

Boucle régulatrice entre le neuropeptide Y et la leptine et son altération chez le rongeur obèse

**Isabelle Cusin
Françoise
Rohner-Jeanrenaud**

La découverte du neuropeptide Y et de la leptine, respectivement stimulateur et inhibiteur de la prise alimentaire, a confirmé l'existence d'une boucle régulatrice reliant le système nerveux central à la périphérie. L'équilibre de leur action respective semble être modulé par les glucocorticoïdes. D'autres modulateurs de la prise alimentaire font probablement partie intégrante de cette boucle, en particulier la corticolibérine, inhibitrice de la prise alimentaire et stimulatrice de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Les relations fonctionnelles entre les différents effecteurs de ce système de boucle sont altérées chez les animaux obèses. Chez l'homme, l'obésité est associée à des concentrations élevées de leptine circulante et à une résistance à l'action de la leptine dans laquelle les glucocorticoïdes pourraient être impliqués. La production de puissants agonistes de la leptine ou d'antagonistes du neuropeptide Y pourrait constituer une approche thérapeutique intéressante dans le traitement de l'obésité.

ADRESSE

I. Cusin : *docteur ès sciences*. F. Rohner-Jeanrenaud : *docteur ès sciences*. Laboratoires de recherches métaboliques, Hôpital cantonal universitaire, 24, rue Micheli-du-Crest, 1211 Genève 14, Suisse.

TIRÉS À PART

I. Cusin.

Le concept selon lequel le maintien d'un poids corporel normal nécessite un dialogue adéquat entre le système nerveux central et les organes périphériques s'est renforcé au cours de ces dernières années. Au niveau du système nerveux central, la régulation de la prise alimentaire est sous le contrôle de l'hypothalamus qui est aussi le centre responsable de la dissipation énergétique. L'hypothalamus établit des relations fonctionnelles avec la périphérie qui, à son

tour, le renseigne sur l'état des réserves d'énergie. Les altérations des interactions entre l'hypothalamus et la périphérie entraînent des syndromes d'obésité, dans la mesure où elles ne permettent plus le contrôle adéquat de la prise alimentaire ni du poids corporel. Le but de cet article est de proposer une vue délibérément simplifiée de cette situation pathologique extrêmement complexe qu'est l'obésité. L'existence d'une boucle régulatrice reliant le système nerveux central et

la périphérie s'est précisée par la découverte d'un neuropeptide hypothalamique, le neuropeptide Y (NPY) [1], stimulateur de la prise alimentaire [2] et d'une hormone produite par le tissu adipeux, la leptine [3], inhibitrice de la prise alimentaire [4-6]. D'autres modulateurs de la prise alimentaire font probablement partie de cette boucle régulatrice, en particulier la corticolibérine (CRH, *corticotropin releasing hormone* ou CRF, *corticotropin releasing factor*) hypothalamique, inhibitrice de la prise alimentaire et stimulateur de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. La mesure des taux hypothalamiques de CRF après administration de leptine a d'ailleurs montré une augmentation de ce peptide concomitante à la diminution de NPY (*m/s n° 1, vol. 13, p. 102*) [7]. Sous l'action de la leptine, on observe une surexpression de la proopiomélanocortine (POMC)-hypothalamique, précurseur de l'hormone α -MSH (*α -melanocyte-stimulating-hormone*) qui se lie sur le récepteur MC4 impliqué dans le processus d'inhibition de la prise alimentaire [8, 9]. La proopiomélanocortine et certains autres neuropeptides tels que le GLP-1 (*glucagon-like-peptide-1*) [10], la galanine et la MCH (*melanin-concentrating hormone*) [11] ont été également identifiés comme cibles hypothalamiques potentielles de la leptine. Néanmoins, jusqu'à présent, l'étude des interrelations entre le système nerveux central et la périphérie s'est concentrée sur la boucle régulatrice reliant le neuropeptide Y hypothalamique et la leptine du tissu adipeux.

Boucle régulatrice normale

Le neuropeptide Y (NPY), découvert par Tatemoto en 1982 [1], est un peptide de 36 acides aminés, présent en grande quantité dans le cerveau. Dans l'hypothalamus, il est synthétisé dans le noyau arqué, noyau dont les axones contenant le NPY se projettent dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus [1]. Le neuropeptide Y n'est pas seulement impliqué dans l'homéostasie du poids corporel mais également dans d'autres processus tels que l'anxiété et la douleur, et il intervient également au niveau du système cardiovasculaire [12] ainsi

que sur la reproduction et la croissance [13, 14].

Les récepteurs du neuropeptide Y sont classés en plusieurs sous-types parmi lesquels les récepteurs NPY-Y1 and NPY-Y5, présents dans l'hypothalamus [15-17]. Leur séquence en acides aminés comporte 30 % d'identité [17]. L'injection d'un oligonucleotide antisens du récepteur NPY-Y5, présent dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, empêche la prise alimentaire induite par le jeûne (*m/s n° 4, vol. 8, p. 397*) [18]. Le rôle respectif des récepteurs NPY-Y1 et NPY-Y5 dans les effets du neuropeptide Y reste à déterminer, bien que les propriétés pharmacologiques des récepteurs NPY-Y5 et le profil de réponse alimentaire à plusieurs agonistes peptidiques se liant au récepteur NPY-Y5 présentent une très bonne corrélation [16, 17].

Lorsqu'il est injecté dans le système ventriculaire cérébral, le neuropeptide Y est un puissant stimulateur de la prise alimentaire chez le rat normal [2] et il conduit à un syndrome d'obésité lorsqu'il est administré pendant plusieurs jours [19, 20]. Cependant, cette obésité n'est pas due à la simple augmentation de la prise alimentaire mais à des modifications hormono-métaboliques qui favorisent le stockage des nutriments. Ainsi, l'injection de neuropeptide Y chez le rat normal produit une augmentation des concentrations plasmatiques d'insuline [21, 22] tant à l'état basal que lors d'une stimulation par le glucose [22]. Cette augmentation de l'insulinémie est contrôlée par l'activation du nerf vague puisqu'une vagotomie bilatérale sous-diaphragmatique empêche son développement [22]. Les concentrations plasmatiques d'ACTH et de corticostérone sont également augmentées après injection centrale de NPY [20, 22, 23]. L'augmentation de concentration des deux hormones (insuline et corticostérone) entraîne une stimulation de l'activité de la lipoprotéine lipase du tissu adipeux [20], celle de l'insuline seule, une stimulation de la lipogénèse dans le tissu adipeux, enfin, celle de l'insuline et de la corticostérone, une diminution de l'utilisation du glucose par la masse musculaire [24]. Ces modifications hormono-métaboliques favorisent la lipogénèse et le stockage des

lipides au niveau du tissu adipeux blanc, donc le développement de l'obésité et d'un état de résistance à l'insuline au niveau du muscle [20, 24]. L'administration centrale chronique de NPY chez le rat a aussi pour conséquence une surexpression du gène *ob* (codant pour la leptine) dans le tissu adipeux [25]. Dans ce modèle animal perfusé par le NPY, la surexpression du gène *ob* est due à l'augmentation simultanée des taux plasmatiques d'insuline et de corticostérone, ces deux hormones étant de puissants stimulateurs de l'expression de la leptine chez le rat [26-28]. Ainsi, l'administration centrale chronique de neuropeptide Y conduit au développement des altérations caractéristiques de la phase dynamique de l'obésité.

La leptine, produit du gène *ob*, est une protéine de 167 acides aminés synthétisée par le tissu adipeux blanc, sécrétée dans la circulation sanguine, et agissant comme facteur de satiété [3]. Chez la souris, l'injection de leptine entraîne une diminution de la prise alimentaire et du poids corporel [4-6] et une augmentation de la dépense énergétique [4, 29]. La leptine agit comme facteur de satiété en se liant à une isoforme particulière de son récepteur, la forme longue, située principalement dans l'hypothalamus [30, 31]. Cette isoforme du récepteur de la leptine (OB-Rb) possède un domaine intracellulaire long [30,31] capable de transmettre un signal par activation de la voie JAK-STAT (*Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*) [32, 33], l'activation de STAT3 apparaissant nécessaire à la réponse physiologique de la leptine *in vivo* [32]. *In vitro*, la forme longue du récepteur de la leptine induit également la phosphorylation de substrats du récepteur de l'insuline (IRS1) et de protéine kinases activées par les mitogènes (MAP kinase) [34]. Les autres isoformes de récepteurs, appelées formes courtes, ne possèdent quasiment pas de domaine intracellulaire [30-32] et ne transmettent pas de signal par activation de STAT3 [32]. Néanmoins *in vitro*, la forme courte du récepteur (OB-Ra) semble également capable d'induire un signal intracellulaire par phosphorylation de protéine kinases «Janus», de substrats du récepteur de l'insuline

(IRS1) et de protéine-kinases activées par les mitogènes (MAP-kinases) [34]. Au niveau du système nerveux central, la forme courte du récepteur est présente principalement dans le plexus choroïdien, site d'échange entre la circulation sanguine et le cerveau: elle pourrait être responsable du transport de la leptine de la périphérie vers le système nerveux central [30, 31, 34].

L'existence d'un lien entre la leptine, facteur de satiété sécrété par un organe périphérique, le tissu adipeux, et le neuropeptide Y hypothalamique, puissant stimulateur de la prise alimentaire, apparaît logique. Et, en effet, l'injection périphérique répétée de leptine chez le rongeur induit la diminution des concentrations hypothalamiques de NPY [35, 36]. De plus, une seule injection de leptine dans le système ventriculaire cérébral chez le rat produit une diminution de la concentration de NPY dans le noyau arqué et dans le noyau paraventriculaire, accompagnée d'une diminution de la prise alimentaire et du poids corporel qui est fonction de la dose de leptine injectée [37].

L'administration continue de leptine par voie intracérébroventriculaire (sans libération de leptine en périphérie) conduit également à des altérations hormono-métaboliques chez le rat [38]: (1) une diminution de l'insulinémie basale; (2) une diminution de la concentration de leptine circulante; (3) une diminution du métabolisme du glucose dans le tissu adipeux lors d'une stimulation par l'insuline; (4) une augmentation du métabolisme global du glucose; (5) une augmentation du métabolisme du glucose dans la masse musculaire à l'état basal [39] et en réponse à l'insuline [38], suggérant une activation chronique du système nerveux sympathique par la leptine; (6) une augmentation de l'expression des protéines découplantes, UCP1 dans le tissu adipeux brun [40], UCP2 dans le tissu adipeux blanc et dans le foie [41], UCP3 dans le tissu adipeux brun et dans le muscle [42], reflétant, certainement pour UCP1, vraisemblablement pour UCP2 et UCP3, une augmentation des dépenses énergétiques sous forme de chaleur [4, 29].

Les animaux perfusés de manière chronique par la leptine développent

un état d'hypersensibilité à l'insuline. Comme cela est schématisé dans le *Tableau I*, la plupart des événements hormono-métaboliques engendrés par injection centrale de leptine sont l'image en miroir de ceux qui sont provoqués par injection centrale de neuropeptide Y, la leptine étant globalement catabolique («amincissante»), le neuropeptide Y anabolique («induisant une augmentation de poids»). Les relations entre la leptine et le neuropeptide Y ont pour fonction ultime de maintenir une prise alimentaire normale et un poids corporel adéquat. En effet (*figure 1*), lorsqu'un animal a faim, la concentration de NPY hypothalamique augmente [43], ce qui stimule la prise alimentaire, l'activité du nerf vague et la sécrétion d'insuline, ainsi que l'acti-

tivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Ces modifications hormonales entraînent des modifications de la répartition des nutriments, en faveur de leur dépôt dans le tissu adipeux aux dépens de leur utilisation, notamment par les muscles. Elles entraînent également une sécrétion de leptine qui, se liant à son récepteur hypothalamique, effectue un rétrocontrôle négatif provoquant une diminution de la concentration de neuropeptide Y. Ce système de boucle entre le système nerveux central et la périphérie, impliquant les deux modulateurs majeurs de la prise alimentaire que sont le NPY et la leptine, fonctionne harmonieusement chez l'animal normal (*figure 1*). En revanche, il est altéré chez le rongeur obèse.

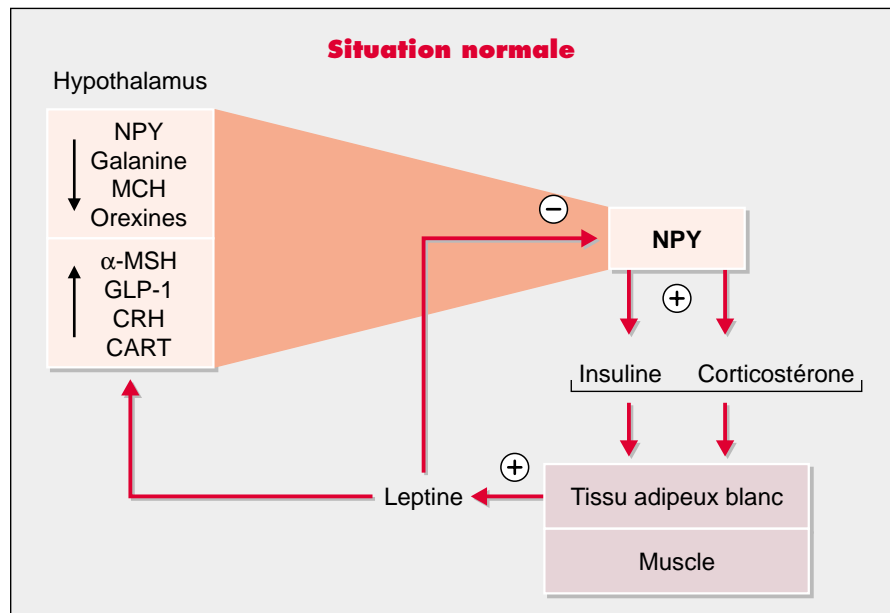


Figure 1. **Représentation schématique de la boucle régulatrice entre l'hypothalamus et la périphérie chez le rongeur normal.** Lorsque la concentration de neuropeptide Y (NPY) hypothalamique augmente, la prise alimentaire est stimulée ainsi que la sécrétion d'insuline (due à la stimulation du nerf vague) et celle de corticostérone (due à la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien). L'élévation plasmatique de ces deux hormones favorise la répartition des nutriments vers les dépôts adipeux, plutôt que vers les muscles, et stimule également la sécrétion de leptine. La leptine effectue alors un rétrocontrôle négatif sur la concentration de NPY et la fait baisser. La leptine exerce également son action sur d'autres peptides hypothalamiques en inhibant les signaux promoteurs de la prise alimentaire (↓) tels que la galanine et le MCH (melanin-concentrating hormone) et les orexines et en stimulant les signaux inhibiteurs de la prise alimentaire (↑) tels que l'α-MSH (α-melanocyte-stimulating hormone, dérivée de la proopiomélanocortine), le GLP-1 (glucagon-like peptide-1), le CRH (corticolibérine) et le CART (cocaine-and amphetamine-regulated transcript).

Tableau I		
COMPARAISON DES EFFETS DE L'INJECTION INTRACÉRÉBROVENTRICULAIRE (icv) CHRONIQUE DE NEUROPEPTIDE Y (NPY) OU DE LEPTINE		
Effets	NPY icv	Leptine icv
Prise alimentaire	↑	↓
Poids corporel	↑↑	↓↓
Insulinémie	↑↑	↓
Corticostéronémie	↑↑	N
Leptinémie	↑↑	↓
Utilisation de glucose stimulée par l'insuline dans le tissu adipeux	↑	↓
Utilisation du glucose stimulée par l'insuline dans les muscles	↓	↑
Expression de protéine(s) découplante(s)	↓	↑
Voies reliant le SNC et la périphérie	↑ para ↑ HHS	↑ Sy

N: Normalité; SNC: système nerveux central; para: système nerveux parasymphatique; HHS: axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien; Sy: système nerveux sympathique. Ces résultats proviennent des références 19-25, 38, 39 et de quelques expériences encore non publiées des laboratoires.

Altération de la boucle régulatrice dans l'obésité

Une augmentation de l'expression de neuropeptide Y est mesurée dans l'hypothalamus de rongeurs génétiquement obèses, tels que les rats *fa/fa* et *cp/cp* [43-45] ainsi que les souris *ob/ob* et *db/db* [43]. Chez le rat *fa/fa*, cette augmentation est observée très tôt après sevrage, au moment où le syndrome d'obésité devient apparent [44]. Ces modèles animaux d'obésité génétique sont caractérisés par une hyperphagie, une hyperinsulinémie [46] et une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien qui entraîne une augmentation des concentrations de corticostérone circulante, soit à l'état basal [46, 47], soit en réponse au stress [47]. Ces modèles sont aussi caractérisés par un état de résistance à l'action de l'insuline et par une augmentation de l'activité lipogénique du tissu adipeux associée au développement important de la masse adipeuse [46]. Chez la souris *ob/ob*, modèle initialement utilisé lors de la découverte de la leptine, le gène *ob* du tissu adipeux est muté [3], conduisant à une absence totale de leptine circulante. Dans le système nerveux central, les récepteurs de la leptine, situés dans l'hypothalamus et le plexus choroïde, sont normaux mais demeurent inopérés; ainsi, aucun rétrocon-

trôle négatif ne peut s'exercer et la concentration de NPY hypothalamique demeure élevée. Lorsque de la leptine exogène est administrée à l'animal obèse *ob/ob*, le neuropeptide Y diminue ainsi que la prise alimentaire, le poids corporel et les altérations hormono-métaboliques se normalisent [4-6]. La boucle régulatrice décrite précédemment chez l'animal normal entre le système nerveux central et la périphérie n'est donc pas fonctionnelle chez la souris *ob/ob*, par défaut de leptine circulante.

Dans tous les autres modèles animaux d'obésité, la concentration de leptine circulante ainsi que son expression dans le tissu adipeux sont très élevés [48]. Cela est dû au fait que, chez la souris *db/db* ou le rat *fa/fa*, le gène *ob* n'est pas muté mais surexprimé dans le tissu adipeux [27, 48, 49], conduisant à des concentrations plasmatiques élevées de leptine. C'est le gène codant pour le récepteur de la leptine qui contient une mutation chez ces modèles animaux. Dans le cas de la souris obèse *db/db*, la mutation du gène codant pour le récepteur transforme la forme longue du récepteur de l'hypothalamus en forme courte [30, 31], incapable de transmettre un signal intracellulaire adéquat par activation de STAT3 dans l'hypothalamus [32]. Chez le rat obèse *fa/fa*, la mutation du gène codant pour le récepteur de

la leptine provoque une altération du domaine extracellulaire de toutes les isoformes du récepteur de la leptine, longues et courtes [50, 51]. Chez la souris *db/db* comme chez le rat *fa/fa*, la leptine, malgré ses concentrations plasmatiques élevées, est incapable d'agir au niveau central en raison de l'altération structurale de son récepteur. L'augmentation des concentrations plasmatiques de leptine signe ce que l'on nomme une « résistance à la leptine ». La leptine ne peut agir au niveau de l'hypothalamus et la concentration de neuropeptide Y demeure élevée, provoquant ou maintenant une hyperphagie, stimulant l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, activant les efférences

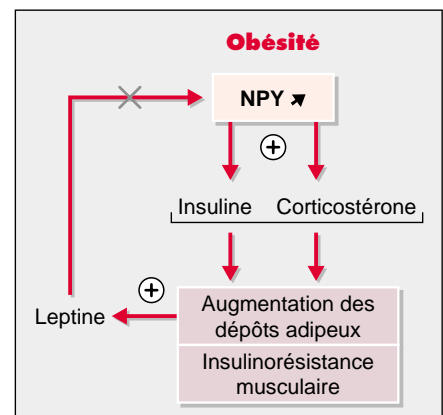


Figure 2. Représentation schématique de la boucle régulatrice altérée chez le rongeur génétiquement obèse. La concentration de neuropeptide Y (NPY) hypothalamique est élevée chez ces rongeurs. Les animaux sont également hyperphagiques, hyperinsulinémiques et ont des concentrations de corticostérone élevées. Ils sont caractérisés par un état de résistance à l'insuline et une augmentation de l'activité lipogénique du tissu adipeux ainsi que par des concentrations de leptine circulante accrues. C'est là une déviation pathologique des événements décrits dans la figure 1. La leptine sécrétée en excès ne peut effectuer un rétrocontrôle négatif en raison des altérations de son récepteur et les concentrations de NPY hypothalamique demeurent élevées. Dans le cas de la souris obèse *ob/ob*, le rétrocontrôle négatif ne peut s'effectuer par manque de leptine circulante malgré des récepteurs de leptine fonctionnels.

vagales qui stimulent la sécrétion d'insuline, avec pour effet final une obésité marquée (figure 2).

Chez l'animal obèse, l'hypercorticisme et l'hyperinsulinémie favorisent la sécrétion de leptine par le tissu adipeux, avec pour conséquence une hyperleptinémie croissante qui ne parvient pas à compenser le défaut du récepteur de la leptine. Le système de rétrocontrôle négatif effectué par la leptine chez l'animal normal ne se fait pas chez ces deux types de rongeurs. La boucle reliant le système nerveux central et la périphérie n'étant pas fonctionnelle, les animaux demeurent obèses. Chez le rat génétiquement obèse *fa/fa*, il est toutefois possible de réactiver cette boucle régulatrice anormale par injection directe de leptine dans le ventricule cérébral, mais au prix de doses dix fois plus importantes que celles nécessaires à l'obtention d'un effet identique sur la prise alimentaire et le poids corporel chez l'animal normal [37]. L'injection de leptine à la périphérie, même à des doses élevées, n'a aucun effet chez le rat *fa/fa*. Ces résultats témoignent de la diminution de sensibilité à la leptine des récepteurs défectueux de l'hormone chez le rat obèse *fa/fa*, mais aussi de la difficulté d'accès de la leptine de la périphérie vers le système nerveux central [52].

Glucocorticoïdes et boucle régulatrice

Face aux découvertes récentes des mutations génétiques permettant de comprendre l'étiologie de l'obésité de certains rongeurs obèses, il est utile de rappeler ici qu'il était établi depuis longtemps que l'on pouvait normaliser les syndromes d'obésité en effectuant une surrénalectomie, ablation conduisant à l'absence totale de glucocorticoïdes circulants [53, 54]. De plus, l'administration périphérique de glucocorticoïdes chez les rongeurs obèses surrénalectomisés provoquait la réapparition de leur syndrome [53, 54]. Cela a permis de mettre en évidence le rôle « permissif » de ces stéroïdes dans le développement de l'obésité et suggère que les glucocorticoïdes doivent nécessairement interagir avec le système de boucle reliant le système nerveux central et la périphérie.

En effet, la surrénalectomie, donc l'absence de glucocorticoïdes, empêche tous les effets de l'injection centrale chronique de NPY chez le rat normal [55]: l'augmentation de la prise alimentaire et du poids corporel consécutives à l'administration centrale de NPY ne se produit pas et ces animaux conservent une courbe de croissance analogue à celle du rat normal. Les altérations hormonométaboliques observées chez le rat perfusé avec du neuropeptide Y, telles que l'augmentation de l'insulinémie et de la corticostéronémie, l'augmentation du dépôt de graisses dans le tissu adipeux blanc ainsi que la résistance du muscle à l'insuline, sont absentes lorsque le rat est surrénalectomisé. Dans les mêmes conditions, l'expression de la leptine dans le tissu adipeux blanc est normale [55]. Ainsi, la phase dynamique de l'obésité induite par administration centrale de NPY ne se produit pas chez le rat surrénalectomisé et l'on peut conclure que la présence de glucocorticoïdes est nécessaire pour permettre l'action centrale du neuropeptide Y.

Le neuropeptide Y et la leptine ayant des effets opposés, l'étude de l'impact de la surrénalectomie sur l'action de la leptine devient également importante. Alors qu'une seule injection d'une faible dose de leptine dans le ventricule cérébral du rat

normal ne produit qu'un effet modeste de diminution de la prise alimentaire et du poids corporel, cette même dose injectée chez le rat surrénalectomisé entraîne une diminution considérable de la prise alimentaire accompagnée d'une perte de poids très importante. De plus, un traitement de substitution par les glucocorticoïdes du rat surrénalectomisé restaure une réponse normale à la leptine [56]. Il est donc assez évident que la surrénalectomie, donc l'absence de glucocorticoïdes, rend ces rongeurs hypersensibles à l'action de la leptine.

La surrénalectomie prévient donc l'action du neuropeptide Y et favorise celle de la leptine. Ainsi, les glucocorticoïdes jouent un rôle modulateur clé dans le système de boucle reliant le système nerveux central et la périphérie, en favorisant les effets du neuropeptide Y et en limitant ceux de la leptine (figure 3).

En conclusion

La boucle régulatrice reliant le système nerveux central et la périphérie fonctionne de manière adéquate chez le rat normal permettant ainsi le maintien de l'homéostasie du poids corporel. Le neuropeptide Y hypothalamique et la leptine synthétisée par le tissu adipeux, respectivement puissants stimulateur et inhibiteur de la prise alimentaire, sont les deux effecteurs majeurs de cette boucle régulatrice. Un équilibre de leur action respective est primordial pour le bon fonctionnement de cette boucle, équilibre qui semble être modulé par les glucocorticoïdes.

Les relations fonctionnelles entre les différents effecteurs de ce système de boucle sont altérées chez les animaux obèses. La leptinémie élevée des rongeurs obèses – sauf chez la souris *ob/ob* – ne parvient pas à faire baisser la concentration de NPY centrale. Chez l'homme, l'obésité est associée à des concentrations de leptine circulante élevées et à une résistance à l'action de la leptine [57] dans laquelle les glucocorticoïdes pourraient être impliqués [56, 58]. Au vu de l'ensemble de ces résultats, la production de puissants agonistes de la leptine ou d'antagonistes du neuropeptide Y pourrait constituer des

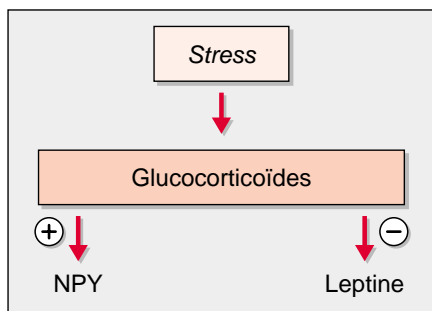


Figure 3. **Les glucocorticoïdes favorisent les effets du NPY et limitent ceux de la leptine.** Ils jouent un rôle modulateur clé dans le système de boucle reliant le système nerveux central et la périphérie. Ce schéma suggère que le stress est de nature à favoriser la surcharge pondérale [47, 58].

approches thérapeutiques intéressantes dans le traitement de l'obésité et de la résistance à la leptine, bien que d'autres approches complémentaires s'adressant à d'autres cibles pourraient s'avérer nécessaires ■

Remerciements

Nous remercions Bernard Jeanrenaud pour son aide précieuse lors de la rédaction de cet article. Ce travail a bénéficié du soutien financier du Fonds National de la Recherche Suisse (Berne, Suisse) et de Novartis (Bâle, Suisse).

RÉFÉRENCES

- Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y : a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature* 1982; 296: 659-60.
- Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 1984; 115: 427-9.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse *obese* gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the *obese* gene product on body weight regulation in *ob/ob* mice. *Science* 1995; 269: 540-3.
- Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the *obese* gene. *Science* 1995; 269: 543-6.
- Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-9.
- Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield A, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98: 1101-6.
- Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997; 138: 4489-92.
- Thornton JE, Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin mRNA by leptin in *ob/ob* mice. *Endocrinology* 1997; 138: 5063-6.
- Goldstone AP, Mercer JG, Gunn I, Moar KM, Edwards CMB, Rossi M, et al. Leptin interacts with glucagon-like peptide-1 neurons to reduce food intake and body weight in rodents. *FEBS Lett* 1997; 415: 134-8.
- Sahu A. Evidence suggesting that galanin (GAL), melanin-concentrating hormone (MCH), neurotensin (NT), proopiomelanocortin (POMC) and neuropeptide Y (NPY) are targets of leptin signaling in the hypothalamus. *Endocrinology* 1998; 139: 795-8.
- Wettstein JG, Earley B, Junien JL. Central nervous system pharmacology of neuropeptide Y. *Pharmacol Ther* 1995; 65: 397-414.
- Parker SL, Kalra SP, Crowley WR. Neuropeptide Y modulates the binding of a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog to anterior pituitary GnRH receptor sites. *Endocrinology* 1991; 128: 2309-16.
- White JD. Neuropeptide Y: a central regulator of energy homeostasis. *Reg Peptides* 1993; 49: 93-107.
- Weinberg DH, Sirinathsinghi DJ, Tan CP, Shiao L, Morin N, Rigby MR, et al. Cloning and expression of a novel neuropeptide Y receptor. *J Biol Chem* 1996; 271: 16435-8.
- Gerald C, Walker MW, Criscione L, Gustafson EL, Batzl-Hartmann C, Smith KE, et al. A receptor subtype involved in neuropeptide-Y-induced food intake. *Nature* 1996; 382: 168-71.
- Hu Y, Bloomquist BT, Cornfield LJ, DeCarr LB, Flores-Riveros JR, Friedman L, et al. Identification of a novel hypothalamic neuropeptide Y receptor associated with feeding behavior. *J Biol Chem* 1996; 271: 26315-9.
- Schauffhauser AO, Stricker-Krongrad A, Brunner L, Cumin F, Gerald C, Whitebread S, Criscione L, Hofbauer KG. Inhibition of food intake by neuropeptide Y5 receptor antisense oligodeoxynucleotides. *Diabetes* 1997; 46: 1792-8.
- Stanley BG, Kyrkouli SE, Lampert S, Leibowitz SF. Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides* 1986; 7: 1189-92.
- Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology* 1993; 133: 1753-8.
- Moltz JH, McDonald JK. Neuropeptide Y : direct and indirect action on insulin secretion in the rat. *Peptides* 1985; 6: 1155-9.
- Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Cusin I, Zarkewska KE, Halban PA, Gaillard RC, Jeanrenaud B. Chronic central neuropeptide Y infusion in normal rats: status of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and vagal mediation of hyperinsulinemia. *Diabetologia* 1997; 40: 1269-77.
- Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Grouzmann E, Jeanrenaud B. Acute intracerebroventricular administration of neuropeptide Y stimulates corticosterone output and feeding but not insulin output in normal rats. *Neuroendocrinology* 1996; 63: 318-26.
- Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Intracerebroventricular administration of neuropeptide Y to normal rats has divergent effects on glucose utilization by adipose tissue and skeletal muscle. *Diabetes* 1994; 43: 764-9.
- Sainsbury A, Cusin I, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Intracerebroventricular administration of neuropeptide Y to normal rats increases *obese* gene expression in white adipose tissue. *Diabetologia* 1996; 39: 353-6.
- Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J. Transient increase in *obese* gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995; 377: 527-9.
- Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The *ob* gene and insulin. A relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995; 44: 1467-70.
- De Vos P, Saladin R, Auwerx J, Staels B. Induction of *ob* gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J Biol Chem* 1995; 270: 15958-61.
- Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidulisein N, Denton DA, Friedman JM. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 8878-83.
- Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in *db/db* mice. *Cell* 1996; 84: 491-5.
- Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in *diabetic* mice. *Nature* 1996; 379: 632-5.
- Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM, Darnell JE Jr, Stoffel M, Friedman JM. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and *ob/ob* mice but not *db/db* mice. *Nature Genetics* 1996; 14: 95-7.
- Baumann H, Morella KK, White DW, Dembski M, Bailon PS, Kim H, Lai CF, Tartaglia LA. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8374-8.
- Bjorbaek C, Uotani S, Da Silva B, Flier JS. Divergent signaling capabilities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 32686-95.
- Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgert SG, Craft L, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the *obese* gene product. *Nature* 1995; 377: 530-2.
- Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield A, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98: 1101-6.
- Cusin I, Rohner-Jeanrenaud F, Stricker-Krongrad A, Jeanrenaud B. The weight-reducing effect of an intracerebroventricular bolus injection of leptin in genetically obese *fa/fa* rats: reduced sensitivity compared with lean animals. *Diabetes* 1996; 45: 1446-50.

RÉFÉRENCES

38. Cusin I, Zakrzewska KE, Boss O, Muzzin P, Giacobino JP, Ricquier D, Jeanrenaud B, Rohner-Jeanrenaud F. Chronic central leptin infusion enhances insulin-stimulated glucose metabolism and favors the expression of uncoupling proteins. *Diabetes* 1998 (sous presse).
39. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997; 389: 374-7.
40. Bouillaud F, Weissenbach J, Ricquier D. Complete cDNA-derived amino acid sequence of rat brown fat uncoupling protein. *J Biol Chem* 1986; 261: 1487-90.
41. Fleury C, Neverova M, Collins S, Raimbault S, Champigny O, Levi-Meyrueis C, et al. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 1997; 15: 269-72.
42. Boss O, Samec S, Paoloni-Giacobino A, Rossier C, Dulloo A, Seydoux J, Muzzin P, Giacobino JP. Uncoupling protein-3: a novel member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Lett* 1997; 408: 39-42.
43. Dryden S, Frankish H, Wang Q, Williams G. Neuropeptide Y and energy balance: one way ahead for the treatment of obesity? *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 293-308.
44. Bchini-Hoof van Huijsduijnen O, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Hypothalamic neuropeptide Y messenger ribonucleic acid levels in pre-obese and genetically obese (*fa/fa*) rats; potential regulation thereof by corticotropin-releasing factor. *J Neuroendocrinol* 1993; 5: 381-6.
45. Williams G, Shellard L, Lewis DE, McKibbin PE, McCarthy HD, Koeslag DG, Russel JC. Hypothalamic neuropeptide-Y disturbances in the obese (*cp/cp*) JCR: LA-corpulent rat. *Peptides* 1992; 13: 537-40.
46. Jeanrenaud B, Halimi S, Van de Werve G. Neuro-endocrine disorders seen as triggers of the triad: obesity-insulin resistance-abnormal glucose intolerance. *Diabetes/Metab Rev* 1985; 1: 261-91.
47. Guillaume-Gentil C, Rohner-Jeanrenaud F, Abramo F, Bestetti GE, Rossi GL, Jeanrenaud B. Abnormal regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the genetically obese *fa/fa* rat. *Endocrinology* 1990; 126: 1873-9.
48. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and *ob* RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995; 1: 1155-60.
49. Murakami T, Shima K. Cloning of rat *obese* cDNA and its expression in obese rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 209: 944-52.
50. Phillips MS, Liu Q, Hammond HA, Dugan V, Hey PJ, Caskey CT, Hess JF. Leptin receptor missense mutation in the *fatty* Zucker rat. *Nat Genet* 1996; 13: 18-9.
51. Chua SC Jr, White DW, Wu-Peng S, Liu SM, Okada N, Kershaw EE, et al. Phenotype of *fatty* due to Gln269Pro mutation in the leptin receptor (*Lepr*). *Diabetes* 1996; 45: 1141-3.
52. Wu-Peng XS, Chua SC Jr, Okada N, Liu SM, Nicolson M, Leibel RL. Phenotype of the obese Koletsky (*f*) rat due to Tyr763Stop mutation in the extracellular domain of the leptin receptor (*Lepr*). Evidence for deficient plasma-to-CSF transport of leptin in both the Zucker and Koletsky rat. *Diabetes* 1997; 46: 513-8.
53. King BM, Smith RL. Hypothalamic obesity after hypophysectomy or adrenalectomy: dependence on corticosterone. *Am J Physiol* 1985; 249: R522-6.
54. Freedman MR, Horwitz BA, Stern JS. Effects of adrenalectomy and glucocorticoid replacement on development of obesity. *Am J Physiol* 1986; 250: R595-607.
55. Sainsbury A, Cusin I, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Adrenalectomy prevents the obesity syndrome produced by chronic central neuropeptide Y infusion in normal rats. *Diabetes* 1997; 46: 209-14.
56. Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin. Toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes* 1997; 46: 717-9.
57. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
58. Ur E, Grossman A, Després JP. Obesity results as a consequence of glucocorticoid induced leptin resistance. *Horm Metab Res* 1996; 28: 744-7.

Summary

Loop system between neuropeptide Y and leptin: alteration in rodent obesity syndromes

The concept of interrelationships between the central nervous system and the periphery aimed at maintaining normal body weight homeostasis has been recently strengthened by two discoveries: a hypothalamic neuropeptide, neuropeptide Y (NPY), synthesized in the arcuate nucleus of the hypothalamus, the axons of which project to the paraventricular nucleus, and a peripheral hormone, leptin, synthesized by the adipose tissue. Neuropeptide Y and leptin are major actors in the loop system linking the brain and the periphery to regulate body weight in the rat, as NPY is a potent stimulator of food intake and leptin an inhibitor of food intake. The data presented here will soon be expanded, when the hormone-metabolic effects of other hypothalamic peptides involved in

the regulation of food intake and potential targets of leptin such as galanin, MCH (melanin-concentrating hormone), CRH (corticotropin-releasing hormone), GLP-1 (glucagon-like peptide-1) and α -MSH (α -melanocyte-stimulating hormone) are identified. When NPY levels increase in the hypothalamus of normal rats, they stimulate feeding; they produce hormone-metabolic changes channeling nutrients preferentially toward lipogenesis and storage in adipose tissue and away from their utilization by the muscular mass; and, finally, they promote the secretion of leptin. Elevated plasma leptin levels exert a negative feedback on the hypothalamus, reducing neuropeptide Y levels by acting on the long form hypothalamic leptin receptors. This loop system is well-

functioning in the normal rat, but is altered in (genetically) obese rodents in which hypothalamic neuropeptide Y levels are increased. Rodent obesity syndromes are characterized by hyperphagia, hormonal alterations, increased lipogenesis in adipose tissue and fat accretion, as well as by a state of insulin-resistance. They are also characterized by high leptin levels which cannot exert a negative feedback on the hypothalamus due to structural alteration of hypothalamic leptin receptors, such that hypothalamic NPY levels remain continuously elevated. Glucocorticoids play a modulatory role within this loop system linking the brain and the periphery, favoring neuropeptide Y effects and limiting those of leptin, thereby suggesting that stressful situations could contribute to overweight.