

Orexiner – nya hypotalamiska peptider som stimulerar aptit

En familj av hypotalamus-specifika neuropeptider, orexiner, som stimulerar aptit (grekiska orexis = aptit) har nyligen upptäckts. Peptiderna produceras uteslutande i nervceller i laterala hypotalamus, ett område sedan länge känt för att kontrollera födointag.

Orexin A och orexin B uppstår genom proteolytisk klyvning av prekursorerna prepro-orexin. Peptiderna binder till specifika G-protein-kopplade receptorer (OX-1R och OX-2R) och ökar födointag efter intraventrikulär injektion. Upptäckten av orexinerna utgör ytterligare en viktig pusselbit i vår förståelse kring hjärnans reglering av födointag.

Hypotalamisk kontroll av födointag

Kroppsvikten styrs från hjärnan via hypotalamiska neuron, som reglerar aptit och mättnad. Redan på 1940-talet kunde man visa att skador i ventromediala hypotalamus resulterar i hyperfagi (ökat födointag) med obesitas som följd.

På 1950-talet visades att bilaterala lesioner i laterala hypotalamus leder till att djuren slutar äta och dör. Omvänt gäller att elektrisk stimulering av laterala hypotalamus inducerar födointag medan stimulering av ventromediala hypotalamus hämmar födointag. Dessa resultat har lett fram till en förenklad bild där huvudsakligen två centra i hypotalamus kontrollerar födointagsbeteende: laterala hypotalamus, som innehåller ett aptitcenter och ventromediala hypotalamus, som innehåller ett mättnadscenter.

Vår kunskap om de olika signalsub-

stanser, receptorer och cellsystem som deltar i regleringen av födointag har ökat explosionsartat under de senaste åren, och idag är bilden mycket mer komplicerad. Många nya signalsubstanser som påverkar födointag har identifierats, och det står klart att nervceller i hypotalamus mottar information om kroppens näringstatus via olika signalsubstanser, samt att interaktioner mellan många hypotalamiska cellsystem och nyupptäckta signalsubstanser samspelar i regleringen av födointag.

Samspel mellan neurala nätverk styr födointaget

Man bör idag se på hypotalamus som en integrativ enhet där samspelet mellan olika neurala nätverk styr födointaget snarare än som en del av hjärnan som innehåller avgränsade aptit- och mättnadsreglerande centra.

Under de senaste åren har intresset fokuserats kring ett nyligen karakteriserat hormon, som givits namnet leptin (grekiska leptos = smal) [1]. Det insöndras huvudsakligen från fettceller och signalerar till hjärnan att minska födointaget [2]. Receptorer för leptin [1] finns i både ventromediala och laterala hypotalamus [3]. Avsaknad av såväl leptin som receptorer för leptin hos genetiskt defekta möss leder till massiv obesitas.

Enligt den senast presenterade bilden förmodas leptin primärt verka via leptinreceptorer i den hypotalamiska arkuatuskärnan (lokaliserad i ventromediala hypotalamus), som tidigare visats ha en stor betydelse för kroppsviktsreglering [4].

Leder till ett minskat födointag

Leptin hämmar sekretionen av neuropeptid Y (NPY), en födointagsstimulerande peptid, samt stimulerar frisättningen av α -melanocyststimulerande hormon (α -MSH), som är en melanokortin MC4-receptoragonist och hämmar födointag. Samtidigt hämmar leptin sekretionen av ett annat hormon, agouti-relaterad peptid (AGRP), en MC4-receptorantagonist.

Sammantaget leder hämningen av NPY- och AGRP-sekretionen samt sti-

mulationen av α -MSH-sekretionen till ett minskat födointag. Ytterligare peptider som utgör intressanta angreppspunkter för leptin är corticotropin-releasing hormone (CRH), cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART), glukagon-lik peptid-1 (GLP-1), galanin, opioida peptider, melanin-concentrating hormone (MCH) och bombesin.

Överviktiga i USA en enorm marknad

I stort sett samtliga stora internationella läkemedelsföretag söker nu finna farmakologiska substanser som påverkar (minskar) födointag. Man föreställer sig att en enorm marknad väntar i USA där nu mer än en tredjedel av befolkningen klassificeras som överviktig.

Orexiner – nya peptider som stimulerar aptiten

Två oberoende forskargrupper har under året identifierat en ny neuropeptidfamilj, som bara produceras i nervceller i hypotalamus [5, 6].

Den ena forskargruppen, ledd av Gregor Sutcliffe, Scripps Research Institute, La Jolla, Kalifornien, har under de senaste åren försökt identifiera gener som har ett regionspecifikt uttryck. Genom denna metod har gruppen klonat en gen som uteslutande påträffas i hypotalamus [7]. Genen kodar för två peptider som givits namnet hypokretin eftersom peptiderna påträffas i hypotalamus och har strukturell likhet med peptider i inkretinfamiljen.

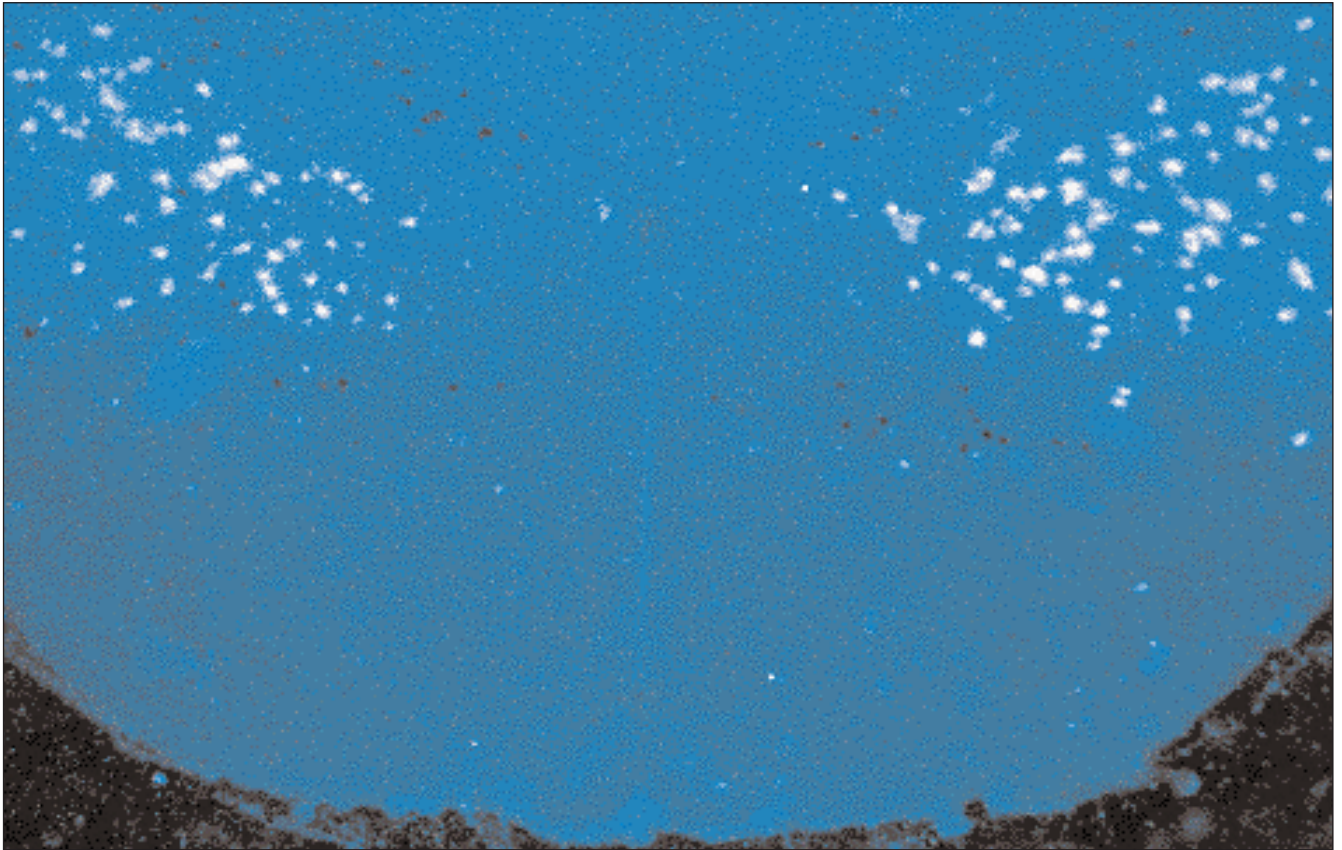
Immunhistokemiska studier visar att hypokretinpeptiderna produceras i nervceller i laterala hypotalamus [7]. Funktionellt har man visat att hypokretinerna åstadkommer en neuroexcitatorisk aktivitet hos odlade hypotalamiska neuron [7].

En månad efter det att Sutcliffe och medarbetare hade publicerat upptäckten av hypokretin-1 och hypokretin-2, publicerade den andra forskargruppen under ledning av Masashi Yanagisawa vid University of Texas Southwestern Medical Center i Dallas, ett arbete som beskrev upptäckten av peptider med identisk struktur [8]. Dessa peptider

Författare

BJÖRN MEISTER
docent, leg läk

MARIE-LOUISE HÅKANSSON
doktorand, läkare; båda vid institutionen för neurovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm.



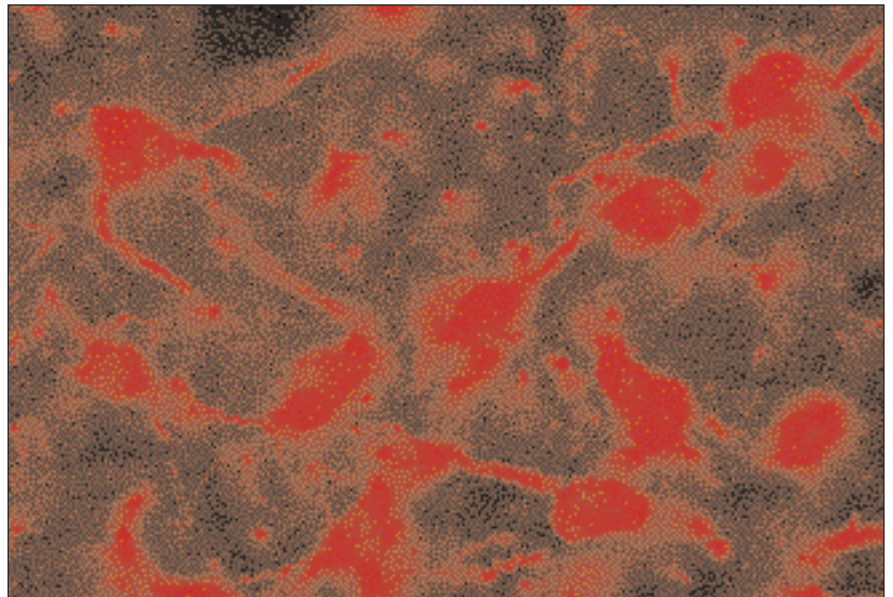
Figur 1. Orexin mRNA producerande nervceller (ljusa) i laterala hypothalamus hos mus visualiserade med hjälp av in situ-hybridisering. Orexiner är nya hypothalamus-specifika peptider som stimulerar aptit. Foto: Björn Meister. (Vi tackar Christian Broberger, vars vävnadssnitt med orexin mRNA använts till bilden).

identifierades med en relativt nytt tillvägagångssätt, så kallad omvänd farmakologi. Traditionellt isoleras och karakteriseras hormoner varpå man försöker finna hormonets funktion genom att karakterisera hormonets receptor.

I detta fall hade man identifierat receptorn, men inte liganden, dvs receptorn var en så kallad orphan receptor (= receptor utan känd ligand eller funktion). Med receptorns hjälp kunde man identifiera liganden och när man senare kunde lokalisera de peptidproducerande cellerna till laterala hypothalamus (Figur 1 och 2), som sedan länge är känt som ett viktigt aptitreglerande område i hjärnan, började man ana att peptiderna kunde vara inblandade i regleringen av födointag. Man gav peptiderna namnet orexiner (från grekiska orexis = aptit) eftersom man kunde visa att peptiderna hade en potent aptitstimulerande effekt [8].

Förvirrande terminologi

Den i stort sett samtidiga upptäckten av hypokretiner och orexiner har lett till en förvirrande terminologi. Skall man kalla peptiderna för hypokretiner eller



Figur 2. Orexin-innehållande nervceller i laterala hypothalamus visualiserade med hjälp av immunhistokemi. Foto: Björn Meister.

orexiner? Som kompromiss har man föreslagit namnet hyporexiner [9].

Orexin A består av 33 aminosyror och har två disulfidbryggor (Figur 3). Orexin B, som består av 28 aminosyror är till 46 procent identisk med orexin A (Figur 3). Orexin A och orexin B uppkommer via proteolytisk klyvning av prekursorpro-orexin.

Orexinerna verkar via två olika G-protein-kopplade orexinreceptorer (OX-1R och OX-2R). Både OX-1R och OX-2R finns uteslutande i nervsystemet, men deras exakta distribution är ännu inte klarlagd.

De orexinproducerande nervcellerna i laterala hypothalamus (Figur 1 och 2) har utlöpare som terminerar i hjärnbark, hippocampus, hjärnstam och ryggmärg.

När orexin A injicerades intraventriculärt ökade födointaget redan efter en timme. Efter två timmar var ökningen sex- och tiofaldig när tre respektive trettio nanomol gavs. Effekten varade i fyra timmar. Injektion av orexin B resultera-

Orexin A (human)

Glu-Pro-Leu-Pro-Asp-Cys-Cys-Arg-Gln-Lys-Thr-Cys-Ser-Cys-Arg-Leu-Tyr-Glu-Leu-Leu-His-Gly-Ala-Gly-Asn-His-Ala-Ala-Gly-Ile-Leu-Thr-Leu-NH₂

Orexin B (human)

Arg-Ser-Gly-Pro-Pro-Gly-Leu-Gln-Gly-Arg-Leu-Gln-Arg-Leu-Leu-Gln-Ala-Ser-Gly-Asn-His-Ala-Ala-Gly-Ile-Leu-Thr-Met-N

Figur 3. Aminosyresekvenser för orexin A och orexin B. Orexin A består av 33 aminosyror och har två disulfidbryggor. Orexin B, som består av 28 aminosyror är till 46 procent identisk med orexin A. Orexin A och orexin B uppkommer via proteolytisk klyvning av prekursorerna prepro-orexin.

de i en liknande ökning av födointaget men hade inte samma långvariga effekt.

Svält inducerade en 2,4-faldig ökning av prepro-orexin mRNA i laterala hypotalamus, vilket antyder att cellerna i laterala hypotalamus signalerar till individen att den är hungrig genom att producera mer orexin. Ökade halter av orexin leder till ökad aptit.

Med kalciumflödesmätningar och patch-clamp teknik har man nyligen visat att orexin ökar de intracellulära nivåerna av kalcium via G-protein-inducerat kalciuminflöde genom kanaler i plasmamembranet [10]. Denna förändring leder till ökad frisättning av GABA (en inhibitorisk neurotransmittor) och glutamat (en excitorisk transmittor), vilket i sin tur påverkar hypotalamiska och extrahypotalamiska neurala nätverk.

Yanagisawa har redan etablerat ett samarbete med forskare inom läkemedelsindustrin för att ta fram orexinantagonister som skall minska aptiten och därmed födointaget. Det finns också ett intresse av att ta fram orexinagonister som kan stimulera aptiten hos vissa patientgrupper, exempelvis cancerpatienter med nedsatt aptit och patienter med anorexia nervosa.

Upptäckten av de viktiga aptitregulatorerna orexiner utgör en milstolpe i forskningen kring födointagsreglering. Fynden kommer att ytterligare klargöra vilka neurala nätverk och mekanismer som ligger till grund för hur hjärnan styr födointaget.

Referenser

1. 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.
2. Meister B, Arvidsson U. Hormonet leptin minskar kroppsvikten – muterad gen gör mus fet. *Läkartidningen* 1996; 93: 247-51.

3. Håkansson ML, Brown H, Ghilardi N, Skoda R, Meister B. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci* 1998; 18: 559-72.
4. Meister B (1991). Monosodium glutamate (MSG) lesions. In: PM Conn (ed). *Methods in neurosciences*, Vol 7. Transplantation, lesions and surgical techniques. Orlando: Academic Press, chapter 6, pp 70-89.
5. Wolf G. Orexins: a newly discovered family of hypothalamic regulators of food intake. *Nutr Rev* 1998; 56: 172-3.
6. Schwartz MW. Orexins and appetite: the big picture of energy homeostasis gets a little bigger. *Nat Med* 1998; 4: 385-6.
7. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 322-7.
8. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-85.
9. Nisoli E, Carruba MO, Valerio A, Borsani G. Hypocretins or hyporexins? *Nat Med* 1998; 4: 645.
10. Van den Pol AN, Gao XB, Obrietan K, Kilduff TS, Belousov AB. Presynaptic and postsynaptic actions and modulation of neuroendocrine neurons by a new hypothalamic peptide, hypocretin/orexin. *J Neurosci* 1998; 18: 7962-71.

Summary

Orexins are novel hypothalamic peptides that stimulate appetite

Björn Meister, Marie-Louise Håkansson

Läkartidningen 1998; 95: 5885-7

A family of novel hypothalamus-specific peptides called orexins have recently been discovered and characterized. The orexins stimulate appetite (the greek word orexis means appetite) when given intraventricularly to rats. Their genes are expressed bilaterally in the lateral hypothalamus, a region previously known to regulate food intake. The two peptides, orexin A (33 amino acids) and orexin B (28 amino acids), are derived from a common prepro-orexin precursor. The peptides bind to specific G-protein-coupled orexin receptors termed OX-1R and OX-2R. The identification of the orexins will increase our understanding on how the brain regulates food intake.

Correspondence: Björn Meister, MD, PhD, Dept of Neuroscience, Karolinska Institute, SE-177 77, Stockholm, Sweden.

KVINNORNA OCH MÄNNEN BAKOM SYNDROMEN II

Ännu en syndrombok!

• Boken "Mannen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under perioden 1990–1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

• Denna bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männen bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

Insändes till *Läkartidningen*,
Box 5603, 114 86 Stockholm.

Telefax 08-20 76 19