin M. M., Ogozalek K., Marzabadi M. R., DeLeon J., Lagu B., Heurich R., Lichtblau H., Shaposhnik Z., Daniewska I., Blackburn T. P., Branchek T. A., Gerald C., Vaysse P. J. & Forray C., Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist. *Nat. Med.*, 2002, 8, 825-830.
- Boutin J. A., Suply T., Audinot V., Rodriguez M., Beauverger P., Nicolas J. P., Galizzi J. P. & Fauchere J. L., Melanin-concen-

- trating hormone and its receptors: state of the art. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2002, 80, 388-395.
- Caro J. F., Kolaczynski J. W., Nyce M. R., Ohannesian J. P., Opentanova I., Goldman W. H., Lynn R. B., Zhang P. L., Sinha M. K. & Considine R. V., Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*, 1996, 348, 159-161.
- Clapham J. C., Arch J. R. S. & Tadayyon M., Anti-obesity drugs: a critical review of current therapies and future opportunities. *Pharmacol. Ther.*, 2001, 89, 81-121.
- Considine R. V., Considine E. L., Williams C. J., Nyce M. R., Magosin S. A., Bauer T. L., Rosato E. L., Colberg J. & Caro J. F., Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity – rapid publication. *J Clin Invest*, 1995, 95, 2986-2988.
- Considine R. V., Sinha M. K., Heiman M. L., Kriaciunas A., Stephens T. W., Nyce M. R., Ohannesian J. P., Marco C. C., Mckee L. J., Bauer T. L. & Caro J. F., Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.*, 1996a, 334, 292-295.
- Considine R. V., Considine E. L., Williams C. J., Hyde T. M. & Caro J. F., The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations. *Diabetes*, 1996b, 45, 992-994.
- Daniels A. J., Grizzle M. K., Wiard R. P., Matthews J. E. & Heyer D., Food intake inhibition and reduction in body weight gain in lean and obese rodents treated with GW438014A, a potent and selective NPY-Y5 receptor antagonist. *Regul. Pept.*, 2002, 106, 47-54.
- DellaZuana O., Revereault L., BeckSickinger A., Monge A., Caignard D. H., Fauchere J. L., Henlin J. M., Audinot V., Boutin J. A., Chamorro S., Feletou M. & Levens N., A potent and selective NPYY5 antagonist reduces food intake but not through blockade of the NPYY5 receptor. *Int. J. Obesity*, 2004, 28, 628-639.
- Dhillon H., Kalra S. P., Prima V., Zolotukhin S., Scarpace P. J., Moldawer L. L., Muzyczka N. & Kalra P. S., Central leptin gene therapy suppresses body weight gain, adiposity and serum insulin without affecting food consumption in normal rats: a long-term study. *Regul. Pept.*, 2001a, 99, 69-77.
- Dhillon H., Kalra S. P. & Kalra P. S., Dose-dependent effects of central leptin gene therapy on genes that regulate body weight and appetite in the hypothalamus. *Mol. Therapy*, 2001b, 4, 139-145.
- Duhault J., Boulanger M., Chamorro S., Boutin J. A., Zuana O., Douillet E., Fauchere J. L., Feletou M., Germain M., Husson B., Vega A. M., Renard P. & Tisserand F., Food intake regulation in rodents: Y-5 or Y1 NPY receptors or both? *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2000, 78, 173-185.
- Farooqi I. S., Jebb S. A., Langmack G., Lawrence E., Cheetham, C. H., Prentice A. M., Hughes I. A., McCamish M. A. & Orahilly S., Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 879-884.
- Fry J. & Finley W., The prevalence and costs of obesity in the EU. *Proc. Nutr. Soc.*, 2005, 64, 359-362.
- Gardiner J. V., Kong W. M., Ward H., Murphy K. G., Dhillon W. S. & Bloom S. R., AAV mediated expression of anti-sense neuropeptide Y cRNA in the arcuate nucleus of rats results in decreased weight gain and food intake. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005, 327, 1088-1093.
- Halem H. A., Taylor J. E., Dong J. Z., Shen Y. L., Datta, S. R., Abizaid A., Diano S., Horvath T., Zizzari P., Bluet-Pajot M. T., Epelbaum J. & Culler M. D., Novel analogs of ghrelin: physiological and clinical implications. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004, 151, S71-S75.
- Hammond M., Neuropeptide Y receptor antagonists. *Drugs*, 2001, 4, 920-927.
- Hedley A. A., Ogden C. L., Johnson C. L., Carroll M. D., Curtin L. R. & Flegal K. M., Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, 2004, 291, 2847-2850.
- Hetherington A. W. & Ranson S. W., Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat. Record*, 1940, 78, 149-172.
- Horvath T. L., Diano S., Sotonyi P., Heiman M. & Tschop M., Minireview: Ghrelin and the regulation of energy balance – A hypothalamic perspective. *Endocrinology*, 2001, 142, 4163-4169.
- Horvath T. L., Castaneda T., Tang-Christensen M., Pagotto U. & Tschop M. H., Ghrelin as a potential anti-obesity target. *Curr. Pharm. Des.*, 2003, 9, 1383-1395.
- Inui A., Neuropeptide Y feeding receptors: are multiple subtypes involved? *Trends Pharmacol. Sci.*, 1999, 20, 43-46.
- Ishii Y., Blundell J. E., Halford J. C. G., Upton N., Porter R., Johns A. & Rodgers R. J., Differential effects of the selective orexin-1 receptor antagonist SB-334867 and lithium chloride on the behavioural satiety sequence in rats. *Physiol. Behav.*, 2004, 81, 129-140.
- Ishii Y., Blundell J. E., Halford J. C. G., Upton N., Porter R., Johns A., Jeffrey P., Summerfield S. & Rodgers R. J., Anorexia and weight loss in male rats 24h following single dose treatment with orexin-1 receptor antagonist SB-334867. *Behav. Brain Res.*, 2005a, 157, 331-341.
- Ishii Y., Blundell J. E., Halford J. C. G., Upton N., Porter R., Johns A. & Rodgers R. J., Satiety enhancement by selective orexin-1 receptor antagonist SB-334867: influence of test context and profile comparison with CCK-8S. *Behav. Brain Res.*, 2005b, 160, 11-24.
- James P. T., Obesity: the worldwide epidemic. *Clin. Dermatol.*, 2004, 22, 276-280.
- Jbilo O., RavinetTrillou C., Arnone M., Buisson I., Bribes E., Peleaux A., Penarier G., Soubrie P., LeFur G., Galiegue S. & Casellas P., The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. *FASEB J.*, 2005, 19, U603-U629.
- Kalra S. P., Dube M. G., Pu S. Y., 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.
- Kalra S. P., Bagnasco M., Otukonyong E. E., Dube M. G. & Kalra P. S., Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight in the development of obesity. *Regul. Pept.*, 2003, 111, 1-11.
- Kalra S. P. & Kalra P. S., Neuropeptide Y – A physiological orexinogen modulated by the feedback action of ghrelin and leptin. *Endocrine*, 2003, 22, 49-55.
- Kanatani A., Ishihara A., Asahi S., Tanaka T., Ozaki S. & Ihara M., Potent neuropeptide YY1 receptor antagonist, 1229U91: blockade of neuropeptide Y-induced and physiological food intake. *Endocrinology*, 1996, 137, 3177-3182.
- Kanatani A., Kanno T., Ishihara A., Hata M., Sakuraba A., Tanaka T., Tsuchiya Y., Mase T., Fukuroda T., Fukami T. & Ihara M., The novel neuropeptide YY1 receptor antagonist J-104870: A potent feeding suppressant with oral bioavailability. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 266, 88-91.
- Kanatani A., Ishihara A., Iwaasa H., Nakamura K., Okamoto O., Hidaka M., Ito J., Fukuroda T., MacNeil D. J., Vanderploeg L. H. T., Ishii Y., Okabe T., Fukami T. & Ihara M., L-152,804: Orally active and selective neuropeptide YY5 receptor antagonist. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, 272, 169-173.
- Kanatani A., Hata M., Mashiko S., Ishihara A., Okamoto O., Haga Y., Ohe T., Kanno T., Murai N., Ishii Y., Fukuroda T., Fukami T. & Ihara M., A typical Y1 receptor regulates feeding behaviors: Effects of a potent and selective Y1 antagonist, J-115814. *Mol. Pharmacol.*, 2001, 59, 501-505.

- Kask A., Rago L. & Harro J., Evidence for involvement of neuropeptide Y receptors in the regulation of food intake: studies with Y-1-selective antagonist BIBP3226. *Br. J. Pharmacol.*, 1998, 124, 1507-1515.
- Kojima M. & Kangawa K., Ghrelin: Structure and function. *Physiol. Rev.*, 2005, 85, 495-522.
- Kowalski T. J., Farley C., CohenWilliams M. E., Varty G. & Spar B. D., Melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonism decreases feeding by reducing meal size. *Eur. J. Pharmacol.*, 2004, 497, 41-47.
- Kozak R., Burlet A., Burlet C. & Beck B., Dietary composition during fetal and neonatal life affects neuropeptide Y functioning in adult offspring. *Dev. Brain Res.*, 2000, 125, 75-82.
- Kozak R., Richey S. & Beck B., Persistent alterations in neuropeptide Y release in the paraventricular nucleus of rats subjected to dietary manipulation during early life. *Eur. J. Neurosci.*, 2005, 21, 2887-2892.
- Krempf M., Louvet J. P., Allanic H., Miloradovich T., Joubert, J. M. & Attali J. R., Weight reduction and long-term maintenance after 18 months treatment with orlistat for obesity. *Int. J. Obesity*, 2003, 27, 591-597.
- Larhammar D., Blomqvist A. G. & Soderberg C., Evolution of neuropeptide Y and its related peptides. *Comp. Biochem. Physiol. C*, 1993, 106, 743-752.
- Lecklin A., Dube M. G., Torto R. N., Kalra P. S. & Kalra S. P., Perigestational suppression of weight gain with central leptin gene therapy results in lower weight F1 generation. *Peptides*, 2005, 26, 1176-1187.
- Leibowitz S. F., Hammer N. J. & Chang K. Hypothalamic paraventricular lesions produce overeating and obesity in the rat. *Physiol. Behav.*, 1981, 27, 1031-1040.
- Li Z. P., Maglione M., Tu W. L., Mojica W., Arterburn D., Shugarman L. R., Hilton L., Suttrop M., Solomon V., Shekelle P. G. & Morton S. C. Meta-analysis: Pharmacologic treatment of obesity. *Ann. Intern. Med.*, 2005, 142, 532-546.
- Licinio J., Caglayan S., Ozata M., Yildiz B. O., deMiranda P. B., OKirwan F., Whitby R., Liang L. Y., Cohen P., Bhasin S., Krauss R. M., Veldhuis J. D., Wagner A. J., DePaoli A. M., McCann S.M. & Wong M. L., Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, 4531-4536.
- Lo K. M., Zhang J. Y., Sun Y. P., Morelli B., Lan Y., Lauder S., Brunkhorst B., Webster G., HallakouBozecz S., Doare L. & Gillies S. D., Engineering a pharmacologically superior form of leptin for the treatment of obesity. *Prot. Eng. Design. Select.*, 2005, 18, 1-10.
- Magarinos A., Ferrini M. & De Nicola A., Corticosteroid receptors and glucocorticoid content in microdissected brain regions: correlative aspects. *Neuroendocrinology*, 1989, 50, 673-678.
- Marsh D. J., Weingarh D. T., Novi D. E., Chen H. Y., Trumbauer M. E., Chen A. S., Guan X. M., Jiang M. M., Feng Y., Camacho R. E., Shen Z., Frazier E. G., Yu H., Metzger J. M., Kuca S. J., Shearman L. P., GopalTruter S., MacNeil D. J., Strack A. M., MacIntyre D. E., VanderPloeg L. H. T. & Qian S., Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99, 3240-3245.
- Matthews J. E., Jansen M., Lysterly D., Cox R., Chen W. J., Koller K. J. & Daniels A. J., Pharmacological characterization and selectivity of the NPY antagonist GR231118 (1229U91) for different NPY receptors. *Regul. Pept.*, 1997, 72, 113-119.
- McMillen I. C., Adam C. L. & Muhlhauser B. S., Early origins of obesity: programming the appetite regulatory system. *J. Physiol. (London)*, 2005, 565, 9-17.
- Morgan D. G. A., Small C. J., Abusnana S., Turton M., Gunn I., Heath M., Rossi M., Goldstone A. P., OShea D., Meeran K., Ghatei M., Smith D. M. & Bloom S., The NPY Y1 receptor antagonist BIBP 3226 blocks NPY induced feeding via a non-specific mechanism. *Regul. Pept.*, 1998, 75-6, 377-382.
- Munzberg H. & Myers M. G., Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat. Neurosci.*, 2005, 8, 566-570.
- Myers R. D., Wooten M. H., Ames C. D. & Nyce J. W., Anorexic action of a new potential neuropeptide Y antagonist [D-tyr(27,36), d-thr(32)]-NPY (27-36) infused into the hypothalamus of the rat. *Brain Res. Bull.*, 1995, 37, 237-245.
- Niswender K. D. & Schwartz M. W., Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. *Front. Neuroendocrinol.*, 2003, 24, 1-10.
- Phillips D. I. W. Fetal programming of the neuroendocrine response to stress: Links between low birth weight and the metabolic syndrome. *Endocr. Res.*, 2004, 30, 819-826.
- Polidori C., Ciccocioppo R., Regoli D. & Massi M., Neuropeptide Y receptor(s) mediating feeding in the rat: characterization with antagonists. *Peptides*, 2000, 21, 29-35.
- Rodgers R. J., Halford J. C. G., deSouza R. L. N., deSouza A. L. C., Piper D. C., Arch J. R. S., Upton N., Porter R. A., Johns A. & Blundell J. E., SB-334867, a selective orexin-1 receptor antagonist, enhances behavioural satiety and blocks the hyperphagic effect of orexin-A in rats. *Eur. J. Neurosci.*, 2001, 13, 1444-1452.
- Rossi M., Beak S. A., Choi S. J., Small C. J., Morgan D. G. A., Ghatei M. A., Smith D. M. & Bloom S. R., Investigation of the feeding effects of melanin concentrating hormone on food intake – action independent of galanin and the melanocortin receptors. *Brain Res.*, 1999, 846, 164-170.
- Sakurai T., Amemiya A., Ishii M., Matsuzaki I., Chemelli R. M., Tanaka H., Williams S. C., Richardson J. A., Kozlowski G. P., Wilson S., Arch J. R. S., Buckingham R. E., Haynes A. C., Carr S. A., Annan R. S., McNulty D. E., Liu W. S., Terrett J. A., Elshourbagy N. A., Bergsma D. J. & Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 1998, 92, 573-585.
- Sakurai T., Roles of orexins in regulation of feeding and wakefulness. *Neuroreport*, 2002, 13, 987-995.
- Schwartz M. W., Peskind E., Raskind M., Boyko E. J. & Porte D., Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat. Med.*, 1996, 2, 589-593.
- Seidell J. C., Prevalence and time trends of obesity in Europe. *J. Endocrinol. Invest.*, 2002, 25, 816-822.
- Serradeillegal C., Valette G., Rouby P. E., Pellet A., Ourydonat F., Brossard G., Lespy L., Marty E., Neliat G., Decointet P., Maffrand J. P. & Lefur G., SR120819A, an orally-active and selective neuropeptide Y Y1 receptor antagonist. *FEBS Lett.*, 1995, 362, 192-196.
- Shimizu H., Ohl S., Okada S. & Mori M., Inhibition of appetite by nasal leptin administration in rats. *Int. J. Obesity*, 2005, 29, 858-863.
- Small C. J. & Bloom S. R., The therapeutic potential of gut hormone peptide YY3-36 in the treatment of obesity. *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2005, 14, 647-653.
- Stoynev A. G. & Ikonomov O. C., Circadian regulation of feeding in rats: suprachiasmatic versus ventromedial hypothalamic nuclei. *Appetite*, 1987, 9, 217-229.
- Stricker-Krongrad A., Dimitrov T. & Beck B., Central and peripheral dysregulation of melanin-concentrating hormone in obese Zucker rats. *Mol. Brain Res.*, 2001, 92, 43-48.
- Stricker-Krongrad A. & Beck B., Modulation of hypothalamic hypocretin/orexin mRNA expression by glucocorticoids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, 296, 129-133.
- Sutcliffe J. G. & deLecea L., The hypocretins: Setting the arousal threshold. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2002, 3, 339-349.
- Torgerson J. S., Hauptman J., Boldrin M. N. & Sjostrom L., Xenin-

- cal in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. *Diabetes Care*, 2004, 27, 155-161.
- Traebert M., Riediger T., Whitebread S., Scharrer E. & Schmid H. A., Ghrelin acts on leptin-responsive neurones in the rat arcuate nucleus. *J. Neuroendocrinol.*, 2002, 14, 580-586.
- Tung Y. C. L., Hewson A. K., Carter R. N. & Dickson S. L., Central responsiveness to a ghrelin mimetic (GHRP-6) is rapidly altered by acute changes in nutritional status in rats. *J. Neuroendocrinol.*, 2005, 17, 387-393.
- Turnbull A. V., Ellershaw L., Masters D. J., Birtles S., Boyer S., Carroll D., Clarkson P., Loxham S. J. G., McAulay P., Teague J. L., Foote K. M., Pease J. E. & Block M. H., Selective antagonism of the NPY5 receptor does not have a major effect on feeding in rats. *Diabetes*, 2002, 51, 2441-2449.
- VanGaal L. F., Rissanen A. M., Scheen A. J., Ziegler O. & Rossner S., Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*, 2005, 365, 1389-1397.
- Widdowson P. S., Henderson L., Pickavance L., Buckingham R., Tadayyon M., Arch J. R. S. & Williams G., Hypothalamic NPY status during positive energy balance and the effects of the NPY antagonist, BW1229U91, on the consumption of highly palatable energy-rich diet. *Peptides*, 1999, 20, 367-372.
- Wieland H. A., Willim K. D., Entzeroth M., Wienen W., Rudolf K., Eberlein W., Engel W. & Doods H. N., Subtype selectivity and antagonistic profile of the nonpeptide Y1 receptor antagonist BIBP 3226. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 275, 143-149.
- Wieland H. A., Engel W., Eberlein W., Rudolf K. & Doods H. N., Subtype selectivity of the novel nonpeptide neuropeptide Y Y1 receptor antagonist BIBO 3304 and its effect on feeding in rodents. *Br. J. Pharmacol.*, 1998, 125, 549-555.
- Williams D. L. & Cummings D. E., Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states. *J. Nutr.*, 2005, 135, 1320-1325.
- Zhang J., Ren P., Avsian-Kretchmer O., Luo C., Rauch R., Klein C. & Hsueh A., Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*, 2005, 310, 996-999.
-