

**Christian Broberger**, MD PhD, Yale University, School of Medicine, Department of Neurobiology, New Haven, USA  
([Christian.Broberger@yale.edu](mailto:Christian.Broberger@yale.edu))

**Tomas Hökfelt**, professor; båda vid institutionen för neurovetenskap, Retziuslaboratoriet, Karolinska institutet, Stockholm

## Peptider öppnar för nya behandlingar av övervikt och aptitlöshet

|| Vårt metabola tillstånd avspeglar balansen mellan tillförsel och förbränning av bränsle. Kroppen har en remarkabel förmåga att upprätthålla denna jämvikt, men i de fall när regleringen satts ur spel blir konsekvenserna för hälsa och välbefinnande allvarliga. Det vanligaste exemplet är förstås när tillförseln överstiger konsumtionen, och patienten går från normal- till övervikt till fetma [1]. En amerikansk forskargrupp visade 1999 att hälften av alla vuxna i USA beräknas vara medicinskt överviktiga [2]. Samma studie fastslog även sambandet mellan fetma och sjukdomar som klassas inom det metabola syndromet; typ 2-diabetes, högt blodtryck och hyperkolesterolemi [3]. Därutöver förekommer en rad åkommor inom snart sagt varje medicinsk specialitet där överviktiga patienter är överrepresenterade; vitt skilda tillstånd som gallstenssjukdom, sömnapné syndrom, tinea cruris och artros. Must och medarbetare drog slutsatsen att »... *the prevalence of obesity-related comorbidities emphasizes the need for concerted efforts to prevent and treat obesity rather than just its associated comorbidities*«.

WHO beräknade förra året att en femtedel av befolkningen i högindustrialiserade länder har ett kroppsmasseindex (BMI) motsvarande fetma, det vill säga överstigande 30 kg/m<sup>2</sup> (World Health Organization Nutrition Data Banks: [www.who.int/nut/db\\_bm.htm](http://www.who.int/nut/db_bm.htm)). Beräknad för hela världen var den andelen 8,2 procent och översteg därmed andelen undernärda (BMI ≤ 17 kg/m<sup>2</sup>) som uppgick till 5,8 procent. Övervikt har sedan länge övergått från att vara en angelägenhet för västvärlden till att bli ett globalt problem; i utvecklingsländerna ses dessutom en oroväckande trend där den paradoxala kombinationen av fetma och undernäring blir allt vanligare.

En stor grupp patienter inom slutenvården, kanske minst lika vanligt förekommande som de överviktiga, befinner sig på andra sidan av energibalansspektrat där hälsan hotas av en inadekvat tillgång på näringsämnen. Orsakerna kan vara flera, såsom en ätstörning a priori, som vid anorexia nervosa, en läkemedelsbiverkan eller en delmanifestation i maligna och inflammatoriska tillstånd. Den deletära påverkan av undernäring på läkningsprocesser och fortplantning är välkänd.

Hälsoeffekterna av viktavvikelser värderas högt, och läkaren informerar sig om denna parameter omedelbart vid den första anblicken av patienten. Därmed erhålls en grov (om än inte alltid medveten) uppfattning om patientens metabola tillstånd som ofta inverkar menligt på den medicinska handlägg-

### SAMMANFATTAT

Ett brett spektrum av sjukdomar, liksom tillstånd med nedsatt läknings- och tillfriskningsförmåga, kan relateras till över- eller undervikt. Patienter i energibalansens utmarker ses allt oftare inom vården. Ett adekvat omhändertagande av dessa patienter kräver en förståelse av de mekanismer som styr vårt födointag.

Under senare år har ett stort steg tagits i denna riktning i och med att flera faktorer som förmedlar hunger- och mättnadssignaler till hjärnan har identifierats, såväl hormonella signaler från energidepåerna som neuronala signaler från matsmältningsapparaten. Dessa förmedlas till specifika kärnor i hypotalamus respektive hjärnstam. Neuronen i dessa kärnor aktiverar i sin tur intrikata system av nervbanor som sträcker sig från hjärnans mest rostrala regioner ända ner till det autonoma nervsystemets effektorneuron i ryggmärgen.

Flera nyligen karakteriserade neuropeptider som återfinns i dessa nätverk har visat sig utöva kraftfulla aptit- och mättnadsstimulerande effekter.

Dessa peptider, och de mekanismer de verkar genom, öppnar dörren till nya terapeutiska strategier i behandlingen av övervikt och aptitlöshet.

ningen. Likväl är den effektiva behandling som kan erbjudas den överviktiga patienten idag begränsad. För den underviktiga är den terapeutiska arsenalen än skralare.

### Forskning har gett framsteg

För ett halvt sekel sedan utgavs en bok om överviktsbehandling där de metoder som då stod till buds diskuterades, från amfetamin och diuretika till fettmassage och turkiska bad [8]. Många av dessa metoder skiljer sig inte väsentligt från de kurer som idag lanseras i pressens söndagsbilagor. Först på senare år har nya, farmakologiska alternativ ställts till förfogande i och med registrerandet av orlistat, som påverkar fettupp-

taget i tarmen, och sibutramin, en kombinerad serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare med centrala effekter. Ett annat läkemedel, dexfenfluramin, även det en serotoninåterupptagshämmare, har tidigare föreskrivits i USA men drogs in på grund av allvarliga hjärtklaffsbiverkningar.

Detta, liksom exemplet med amfetamin och dess beroendeframkallande egenskaper, understryker att problemet inte består i att finna substanser som påverkar aptiten, utan att uppnå en precision i effekten med minimerade biverkningar. Preparat som prövats mot aptitlöshet, till exempel gestagener och kannabinoider, har likaledes funnits vara behäftade med biverkningar som begränsat deras användbarhet, och på indikationen anorexi/aptitlöshet finns idag inga läkemedel registrerade i Sverige.

Även för att optimera effekten av livsstilsförändringar är grundforskning nödvändig; för närvarande pågår en intensiv debatt om huruvida de kostråd som givits på bred front under de senaste trettio åren verkligen är av nytta för folkhälsan [12].

Under de senaste åren har dock en rad framsteg gjorts i forskningen om de molekyler och mekanismer som reglerar vårt ätbeteende. Flera orsaker förklarar denna snabba utveckling. De stora folkhälsokonsekvenserna (och därmed de potentiella ekonomiska vinsterna) av övervikt har tilldragit sig läkemedelsindustrins intresse, framför allt efter det att upptäckten av leptin (se nedan) väckte förhoppningen om nya behandlingsmöjligheter. De system som reglerar mättnad och aptit är också lätta att monitorera och manipulera experimentellt. Råttan har här visat sig vara ett mycket lämpligt modell-djur genom att den delar en avgörande egenskap med människan; den organiserar sitt födointag i måltider (till skillnad från exempelvis kors betande). Måltiden utgör därigenom födointagets funktionella enhet [13]. Slutligen erbjuder fältet för neuroforskaren en stor utmaning genom kopplingen mellan ett stort folkhälsoproblem och basala systemneurovetenskapliga frågeställningar.

Forskning pågår nu i båda ändar av den metabola ekvationen; man letar både efter faktorer som påverkar hunger och mättnad och efter medel att påverka förbränningen. Vi kommer här framför allt att diskutera vad som idag är känt om den centrala regleringen av ätbeteende, men även beröra de direkta kopplingar som blottlagts från dessa system till de som styr energiförbränningen. Vi kommer vidare att koncentrera oss på neuropeptider, som står i centrum för det senaste decenniets utveckling. Det skall dock påpekas att även andra signalsubstanser och metaboliter som glukos och fettsyror har potentiella effekter på födointagsregleringen.

## En början i kliniken

De senaste årens framsteg inom födointagsforskningen är frukten av kombinerade molekylärbiologiska, neuroanatomiska och beteendevetenskapliga ansträngningar. Grunden till denna kunskap utgörs dock av kliniska iakttagelser gjorda för mer än 150 år sedan. Fallbeskrivningar av patienter med hypotalamiska lesioner och fetma återfinns i litteraturen så tidigt som 1840, då Mohr i Würzburg publicerade fallet »E.J.«, en 57-årig kvinna som drabbats av hypofysadenom och en tid därefter plötsligt utvecklat en våldsam aptit och dramatisk viktuppgång. Det var länge en allmän uppfattning, delad av många av tidens namnkunniga vetenskapsmän såsom Harvey Cushing, att den primära patologin vid tillstånd som detta bestod i en hypofysstörning.

Vid 1900-talets början föreslog dock Erdheim att syndromet orsakas av att hypotalamus förstörs i och med att tumören expanderar upp mot synnervskorsningen. Denna hypotes vann ytterligare mark med upptäckten att lokala lesioner i specifika hypotalamusregioner orsakar specifika störningar i

## II Fakta 1

Några viktiga peptider i regleringen av ätbeteende och energibalans, grupperade efter om de stimulerar (»orexigena«) eller hämmar (»anorexigena«) födointag. Perifert frisatta peptidhormoner har markerats med asterisk.

### Orexigena

NPY  
MCH  
orexin/hypokretin  
galanin  
AGRP  
 $\beta$ -endorfin  
ghrelin\*

### Anorexigena

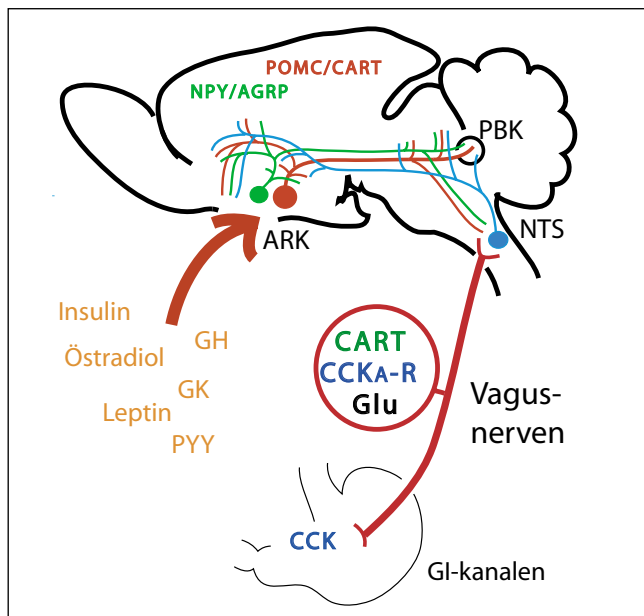
$\alpha$ -MSH (melanokortin)  
CART  
CCK\*  
CRH  
GLP-1  
leptin\*  
insulin\*  
PYY\*

födointagsmönstret hos försöksdjur. Det mest kända av dessa experiment publicerades 1940 [18], där råttor med lesioner i mediobasala hypotalamus kraftigt ökade sitt foderintag och sin kroppsvikt analogt med de sedan tidigare beskrivna adonopatienterna. Det upptäcktes också att bilaterala skador i laterala hypotalamus hade motsatt effekt och resulterade i ett dramatiskt minskat födointag, ofta med dödlig utgång [19]. Baserat på dessa fynd framlades på 1950-talet den så kallade dual center-modellen av Stellar, enligt vilken olika nervcellskärnor i hypotalamus agerar som motor respektive broms för kroppens energitillförsel. De bakomliggande neuronala mekanismerna var dock i det närmaste okända, och hypotalamus betraktades i stort som en isolerad »svart låda«.

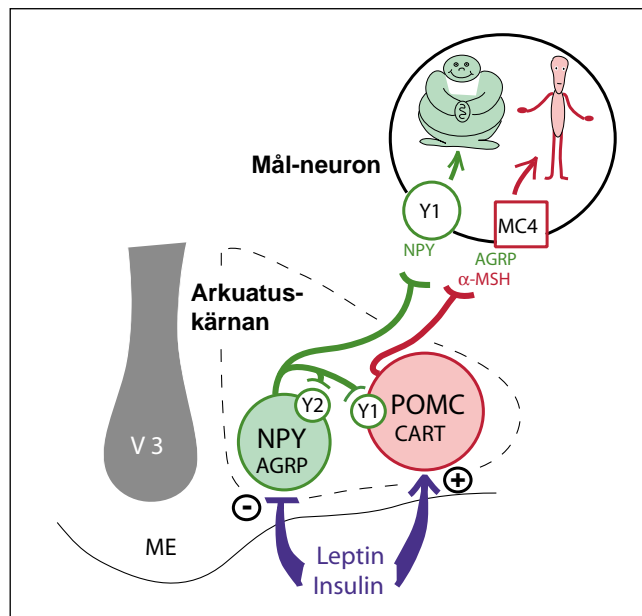
Ett tiotal år senare, i början av 1960-talet, utförde svenska forskare med Nils-Åke Hillarp och hans lärjungar i spetsen pionjärinsatser i att kartlägga viktiga bansystem i hjärnan neurokemiskt, det vill säga att definiera specifika neuronpopulationer på grundval av de signalsubstanser de uttrycker. Sålunda kunde Kjell Fuxe och Annica Dahlström beskriva utbredningen av katekolamin- och serotoninneuron i råttjärnan. Signalsubstanserna visade sig också omfatta inte bara biogena aminer, utan även aminosyror och peptider. Detta kartläggningsarbete utgör grunden till den moderna förståelsen av många av de vanliga neuropsykiatriska sjukdomarna, som visat sig vara kopplade till specifika neurokemiska rubbningar. På samma sätt klarnar nu alltmer det komplexa nätverk av neuronkopplingar som ligger till grund för vår upplevelse av hunger och mättnad.

## Perifera energisignaler till hypotalamus

Insikten om de transmittorer/neuropeptider/hormoner och bansystem (Fakta 1, Figur 1 och 2) som reglerar födointagsbeteende har ökat närmast explosionsartat under senare år (Fakta 1). Upptäckten av hormonet leptin 1994 av Jeffrey Friedman och medarbetare [24, 25] utgör härvid en milstolpe. Leptin insöndras från fettväven och verkar på neuron i hypotalamus så att djuret slutar äta. Kronisk behandling med detta hormon leder till slut till en svältöd. Leptin verkar som en länk i ett feedback-system, där hjärnans födointagscentra informeras när kroppens energiförråd börjar sina. Dessa effekter väckte förhoppningar om leptin som ett »avmagringshormon«, och bioteknikföretaget Amgen betalade en rekordsumma för genpatentet. De kliniska prövningarna med leptinbehandling av överviktiga patienter har dock inte infriat förväntningarna. Man har postulerat att överviktiga inte svarar adekvat på leptin, på samma sätt som känsligheten för insulin är nedsatt vid typ 2-diabetes. Begreppet »leptinresistens«, analogt med insulinresistens, har introducerats för att beskri-



**Figur 1.** Schematisk illustration av perifera signaler och centrala system som kontrollerar födointag. Överst ses en rättshjärna i sagittalsnitt. I arkuatuskärnan (ARK) finns NPY (gröna, stimulerar födointag) och POMC (röda, hämmar födointag) cellkroppar som projicerar parallellt till många hjärnområden, bl a parabrachialiskärnan (PBK). Samma områden nås även av projektioner från tractus solitarius-kärnan (blå, NTS) i nedre hjärnstammen. Dessa två områden, ARK och NTS, påverkas i sin tur av, respektive, flera perifera hormoner (röd pil) och vagusnerven. Denna har CCKA-receptorer, som aktiveras av CCK från tarmspelet, och frisätter CART och sannolikt glutamat från sina centrala afferenter i NTS.



**Figur 2.** Bilden visar två hypothalamiska signalvägar som beskrivs i artikeln. Hormonerna insulin och leptin verkar på receptorer i den hypothalamiska arkuatuskärnan, vilket leder till stimulering av celler som uttrycker POMC och CART och en hämning av de celler som uttrycker NPY och AGRP. Frisättning av POMC/CART-peptider (t ex  $\alpha$ -MSH) i olika hjärncentra leder i sin tur till ett minskat ätbeteende och minskad kroppsvikt, medan aktivering av NPY/AGRP-celler har motsatt effekt. Dessa effekter medieras framför allt av MC4- respektive Y1-receptorn. Se texten för vidare information. ME = mediana-eminensen, V3 = tredje ventrikel.

va hur överviktiga patienter trots proportionerliga, det vill säga höga, plasmanivåer av leptin uppenbarligen inte är kapabla att svara adekvat på denna anorexigena signal.

Även med avseende på målorgan och verkningsmekanismer påminner leptin om insulin. Dessa hormoner kan ses som parallella signalvägar, där den ena är en indikator för fettmetabolismen och den andra för kolhydratmetabolismen. Hjärnans receptorer för leptin och insulin återfinns huvudsakligen i den så kallade arkuatuskärnan i mediobasala hypothalamus, en region som delvis ligger utanför blod-hjärn-barriären och alltså kan nås av proteinhormoner från blodbanan (Figur 1 och 2). I detta arrangemang ligger troligen förklaringen till den fetma som utvecklades av de ovan beskrivna ventromedialt läderade djuren, eftersom man hos dessa förstört verkningsstället för insulinets och leptinets mättnadseffekter. I arkuatuskärnan hittar man dessutom receptorer för såväl glukokortikoider, östrogen och progesteron som tillväxthormoner.

Nyligen har ett nytt hormon, ghrelin, identifierats i magsäckslimhinnan. Det stimulerar frisättningen av tillväxthormon och är involverat i den hypothalamiska regleringen av energibalansen [30]. Även ghrelin synes verka via arkuatuskärnan. Denna till synes oansenliga samling nervceller förefaller således agera som inträdesport till hjärnan för de perifera metabola signaler som bär information om kroppens behov och förråd av energi.

I arkuatuskärnan återfinns två cellpopulationer med framträdande roller inom födointagsregleringen, och det är på dessa som de ovan nämnda hormonreceptorerna ses (Figur 2). Den ena av dessa uttrycker neuropeptid Y (NPY), upptäckt av Viktor Mutt och hans medarbetare på Karolinska institutet 1982. Strax därpå kunde amerikanska forskare rapportera att råttor, omgående efter att NPY injicerats i hjärnan, sätter igång en födointagscykel [54-56]. Till dags dato finns ingen

annan signalsubstans beskriven med starkare effekt på aptiten. Den andra gruppen neuron ligger intill NPY-cellerna och uttrycker pro-opiomelanokortin (POMC). POMC är en prekursor-molekyl som spjälkas upp i flera mindre så kallade melanokortinpeptider. I hypofysen, där POMC också uttrycks, är den mest kända slutprodukten adrenokortikotropiskt hormon (ACTH), medan POMC i hjärnan framför allt spjälkas till  $\alpha$ -melanocyt-stimulerande hormon ( $\alpha$ -MSH).

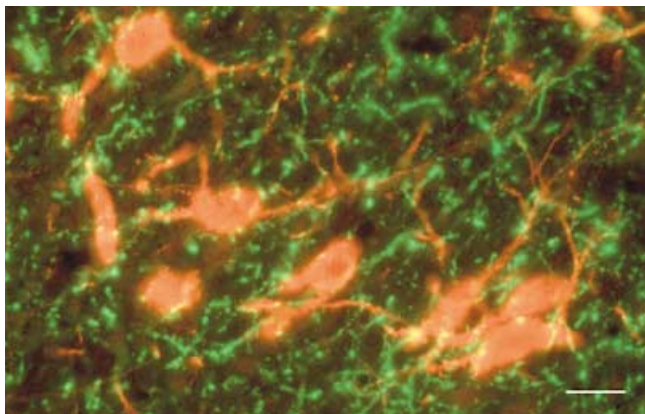
Tvärt emot NPY hämmar melanokortinerna aptiten och minskar på längre sikt kroppsvikten. Båda neuronpopulationerna står under kontroll av leptin och insulin som hämmar impulstrafik och genuttryck i NPY-neuronen och stimulerar POMC-neuronen. Kortisol ger upphov till ökad transkription av både POMC (alltså motsatt dess effekt i hypofysen!) och NPY. Den senare effekten har föreslagits som förklaring till det sötsug som kan uppstå hos patienter under olika former av steroidbehandling, framför allt då NPY förefaller öka aptiten särskilt efter kolhydrater mer än för andra energikällor. Vi har visat att NPY- och POMC-cellerna projicerar till samma områden i hjärnan (Figur 1), och att i kärnor som innerveras av dessa celler ligger NPY- och melanokortininnehållande terminaler i nära anslutning till varandra [60]. Således utgår det från arkuatuskärnan två parallella system som har motsatta effekter på födointagsbeteende, och mycket pekar på att balansen mellan dessa antagonistiska signaler har ett avgörande inflytande på upplevelsen av aptit och mättnad.

Det är av uppenbart farmakologiskt intresse att fastställa vilka receptorer som är ansvariga för dessa effekter. Studier med olika antagonister har visat att den så kallade Y1-receptorn medierar en stor del av NPYs aptitstimulerande effekter, och vi och andra kunde också visa att just Y1-receptorn uttrycks i POMC-neuronens membran. NPY-cellerna själva, däremot, visade sig uttrycka den likaledes inhibitoriska Y2-

**ANNONS**

**ANNONS**





**Figur 3.** Bilden visar laterala hypotalamus efter dubbelfärgning med antikroppar mot orexin (rött) och NPY (grön). NPY-positiva nervterminaler, huvudsakligen härstammande från arkuatuskärnan (se Figur 1), omger stora orexininnehållande nervcellskroppar. Strecket är 25  $\mu$ m långt.

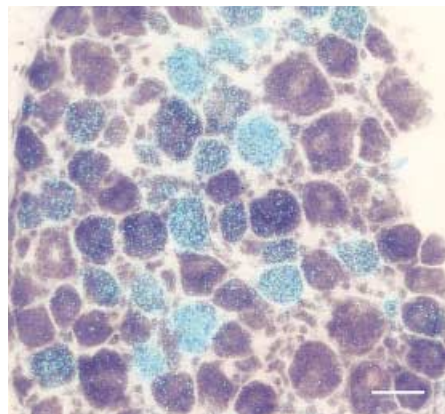
receptorn. Det låg nära till hands att anta att Y2-receptorns roll var att verka som en självhämmande broms som skydd mot överstimulering av NPY, framför allt då det har visats att möss som saknar Y2-genen äter mer än normalt och utvecklar övervikt. En alldeles färsk studie [60 A] visar dock att den huvudsakliga liganden för Y2-receptorn snarast är hormonet peptid YY (PYY), en medlem av samma peptidfamilj som NPY, som frisätts från tarmslemhinnan efter måltid i proportion till dess kaloriska värde. Denna nya studie har ställt en del begrepp på ända eftersom feedback från magtarmslemhinnan klassiskt har ansetts verka på hjärnstam, inte hypotalamus (se nedan).

### Födointag och energiförbränning samordnas

De hungerstimulerande NPY-cellerna har flera vapen i sin arsenal för att undertrycka mättnadssignalen som medieras av melanokortinerna (Figur 2). Dels innerverar NPY-cellerna melanokortincellkropparna i arkuatuskärnan och hämmar dessas aktivitet genom inhibitoriska receptorer, inte bara för NPY, utan även för GABA, gammaaminosmörsyra (som också finns i NPY-cellerna). Dels uttrycks i NPY-cellerna även en annan peptid, agoutigenrelaterad peptid (AGRP) [60a], som verkar som en endogen antagonist på melanokortinreceptorn. Genom att frisätta AGRP tillsammans med NPY från terminalerna kan de hämmande melanokortinerna så hindras från att verka på sina receptorer.

Den immunohistokemiska analysen har avslöjat kopplingar mellan hjärnans olika regioner som förklarar välkända fakta om metabolismens reglering. Ämnesomsättningen står under kontroll av den hypotalamiska peptiden tyrotropinfrisättande hormon (TRH; Nobelpris 1976). När TRH frisätts i hypofysens framlob stimuleras insöndring av tyreoidestimulerande hormon, vilket i sin tur aktiverar sköldkörteln till hormonproduktion. Det visar sig nu att de celler i den hypotalamiska paraventriculärkärnan som producerar TRH både innerveras av NPY-trådar från arkuatuskärnan och uttrycker hämmande receptorer för NPY [76]. Därmed föreligger en direkt länk genom vilken kroppen kan koordinera de insatser som behövs vid energibrist; aktivering av NPY-cellerna i arkuatuskärnan leder dels till ett ökat födointag, dels till en minskad förbränning, genom att NPY hämmar insöndringen av TRH. Melanokortinerna har motsatt effekt och höjer TRH-nivåerna, så att sköldkörteln stimuleras.

Dessa nyligen klarlagda anatomiska förbindelser är intressanta med tanke på att sköldkörtelhormonernas metabola egenskaper utnyttjades för överviktsbehandling för hundra år



**Figur 4.** Bilden visar ganglion nodosum (vagus-gangliet) efter hybridisering med prob komplementär till CART mRNA. Alla celler är kontrastfärgade med toluidinblått, och CART mRNA-positiva celler är märkta med intensivt turkosfärgade silverkorn. Strecket är 30  $\mu$ m långt.

sedan. POMC-cellerna har även visats sända projektioner ända till ryggmärgen, där de innerverar de preganglionära neuronerna i det sympatiska nervsystemet. Genom att öka impulstrafiken i dessa neuron stimuleras energiförbränningen i fett, muskulatur och andra vävnader. Denna koppling tillför ännu en mekanism genom vilken arkuatuskärnan kan reglera kroppsvikten. När arkuatuskärnan nås av svältsignaler kan alltså två olika effektorsystem aktiveras därifrån; dels stimuleras ätbeteendet, dels tystas hormonella och sympatiska signalvägar som stimulerar till energiförbrukning.

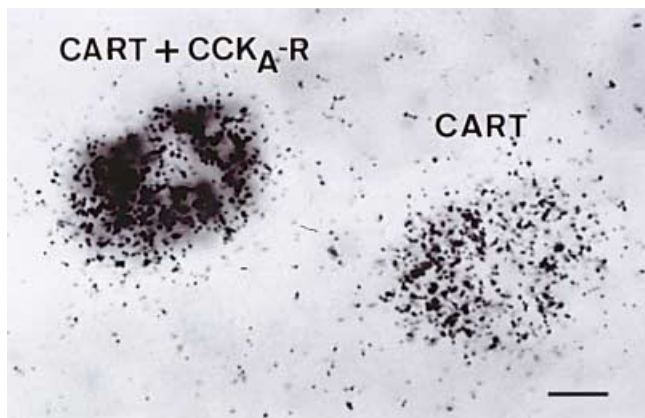
Den anorexi som ses när laterala hypotalamus förstörs har också kunnat förklaras av en serie nya fynd. Bland annat har en projektion från arkuatuskärnan till denna region påvisats. I de celler som utgör mål för NPY- och POMC-innervationen uttrycks två nyligen upptäckta peptider som båda stimulerar födointag: melaninkoncentrerande hormon (MCH) och orexin (även känt som hypokretin) (Figur 3). Laterala hypotalamus ligger således nedströms om den »metabola sensorn« i arkuatuskärnan, ett neuroanatomiskt förhållande som är i samklang med fyndet att djur som gjorts överviktiga genom en medialt placerad hypotalamuslesion upphör att äta om man därefter även förstör laterala hypotalamus [19].

Nyligen presenterades spännande resultat som visar på en viktig roll för orexin/hypokretin i att upprätthålla vakenhet; bland annat har man undersökt hjärnor från narkoleptiska patienter och funnit att dessa saknar förmågan att uttrycka orexin/hypokretin.

### Mättnadssignaler via vagus

Genom de egenskaper som beskrivits ovan kan de hypotalamiskt baserade systemen reglera initieringen av en måltid. Rimligen bör det även finnas system som leder till att en måltid avslutas. För att undersöka detta har Harvey Grill och hans kolleger vid University of Pennsylvania studerat decerebrerade råttor med tvärsnittslesioner genom mesencefalon. Dessa djur har intakt kommunikation mellan hjärnstam och ryggmärg, medan banorna till högre centra (inklusive hypotalamus) är avskurna. I avsaknad av framhjärna kan decerebrerade djur inte initiera födointag, men genom att mata dem med sockerlösning via en intraoral sond kan man likväl studera deras ätbeteende. Råttan kan då reglera sitt intag genom att antingen svälja eller låta det rinna ut från munnen.

Grill har visat att decerebrerade djur har en bibehållen förmåga att organisera sitt födointag i måltider och att avbryta ätandet när magsäcken fyllts ut och dess sträckreceptorer aktiverats [87]. Dock är de oförmögna att öka sitt födointag kompensatoriskt ifall det kaloriska innehållet i maten successivt minskas. Man har tolkat dessa resultat som att hypotalamus väger in metabolt status i födointagsprocessen, medan strukturer i hjärnstammen kontrollerar den enskilda målti-



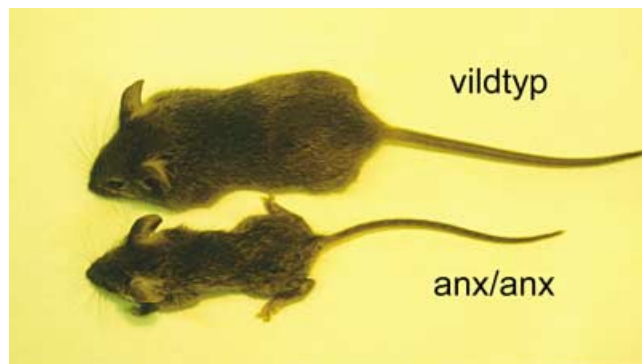
**Figur 5.** Bilden visar ganglion nodosum efter dubbelhybridisering med icke-radioaktiv prob (digoxigenin) komplementär till CCKA-receptor-mRNA (mörk färgning) och radioaktiv prob mot CART-mRNA (silverkorn). Den CCKA-receptor-mRNA-positiva cellen till vänster har CART-mRNA, medan den högra cellen enbart uttrycker CART-mRNA. Strecket är 10  $\mu$ m långt.

dens längd [55]. Denna funktion är beroende av feedback från de myriader av specialiserade kemo- och mekanoreceptorer som sitter inkilade i matsmältningskanalens epitel, från munhåla till distala ileum. Signaler från dessa receptorer förs via kranialnerverna in till neuron i tractus solitarius-kärnan (NTS) i hjärnstammen. Här ingår både positiv feedback från munhålan via kranialnerverna V, VII, IX och X och negativ feedback från tolvfinger- och tunntarmen via huvuddelen av vagusnerven. Denna prominenta nerv är kanske mest känd för sin parasympatiska *effärenta* komponent som reglerar aktiviteten i hjärta, kärl och magtarmkanal. Dessa utgör dock endast en minoritet (5–20 procent) av axonen i vagus. Lejonparten av axonen utgörs i stället av viscerosensoriska afferenta fibrer.

Den sensoriska komponenten är känslig dels för mekanisk påverkan såsom utspänning, dels för kemiska signaler såsom fett. Dessa signaler förefaller direkt kunna påverka de vagala nervändslutna, men de leder även till frisättning av tarmhormonetolecystokinin (CCK) från tarmslemhinnan. CCK (även denna peptid upptäckt av Mutt, i samarbete med Erik Jorpes) fick sitt namn av sin gallbläsekontraherande funktion och stimulerar även till pankreassekretion. 1973 rapporterades att en intraperitoneal CCK-injektion ger upphov till en omedelbar mättnadskänsla och den välbekanta postprandiala tröttheten [97], en effekt som även ses hos människa och visat sig medieras via vagusnerven. Dessa multipla funktioner gör CCK till en koordinator för den postingestiva fysiologin.

I vagusnerven förefaller det vara framför allt CCKA-receptorn som medierar mättnadseffekterna av CCK. Den andra kända receptorn, CCKB-receptorn, är normalt lågt uttryckt i vagusneuronen men kan uppregleras vid skada, då den vanligen kraftigt uttryckta A-receptorn i sin tur regleras ner [104]. Det har länge varit okänt vilken transmittör i vaguscellerna som förmedlar CCK-effekten, även om aminosyran glutamat, nervsystemets huvudsakliga excitoriska transmittör, är en trolig kandidat.

Vi har nyligen funnit att i hälften av alla cellkroppar i råttans sensoriska vagusganglion uttrycks höga nivåer av CART (kokain- och amfetaminreglerat transkript) [106] som kodar för en peptid (Figur 4) med nyligen beskrivna effekter på aptit. Namnet kommer av att CART upptäcktes i ett försök att finna nya gener som uppregleras i hjärnan av olika psykostimulantia. Eftersom amfetamin länge använts (under mer eller mindre lagliga former) som bantningsmedel, undersökte man även om CART kunde påverka födointag, och det visade sig



**Figur 6.** Bilden visar anoreximusen (»anx/anx») med en hittills oidentifierad mutation som leder till ett kraftigt minskat födointag, utmångling och död i fjärde levnadsveckan. Jämför med det normala syskonet från samma kull (»vildtyp»). Histokemiska studier av födointagsreglerande peptider har kastat ljus över mekanismen bakom denna fenotyp. (Professor Martin Schalling har ställt bilden till förfogande.)

att CART-peptider som infunderades i hjärnan minskar ätbeteendet. En roll för endogena CART-peptider befästes med upptäckten att neutraliserande antikroppar riktade mot peptiderna ledde till ökat födointag. Av särskilt intresse är att samtliga de vagala neuron som uttrycker CCKA-receptorn även uttrycker CART [106] (Figur 5). Man kan alltså postulera att vagus aktiveras av CCK efter att magsäck och tolvfingertarm fyllts ut av mat, vilket leder till att de centrala vagala grenarna frisätter CART-peptider i NTS, den kärna i hjärnstammen där vagusneuronen terminerar, och därigenom ger upphov till en mättnadskänsla och att måltiden avslutas.

Den anatomiska lokalen för CART-effekterna har varit osäker eftersom peptiden uttrycks i många olika hjärnregioner inblandade i energimetabolismen, framför allt hypothalamus (där CART uttrycks i samma celler som POMC och MCH). Mättnadseffekten av CART-peptider är dock som starkast just när de infunderas i hjärnstammen, snarare än i framhjärnan, vilket skulle stödja en vagal mekanism. Detta utesluter dock inte en roll för CART även i övriga delar av hjärnan. Snarare är det en lockande möjlighet att samma peptid deltar i flera olika anorexigena processer; utöver mättnadseffekten har CART även tillskrivits roller i tyreoideaaxeln [115], kortisolaxeln [118] och sympatisk nervaktivitet.

### Integrering av hormonella och neuronala signaler

De framsteg som gjorts i att identifiera vilka molekyler och signalvägar som förser hjärnan med kunskap om tillståndet i energidepåer och magtarmkanal öppnar nu möjligheten att förstå hur de hormonella, hypothalamiska signalerna och de neuronala, vagala impulserna integreras för att resultera i ett adekvat ätbeteende. Vår kunskap härom är ännu begränsad. I litteraturen har man ibland postulerat ett specifikt »födointagsinducerande neuron» med varierande lokalisering i hjärnan. En direkt, monosynaptisk koppling från de metabolt sensoriska kärnorna till de motoriska kranialnervskärnor som styr tuggningsmuskulaturen är dock mindre trolig med hänsyn till det komplexa beteende som födointag utgör. Utöver själva tuggandet ingår moment av att söka upp födan, att relatera den till tidigare erfarenheter, att avgöra om det är lämpligt att äta eller om andra aktiviteter pockar mer (till exempel att fly från ett rovdjur), huruvida en fett- eller en kolhydratrik diet är att föredra och så vidare. Detta talar för att en mängd olika neuronala influenser vägs in i födointagsprocessen, ett antagande som kan synas rimligt när man tar i beaktande den anatomiska organisationen av de aptitreglerande nätverken.

Kartlägningsstudier har visat att både neuronpopulatio-

nera i arkuatuskärnan och de vagusreglerade neuronerna i NTS projicerar vitt över hjärnan, men i huvudsakligen identiska mönster, det vill säga att dessa olika informationskanaler konvergerar i ett flertal olika kärnor [60]. Varför detta arrangemang? En möjlighet är att hungersignalen går ut »på remiss«, där olika specialiserade hjärnregioner får säga sitt innan beslutet att äta eller inte äta fattas. Till exempel kan amygdala bidra med emotionella aspekter på maten och den miljö i vilken den intas. Parabrakialkärnan, som utgör relä för flera kranialnerv, kan tillföra information om smak. Via innerveringen av de orexinproducerande cellerna i laterala hypothalamus skulle individens vakenhetsgrad kunna höjas inför den stundande jakten på föda.

Detta resonemang förutsätter dock en rekonvergens av den processade födo-intagssignalen mot de motorkärnor som styr ätbeteendet, och en sådan anatomisk länk återstår att påvisa. Ett klarläggande av hur hjärnan väger samman olika information inför måltiden kommer dock sannolikt att vara av stort värde för en genuin förståelse av de mekanismer som ligger bakom den vanliga, hyperfagiinducerade övervikten.

## Feta möss och smala möss

Mycket av de nya insikterna inom detta fält har nåtts genom studier av möss med spontana genetiska mutationer. Till exempel möjliggjorde den leptinsaknande ob/ob-musen att leptingen kunde klonas [24] fyrtio år efter att dess existens först postulerats. Leptinbristen resulterar i att djuret utvecklar en markant fetma, och det är just fetmainducerande mutationer som stått bakom de viktiga nya proteiner som klonats fram ur genetiskt avvikande djur. Det har dock varit snålt med kunskap om mutationer som framkallar svält och undernäring. Förklaringen till detta kan vara att sådana genetiska varianter ofta är dödliga och lättare sållas bort i den darwinistiska selektionsprocessen.

Ett exempel på sådan genetiskt betingad självsvält utgörs dock av den så kallade anorexi(anx)-musen (Figur 6), som vi studerat i samarbete med Martin Schalling och Jeanette Johansen på Karolinska sjukhuset i Stockholm. Anx-musen upptäcktes på Jackson Laboratories i Vermont, USA, som hyser en gigantisk samling av möss med spontant uppkomna mutationer. Den autosomalt recessiva mutation som är kopplad till djurets fenotyp är ännu ofullständigt känd. Dessa djur föds normala men utvecklar efter födelsen en tilltagande hypofagi som leder till utmärgling och, efter cirka tre veckor, döden. Vid det laget väger de i genomsnitt 4,5 g, medan deras friska syskon väger närmare 10 g.

Denna dramatiska självsvält ledde till frågan om hur det var ställt med de centrala födo-intagsreglerande nätverken hos dessa djur. Genom att märka in snitt från hypothalamus med markörer för olika signalsubstanter fann vi att de koexisterande peptiderna NPY och AGRP båda var kraftigt ansamlade i arkuatuskärnans cellkroppar. Terminalerna från dessa celler, som normalt innehåller stora mängder peptid för frisättning, uppvisade däremot en påtagligt försvagad/avsaknad signal för NPY och AGRP. Nivåerna av mRNA för dessa peptider var dock oförändrade. En möjlig tolkning av dessa fynd är att anx-musens arkuatusneuron är kapabla att producera de födo-intagsstimulerande NPY och AGRP men av någon anledning saknar förmåga att axonalt transportera och frisätta dem. Detta skulle kunna vara en mekanism bakom den anorektiska fenotypen [60]. Även de angränsande POMC-cellerna var påverkade och visade tecken på degenerativa förändringar.

En intressant aspekt på anx-musen är att anorexin och utmärglingen tilltar kraftigt medan djuret övergår från amning till att försörja sig själv med föda. Detta sammanfaller också med att NPY-systemet normalt når sin färdiga utveckling.

Man kan tänka sig att systemen i arkuatuskärnan (vilka alltså förefaller utslagna i anx-musen) är väsentliga komponenter i den vuxne individens födo-intagsbeteende. Det nyfödda djurets energiförsörjning står i stället under kontroll av andra nätverk, reflexbågar styrda av lukt- och beröringssignaler från mamman. Under denna period kan man postulera en tilltagande aktivitet i de hypothalamiska systemen som når sitt maximum i och med att amningen upphör.

## Från laboratoriet till apoteket?

I vilken mån är då de nya rönen om energibalansens centrala reglering tillämpliga på människor? Svaret på den frågan är inte helt känt, då farmakologiska humanstudier ännu är en bristvara. Det är värt att notera att de system som blottlagts under senare år förefaller vara påtagligt konserverade under utvecklingen. De starka födo-intagsstimulerande effekterna av NPY-injektion har beskrivits i såväl däggdjur som fåglar, fiskar och reptiler. Till och med i nematoden *Caenorhabditis elegans*, årets Nobelprisbelönade mask, förefaller ätbeteende initieras via en receptor med homologi till ryggradsdjurens NPY-receptorer. Det är lockande att spekulera att denna evolutionära konservering fortsatt fram till människan.

Man har vid studier av det humana genomets också upptäckt en mängd olika mutationer som ger upphov till övervikt, till exempel i generna för leptin-, CCK- och melanokortinreceptorer, leptin självt och POMC. Dessa genetiska avvikelser ses endast i ströfall och kan inte förklara etiologin hos mer än någon enstaka patient. Vad de dock säger oss är att de molekyler som visats vara så viktiga hos försöksdjur sannolikt också spelar en roll i samma processer hos människor. Detta inger hopp om att de senaste årens upptäckter kan leda till utvecklandet av nya läkemedel som verkar på hjärnans födo-intagssystem för behandling av såväl övervikt som aptitlöshet.

Läkemedelsindustrins erfarenheter av peptidverkande läkemedel har förvisso inte varit helt uppmuntrande, även om man i detta sammanhang bör komma ihåg att ett av våra äldsta och mest använda farmaka – morfin och dess derivat – är just en peptidagonist. Det pågår dock kliniska prövningar med flera olika peptidverkande substanser. Läkemedelsindustrin har framför allt riktat in sig på melanokortinsystemet, som har flera attraktiva egenskaper för terapeutisk utveckling. För det första är mutationer i melanokortinreceptorn MC4, till skillnad från övriga fetmainducerande mutationer, inte helt ovanliga som orsak till tidigt debuterande svår övervikt [150]. För det andra har receptorerna en relativt begränsad anatomisk utbredning som förhoppningsvis minskar risken för biverkningar. Slutligen förefaller peptiderna som verkar inom detta system att vara orhört potenta. En låg dos av AGRP, given vid ett enda tillfälle, har kvarstående mättnadseffekter upp till en vecka senare [151], och liknande långvariga effekter har setts även med de motsatt verkande melanokortinerna, vilket torde underlätta ordinationsföljsamheten.

De tidigare nämnda fynden med PYY har även väckt förhoppningar om kliniska tillämpningar. När PYY gavs till försökspersoner efter måltid dämpades aptiten och, desto viktigare, det totala dygnsfödo-intaget. Nettoeffekten på födo-intag med andra mättnadsstimulerande hormon som CCK har tidigare varit noll, då latensperioden till att nästföljande måltid påbörjas i stället kortas ner. Möjligen skulle det ideala födo-intagsläkemedlet ha en kombinerad verkan på både peptider och andra, lågmolekylära transmittorer. Det är värt att nämna att serotoninreceptor 5HT-1A har föreslagits vara central för den mättnadskänsla som induceras av perifert verkande CCK.

Vi har här försökt ge en bild av ett prekliniskt forskningsfält med koppling till våra största folkhälsoproblem. Sammanfattningsvis har alltså en samlad insats av olika forskningsdiscipliner under det senaste decenniet lett fram till nya



insikter om regleringen av aptit och mättnad som nu är mogna att prövas även på patienter. Nästa tio år får utvisa värdet av sådana nya terapeutiska strategier i kombination med livsstilsförändringar. Även om den sistnämnda strategin ter sig attraktiv skall man komma ihåg att de födointagsrelaterade belöningsystemen kanske är lika svårpåverkbara som de som aktiveras av beroendeframkallande droger.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Medicinska forskningsrådet, Lennanders Stiftelse, Marianne och Marcus Wallenbergs Stiftelse, Knut och Alice Wallenbergs stiftelse och Bristol-Myers Squibb (»Unrestricted Grant«) har gett ekonomiskt stöd och dr Zhi-Qing Xu har hjälpt till med illustrationer.

## Referenser

1. Björntorp P. Den urbaniserade världens nya gissel. Fetma – en epidemi som bara växer. *Läkartidningen* 1996;93:4637-40.
2. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282:1523-9.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
8. Rynearson EH, Gastineau CF. Obesity ... Springfield: Charles C. Thomas; 1949.
12. Taubes G. Nutrition. The soft science of dietary fat. *Science* 2001;291:2536-45.
13. Smith GP. The controls of eating: brain meanings of food stimuli. *Prog Brain Res* 2000;122:173-86.
18. Hetherington AW, Ranson SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec* 1940;78:149-72.
19. Anand BK, Brobeck JR. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J Biol Med* 1951;24:123-40.
24. 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.
25. Meister B, Arvidsson U. Hormonet leptin minskar kroppsvikten. Muterad gen gör mus fet. *Läkartidningen* 1996;93:247-51.
30. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-8.
54. Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 1984;115:427-9.
55. Stanley BG, Leibowitz SF. Neuropeptide Y: stimulation of feeding and drinking by injection into the paraventricular nucleus. *Life Sci* 1984;35:2635-42.
56. Levine AS, Morley JE. Neuropeptide Y: a potent inducer of consummatory behavior in rats. *Peptides* 1984;5:1025-9.
- 60a. Broberger C, Johansen J, Johansson C, Schalling M, Hökfelt T. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:15043-8.
16. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418(6898):650-4.
76. Broberger C, Visser TJ, Kuhar MJ, Hökfelt T. Neuropeptide Y innervation and neuropeptide-Y-Y1-receptor-expressing neurons in the paraventricular hypothalamic nucleus of the mouse. *Neuroendocrinology* 1999;70:295-305.
87. Grill HJ, Norgren R. Chronically decerebrate rats demonstrate satiation but not bait-shyness. *Science* 1978;201:267-9.
97. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1973;84:488-95.
104. Broberger C, Holmberg K, Shi T, Dockray G, Hökfelt T. Expression and regulation of cholecystokinin and cholecystokinin receptors in rat nodose and dorsal root ganglia. *Brain Res* 2001;903:128-40.
106. Broberger C, Holmberg K, Kuhar MJ, Hökfelt T. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript in the rat vagus nerve: A putative mediator of cholecystokinin-induced satiety. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:13506-11.
115. Broberger C. Hypothalamic cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) neurons: histochemical relationship to thyrotropin-releasing hormone, melanin-concentrating hormone, orexin/hypocretin and neuropeptide Y. *Brain Res* 1999;848:101-13.
118. Stanley SA, Small CJ, Murphy KG, Rayes E, Abbott CR, Seal LJ, et al. Actions of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide on regulation of appetite and hypothalamo-pituitary axes in vitro and in vivo in male rats. *Brain Res* 2001;893:186-94.
150. Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet* 1998;20:111-2.
151. Hagan MM, Rushing PA, Pritchard LM, Schwartz MW, Strack AM, Van der Ploeg LH, et al. Long-term orexigenic effects of AgRP-(83-132) involve mechanisms other than melanocortin receptor blockade. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:R47-52.

I Läkartidningens elektroniska arkiv

<http://tarkiv.lakartidningen.se>

är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

## SUMMARY

Neuropeptides: opening the door to novel treatments for obesity and loss of appetite

**Christian Broberger, Tomas Hökfelt**

*Läkartidningen* 2002;99:4982-9

A wide spectrum of diseases, as well as states of attenuated ability to heal and recover, can be traced to over- or underweight. Patients at the extremes of the energy balance spectrum are becoming more and more common. In order to provide adequate care for such patients an understanding of the mechanisms governing feeding behaviour is required. In the last decade, important advances have been made in this direction, as several factors mediating signals of hunger and satiety to and within the brain have been identified. These factors include hormonal signals (such as leptin and insulin) from the energy stores as well as neuronal influences (via the vagus nerve) from the digestive tract. The information encoded therein is routed to specific nuclei of the hypothalamus and brain stem, respectively, leading to activation of complex neuronal networks spanning the most rostral regions of the brain all the way to the effector neurones of the autonomic nervous system located in the spinal cord. Several recently characterized neuropeptides showing potent stimulation of appetite (neuropeptide Y, agouti gene-related peptide, orexin, melanin-concentrating hormone) and satiety (melanocortins, cholecystokinin, cocaine- and amphetamine-regulated transcript) have been localized to these pathways. These peptides, and the mechanisms through which they operate, offer promise for new therapeutic strategies in the treatment of obesity and anorexia.

Correspondence: Christian Broberger, Yale University, School of Medicine, Department of Neurobiology, P.O. Box 208001 New Haven, CT 06520-8001, USA  
([Christian.Broberger@yale.edu](mailto:Christian.Broberger@yale.edu))