

Nesfatyna-1 w neurochemii zaburzeń odżywiania

Nesfatin-1 in the neurochemistry of eating disorders

Artur Pałasz¹, Ewa Rojczyk², Andrzej Siwiec⁴,
Małgorzata Janas-Kozik^{3,4}

¹ Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach,
Katedra Histologii i Embriologii, Zakład Histologii

² Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Katedra i Zakład Anatomii Opisowej i Topograficznej

³ Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Katedra Psychiatrii
i Psychoterapii, Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieku Rozwojowego

⁴ Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II w Sosnowcu Sp. z o.o.

Summary

The vast majority of new neuropeptides feature unique biochemical properties as well as a wide spectrum of physiological activity applied in numerous neuronal pathways, including hypothalamus and the limbic system. Special interest should be paid to nesfatin-1 – the relatively recently discovered and still intensively studied regulatory factor and a potential modulator of eating behaviors. New information about it now allows to consider this neuropeptide as a potentially important factor involved in the pathogenesis of many different mental disorders. The considered pharmacomodulation of nesfatinergic signaling may be potentially helpful in the future treatment of some neuropsychiatric and metabolic disorders including anorexia nervosa. Although the results of some basic and clinical tests seem to be promising, all possible applications of the aforementioned neuropeptides, together with their agonists and antagonists still remain in the area of speculation. The intensive search of selective modulators of their known receptors may facilitate the opening of a promising chapter in the eating disorders therapy. This paper provides a review of recent scientific reports regarding the hypothetical role of nesfatin-1 in the neuronal pathways related to pathophysiology of anorexia nervosa.

Słowa kluczowe: nesfatyna-1, jadłowstręt psychiczny, podwzgórze, neuropeptydy

Key words: nesfatin-1, anorexia nervosa, hypothalamus, neuropeptides

Wprowadzenie

Jadłowstręt psychiczny (*Anorexia Nervosa* – AN) jest stosunkowo częstym zaburzeniem dotyczącym głównie nastolatki oraz młode, dorosłe kobiety, które charakteryzuje się ograniczeniem spożycia pokarmów w stosunku do potrzeb energetycznych, lękowym zachowaniem oraz poważnie zniekształconym postrzeganiem obrazu ciała. Niestety wielu pacjentów z AN zaprzecza temu, że ich stan jest poważny i zagraża życiu, gdy tymczasem jego standaryzowany wskaźnik śmiertelności może sięgać 18% [1]. Najczęściej współwystępującymi problemami psychicznymi u kobiet z AN są zaburzenia nastroju, natomiast wśród pacjentów płci męskiej bardzo częstymi zaburzeniami towarzyszącymi są lęk i psychoza. Osobowość z pogranicza obserwuje się głównie u kobiet, natomiast cechy narcystyczne, a nawet socjopatyczne wydają się skorelowane z płcią męską [2]. Stosunek zachorowań mężczyzn i kobiet w wypadku AN wynosi jeden do pięciu (kobiety 83,5% vs. mężczyźni 16,5%).

Wychodzenie z AN może zająć dużo czasu, a choroba ta wiąże się zwykle z podwyższonym ryzykiem rozwoju innych zaburzeń psychiatrycznych, w tym objawów bulimicznych, często występujących w ciągu pierwszych dwóch lat od wystąpienia AN [3]. Obecnie jest wiele przesłanek przemawiających za istnieniem co najmniej pośrednich związków między lękiem i patogenezą AN a zaburzeniami w mózgowych obwodach peptyderygicznych [4–6]. Pomimo rosnącej liczby badań neurochemicznych wciąż brakuje wystarczającej ilości informacji dotyczących wpływu centralnej sygnalizacji peptyderygicznej na przebieg lęku i zaburzeń odżywiania. Co więcej, nie ma żadnego spójnego modelu wyjaśniającego pochodzenie tych zaburzeń na poziomie podwzgórzowych i pozapodwzgórzowych czynników regulacyjnych i ich receptorów. Nie został również opracowany w pełni zadowalający zwierzęcy, eksperymentalny model AN. W ostatnim okresie można jednak zauważyć istotny postęp w wyjaśnianiu znaczenia mechanizmów podwzgórzowych zaangażowanych w regulację pobierania pokarmu i bilansu energetycznego. Ulepszono też funkcjonalny opis oddziaływań międzykomórkowych w obrębie jąder podwzgórza, scharakteryzowano nowe populacje neuronów i odkryto w mózgowiu nowe, wielofunkcyjne neuropeptydy [7–10]. Tyle że stosunkowo niewiele artykułów dotyczy nowo odkrytych mózgowych czynników regulacyjnych, takich jak nesfatyna-1, feniksyna, speksyna i kisspeptyna w kontekście patogenezы AN.

Klasyczne neuropeptydy w mechanizmach jadłowstrętu psychicznego

Obecnie istnieje kilka molekularnych i funkcjonalnych modeli patogenezы AN. Jeden z nich zakłada, że AN jest rodzajem selektywnej centralnej oporności na krążącą grelinę [11] i w niektórych wypadkach podawanie greliny mogłoby być alternatywną i obiecującą strategią leczenia AN [12]. Inna teoria określa AN jako wynik zaburzeń szlaków peptyderygicznych związanych z dysfunkcją układu odpornościowego [13]. Wreszcie niektórzy mówią o domniemanej roli różnych bakterii jelitowych w etiologii AN [14]. W porównaniu z wcześniej wspomnianymi modelami hipoteza stwierdzająca, że jadłowstręt psychiczny jest wynikiem przedłużonej stymulacji obwodów nagrody

przez oreksygenne neuropeptydy podwzgórzowe, wydaje się najlepiej udokumentowana i powszechnie akceptowana [5, 15]. U pacjentów z AN poziom ekspresji greliny, oreksyn i 26RFa jest na ogół podwyższony, co odzwierciedla mechanizm homeostatyczny mający na celu stymulację zachowań konsumpcyjnych i minimalizację ciężkiego niedożywienia. Niemniej jednak w AN ta ścieżka regulacyjna może być silnie uszkodzona i niewystarczająca, co sprawia, że mózg pacjenta jest odporny na szereg czynników oreksygennych.

Istnieje również alternatywny punkt widzenia, wedle którego przedłużony wzrost aktywności neuronów wykazujących ekspresję oreksyn, hormonu koncentrującego melaninę (*Melanin Concentrating Hormone* – MCH) i 26RFa w podwzgórzu bocznym, wzmacnia awersję pokarmową przez stymulację zależnego od dopaminy lęku w obwodach nagrody w mózgu. Co ciekawe, u pacjentów wyleczonych z AN utrzymuje się podwyższona odpowiedź na bodźce żywieniowe w centrach nagrody [16], co potwierdza postulat, że AN jest wynikiem nieprawidłowo zwiększonego procesu nagradzania za patologicznie ograniczone spożywanie pokarmu.

Oreksyny A i B należą do neuropeptydów z dobrze zachowanej wśród gatunków rodziny inkretyn i wykazują względem niej strukturalną homologię. Oreksyna A zbudowana jest z 33 aminokwasów i ma wyższą stabilność w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy niż oreksyna B. Oreksyna B jest z kolei cząsteczką liniową zbudowaną z 28 aminokwasów, ale jej stężenie w mózgowiu jest 2–5 razy wyższe w porównaniu z oreksyną A [17]. Oreksyny są ligandami dwóch metabotropowych receptorów OX1R i OX2R o zróżnicowanym powinowactwie do lizoforn oreksyn; OX1R ma większe powinowactwo do oreksyny A, podczas gdy OX2R jest równie wrażliwy na obie cząsteczki [18]. Rozkład anatomiczny neuronów oreksynowych zarówno w ludzkim, jak i w zwierzęcym mózgu jest ograniczony prawie wyłącznie do bocznego podwzgórza [19]. W modelu zwierzęcym głodzenie powoduje podwyższenie poziomu mRNA pro hormonu oreksyny – preprooreksyny (*Preproorexin* – PPOX), podczas gdy u myszy otyłych występuje zmniejszona ekspresja genu PPOX [19]. Z drugiej strony, niedostateczna sygnalizacja oreksynowa u myszy silnie hamuje przyjmowanie pokarmu [20]. Istnieją dwa równoległe badania dotyczące zmian stężenia oreksyn w osoczu pacjentów cierpiących na jądłowstręt psychiczny. Pierwsze badanie, dokonane przez Janas-Kozik i wsp. [21], ujawniło obniżony poziom oreksyny A (OxA) u nieleczonych kobiet z AN, z kolei drugie wykazało wzrost poziomu tego neuropeptydu w tych samych warunkach klinicznych [22]. Pomimo tej rozbieżności w obu badaniach wykazano spadek poziomu OxA podczas ponownego dożywiania, co może wskazywać na zwiększenie sygnalizacji oreksygennej w AN.

Co ciekawe, podczas dożywiania pacjentów z AN wydawało się, że grelina zmienia się w ten sam sposób co oreksyna [23]. Należy podkreślić, że osoczowe stężenie neuropeptydu nie jest prostym odzwierciedleniem zmian wydzielniczych, które zachodzą w podwzgórzu. Ale też sprzeczne wyniki mogą w pewien sposób wspierać hipotezę sygnału mieszanego AN [24]. Neurony oreksygenne wydają się odgrywać znaczącą rolę w aspektach zachowań żywieniowych związanych z nagrodą, ich aktywacja jest ściśle związana z nagrodą w odpowiedzi na żywność lub narkotyki [25]. Centralny wlew oreksyny zwiększa pobieranie cukru u szczurów [26], a jego ukierunkowane

wstrzyknięcie do brzusznej części nakrywki (*Ventral Tegmental Area* – VTA) stymuluje zakończenia synaptyczne w kierunku wydzielania dopaminy do jądra półleżącego (*Nucleus Accumbens* – NAc), co zwiększa aktywność konsumpcyjną [27]. Antagonista OX1R zniósł te efekty u sytych szczurów [5].

Kolejnym dobrze znanym, silnie oreksygennym neuropeptydem jest MCH mający wysoką ekspresję w podwzgórzcu bocznym [28]. Dokomorowe podanie MCH powoduje znaczny wzrost pobierania pokarmu u szczurów poprzez stymulację dwóch metabotropowych receptorów MCHR1 [29]. Co istotne, uważa się, że MCH jest zaangażowany w sygnalizację oreksygeną na poziomie obwodów nagrody, szczególnie w NAc. Po ukierunkowanych wstrzyknięciach antagonistów MCH do szczurzego NAc następuje wyraźne zmniejszenie spożycia pokarmu [30]. Może to sugerować potencjalną, jeszcze niezbadaną, rolę MCH w zdarzeniu molekularnym leżącym u podstaw AN.

Zarówno podwzgórze boczne, jak i brzuszno-przyśrodkowe mieści również grupę niedawno opisanych neuronów wykazujących ekspresję 26RFa [31]. 26RFa (QRFP) jest innym oreksygennym neuropeptydem, ligandem metabotropowego receptora GPR103 (QRFPR) [32]. Komórki wykazujące ekspresję GPR103 są zlokalizowane również poza podwzgórzem, w strukturach tworzących układ nagrody, takich jak VTA, ciało migdałowe i NAc [33]. Dokomorowe wstrzyknięcie 26RFa silnie promuje zachowania żywieniowe u szczurów [34]. Ekspresja genu 26RFa może być regulowana przez zaburzenia wydatkowania energii, na przykład w podwzgórzcu otyłych myszy ob/ob poziom 26RFa jest zwiększony [32]. Ciekawe badanie chronobiologiczne przeprowadzone przez Galusca i wsp. [35] pokazuje, że kobiety z restrykcyjną AN miały zwiększony dzienny poziom 26RFa w osoczu w porównaniu z kontrolą. Oksytocyna jest również silnym czynnikiem anoreksygenym, który hamuje przyjmowanie pokarmu prawdopodobnie przez hamowanie ścieżek sygnalizacyjnych nagrody [36, 37]. Warto zauważyć, że u kobiet z AN intensywność lęku, depresji i ograniczeń żywieniowych jest dodatnio skorelowana z poziomem oksytocyny w osoczu mierzonym po posiłkach [38]. Z drugiej strony ostatnio zasugerowano również, że upośledzenie szlaków oksytocyny może przyczyniać się do utrzymującego się lęku i objawów depresji po częściowym odzyskaniu masy ciała w przebiegu AN [39].

Nesfatyna-1 w mechanizmach kontroli homeostazy energetycznej

Nesfatyna-1, cząsteczka o długości 82 aminokwasów, składa się z 3 domen: N-końcowej (N23), środkowej (M30) i C-końcowej (C29). Domena M30 wydaje się odgrywać kluczową rolę w wywoływaniu fizjologicznych, głównie anoreksygennych efektów tego neuropeptydu [40]. Nesfatyna-1 jest wydzielana po rozszczepieniu posttranslacyjnym z prekursora NEFA/nukleobindyny 2 (*Nucleobindin 2* – NUCB2) dzięki aktywności specyficznych konwertaz PC2 i PC3/1 [9]. Podczas proteolitycznej obróbki NUCB2 powstają również dwie nieaktywne pochodne: nesfatyna 2 i 3 [40]. NUCB2, prohormon złożony z 396 aminokwasów, poprzedzony 24-aminokwasowym peptydem sygnałowym, ulega ekspresji zarówno w błonie komórkowej, jak i w cytoplazmie [9].

Receptor nesfatyny-1 nie został jeszcze zidentyfikowany, co uniemożliwia ukierunkowaną farmakomodulację sygnalizacji tego neuropeptydu. Badanie autoradiograficzne

wykryło wysoki sygnał nesfatyny-1 w jądrze okołokomorowym, przykomorowym (*Nucleus paraventricularis* – PVN), korze nowej, mózdzku i pniu mózgu [41]. W mózgu neurony wykazujące ekspresję nesfatyny-1 są zlokalizowane głównie w jądrze łukowatym (*Arcuate Nucleus* – ARC), PVN i w jądrze nadwzrokowym (*Supraoptic Nucleus* – SON), a także w podwzgórzu grzbietowo-przyśrodkowym (*Dorsomedial Hypothalamus* – DMH) oraz bocznym (*Lateral Hypothalamus* – LH) [42]. Uwolnienie nesfatyny-1 z neuronów proopiomelanokortyna/transkrypt regulowany przez kokainę i amfetaminę (*Proopiomelanocortin/Cocaine and Amphetamine-regulated Transcript* – POMC/CART) bezpośrednio skutkuje hamowaniem oreksygennych komórek neuropeptydu Y/białka pokrewnego białka Agouti (*Neuropeptide Y/Agouti-related Protein* – NPY/AgRP), powodując ich hiperpolaryzację [43]. Tłumienie oreksygennych neuronów ARC może odgrywać kluczową rolę w anoreksji indukowanej przez nesfatynę-1 [44]. Prawdopodobnie deacylowana grelina może również hamować wrażliwe na ten neuropeptyd neurony NPY/AgRP, działając poprzez komórki uwalniające nesfatynę-1 [45].

Początkowe badania wykazały, że leptyna nie modulowała ekspresji NUCB2 i nesfatyny-1 w podwzgórzu szczurów, a z kolei hamowanie szlaków nesfatynergicznych nie wpływało na anoreksygenną sygnalizację leptyny [40]. Niemniej jednak nowsze dowody sugerują, że aktywność nesfatyny-1 i ekspresja mRNA dla NUCB2 w neuronach PVN jest bezpośrednio zwiększana przez leptynę. Dwie godziny po wstrzyknięciu leptyny do PVN następuje znaczny wzrost ekspresji mRNA dla NUCB2 [46]. Obwodowo podawane bombezyna i cholecystokininina (*Cholecystokininine-8S* – CCK-8S) również mogą aktywować neurony nesfatynowe [47]. I odwrotnie – powstała z POMC α -melanotropina (*α -Melanotropin* – α -MSH) zwiększała stężenie wapnia w nesfatynowych komórkach w PVN [48].

Nesfatyna-1 jest czynnikiem, który znacząco stymuluje wydzielanie oksytocyny przez wielko- i drobnokomórkowe neurony (w PVN) u szczurów. Nie stwierdzono jednak, żeby powodowało to zwiększenie stężenia oksytocyny w surowicy [49]. Sytość spowodowana centralnym wlewem nesfatyny-1 zostaje złagodzona przez podanie antagonisty receptora kortykotropiny 2 (*Corticotropin Releasing Factor 2* – CRF2) – astresyny 2-B [49]. Receptor melanokortyny MC4 w PVN odgrywa istotną rolę w regulacji procesu jedzenia, a więc można spekulować, że neurony nesfatynowe, przejawiając koekspresję oksytocyny, wazopresyny, MCH i czynnika uwalniającego kortykotropinę (*Corticotropin Releasing Factor* – CRF), są efektorami w szlaku sygnalizacji melanokortyny [50]. Zauważono również, że wstrzyknięcie α -MSH do komór mózgowia szczura zwiększa ekspresję mRNA dla NUCB2 w neuronach PVN. Sugeruje to, że komórki, które syntetyzują ten peptyd, działają poprzez receptory melanokortyny [51]. Chociaż mechanizmy tych działań wciąż nie są znane, trafność proponowanej hipotezy potwierdza fakt, że nie została odnotowana zmiana poziomu ekspresji NUCB2 po wcześniejszym zastosowaniu SHU9119, selektywnego antagonisty receptorów melanokortyny typu MC3 i MC4 [43].

Istnieją również sugestie, że neurony wykazujące ekspresję nesfatyny-1 mogą być wrażliwe na krążącą oksytocynę u szczurów. Liczba komórek nesfatynowych w ARC i PVN zwiększała się po dootrzewnowym wstrzyknięciu oksytocyny, a z drugiej strony centralne podawanie antysensownej nesfatyny-1 zmniejszyło hamujący wpływ

oksytocyny na przyjmowanie pokarmu [52]. Ostatnie badania doniosły, że dootrzewnowe wstrzyknięcie cisplatyny stymulowało neurony nesfatynowe w podwzgórzu i hamowało przyjmowanie pokarmu u szczurów [53], co wydaje się interesującym odkryciem z punktu widzenia onkologicznego. Bezpośrednie wstrzyknięcie nesfatyny-1 do komory bocznej mózgu szczura spowodowało zależne od dawki zahamowanie zachowania konsumpcyjnego. Przedłużona infuzja do komory trzeciej skutkuje znaczną redukcją masy ciała i zmniejszeniem ilości żółtej tkanki tłuszczowej. Dootrzewnowe wstrzyknięcie nesfatyny-1 indukuje u myszy trzygodzinne zahamowanie przyjmowania pokarmu, a podskórne jej podanie powoduje identyczny efekt, z tym że działanie anoreksygenne utrzymywało się przez 14 godzin. Powtarzane dawki dootrzewnowe znacznie zahamowały wzrost masy ciała w okresie sześciodniowym. Przedłużony podskórny wlew nesfatyny-1 również skutkowało znacznym spadkiem pobierania pokarmu u szczurów [54]. Należy podkreślić, że obwodowe dawki nesfatyny-1 wymagane do obniżenia pobierania pokarmu są mniej więcej tysiącrotnie wyższe niż te wykazujące efekt w ośrodkowym układzie nerwowym. Poziom nesfatyny-1 w surowicy jest istotnie zmniejszony w stanie głodowania, a ponowne odżywienie prowadzi do jego normalizacji.

Nesfatyna-1 przenika przez barierę krew–mózg, co potencjalnie stwarza możliwość jej terapeutycznego zastosowania. Wydaje się, że po osiągnięciu ośrodków podwzgórza nesfatyna-1 będzie hamować apetyt i przyjmowanie pokarmu. Ostatnio zauważono, że u ludzi stosunek nesfatyny-1 w płynie mózgowo-rdzeniowym (*Cerebrospinal Fluid* – CSF) do nesfatyny-1 w osoczu jest znacząco ujemnie skorelowany ze wskaźnikiem masy ciała (*Body Mass Index* – BMI) oraz z masą ciała, co może sugerować, że nesfatyna-1 jest neuropeptydem sprzężonym z białkiem. Zaproponowano również hipotezę, że zależne od masy ciała zmiany w wydajności wychwytu nesfatyny-1 przez CSF może być spowodowane nasyceniem jej transporterów. Sugerowano też, że podwzgórzowe NUCB2/nesfatyna-1 są zaangażowane w wątrobową, zależną od insuliny homeostazę glukozy poprzez aktywację układu sygnałowego mTOR-STAT3 [55]. Poziomy nesfatyny-1 w osoczu były ponadto mierzone u pacjentów z AN z niskimi i wysokimi punktacjami lęku ocenianymi zgodnie z protokołem GAD-7. U pacjentów z wysokimi poziomami lęku stwierdzono podwyższony poziom nesfatyny-1, sugerujący dodatnią korelację między wartością GAD-7 a stężeniem neuropeptydu. Zarówno skala depresji (PSQ-20), odczuwanego stresu (PHQ-9), jak i skala zaburzonego jedzenia (EDI-2) nie były powiązane z nesfatyną-1, ale jej poziom był zwiększony u pacjentów z wysokim lękiem [56].

Podsumowując, możemy stwierdzić, że poziomy nesfatyny-1 w osoczu dodatnio koreluje z odczuwanym lękiem, mogą też ulegać zmianom w stanie zaburzeń odżywiania. Wyżej wymienione wyniki kliniczne można porównać z niedawno przeprowadzonym przez Lu i wsp. [57] badaniem, które ujawniło zależne od płci zmiany poziomów oreksyny A i OX2R w mózgu pacjentów z depresją. Immunoreaktywność oreksyny A w zbadanych *post mortem* podwzgórzach była istotnie zwiększona u kobiet w depresji (ale nie u mężczyzn) w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Ponadto w przedniej części zakrętu obręczy u mężczyzn, którzy popełnili samobójstwo, stwierdzono znaczny wzrost OX2R [57]. Ze względu na wysoce anorek-

sygenne właściwości nesfatyny-1 uzasadnione wydaje się prowadzenie dalszych badań analizujących jej potencjalną rolę w patogenezie psychogennych zaburzeń odżywiania. Ostatnio zauważono, że poziomy nesfatyny-1 w osoczu u pacjentów cierpiących na anoreksję typu restrykcyjnego (*Restricting-type Anorexia Nervosa* – AN-R) były istotnie niższe w porównaniu z osobami zdrowymi. Może to wskazywać na ujemną korelację z poziomami greliny i deacylowanej greliny. Wykazano natomiast dodatnią korelację między poziomami nesfatyny-1 a BMI [58]. Odwrotne zjawisko odnotowano u zdrowych mężczyzn z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała, u których stężenie nesfatyny-1 na czczo negatywnie korelowało z ich BMI [59]. Obserwacja ta była podobna do tej udokumentowanej u szczurów [60]. Wciąż jednak nie ma przekonujących dowodów na to, że zaobserwowany w niektórych doniesieniach podwyższony poziom nesfatyny-1 leży u podłoża zaburzeń lękowych, często towarzyszących AN-R. Z drugiej strony wydaje się, że w okresach skrajnego głodzenia obniżony poziom nesfatyny-1 nie wpływa na poziom lęku, który u pacjentów z AN pozostaje zwykle wysoki i nie prowadzi do powrotu do przyjmowania pokarmów.

Hipotetyczny mechanizm działania nesfatyny-1 w patogenezie jadłowstrętu psychicznego

Mechanizm adaptacji spożycia pokarmu do wydatkowania energii, a także właściwa równowaga zarówno oreksy-, jak i anoreksygennych neuropeptydów podwzgórzowych są u pacjentów z AN silnie uszkodzone. W tym wypadku aktywność anoreksogennych POMC/CART, CRF, CCK-8S oraz oksycytynowych neuronów w ARC/PVN może być patologicznie nadstymulowana przez nesfatynę-1 i prawdopodobnie speksynę. Promujące pobieranie pokarmu AgRP/NPY, MCH, 26RFa oraz oreksynowe neurony mogą być z kolei blokowane przez te same neuropeptydy regulatorowe [44], ale receptorowe mechanizmy ich działania są do tej pory nieznanne. Ponieważ neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (*Brain-derived Neurotrophic Factor* – BDNF) jest silnym czynnikiem anoreksygennym zaangażowanym w patogenezę AN [61], potencjalny wpływ nesfatyny-1 na jego szlak sygnałowy może być inną możliwą strategią w ograniczeniu przyjmowania pokarmu w przebiegu tego zaburzenia. Podobnie jak w wypadku nesfatyny-1 poziom BDNF jest ściśle powiązany zarówno z równowagą energetyczną, jak i fazą rozrodczą zwierząt. Podawanie nesfatyny-1 zmniejszyło ekspresję BDNF w mózgu szczura [62], jednak natura zależności między tymi dwoma neuropeptydami w kontekście zachowań żywieniowych u ludzi nie została jeszcze wyjaśniona. Stwierdzono, że pacjenci z aktywną AN-R mieli niższe poziomy BDNF w surowicy niż zdrowe osoby z grupy kontrolnej [63]. Niektóre wcześniejsze badania genetyczne również sugerują, że gen BDNF może być zaangażowany w rozwój AN [64].

Poziomy BDNF w osoczu były zwiększone u pacjentów z bulimicznym typem AN, w porównaniu z osobami z typem restrykcyjnym (AN-R) [65]. Inne odkrycie doniosło, że kobiety z bulimią i z prawidłową masą ciała miały podwyższone poziomy BDNF w surowicy w porównaniu z pacjentkami z AN [66]. Stężenia BDNF w osoczu u pacjentów z AN ulegają zmianom w przebiegu zaburzenia. Przykładowo poziomy BDNF w surowicy u kobiet wyleczonych z AN były wyższe w porównaniu

z pacjentkami z AN z poważną niedowagą i wykazywały tendencję do zwiększania się wraz z przyrostem masy ciała. Warto zauważyć, że w AN, ale nie u zdrowych kobiet z grupy kontrolnej, stężenia BDNF były odwrotnie skorelowane z aktywnością psychomotoryczną [67]. Można postulować, że nesfatynergiczne projekcje z ARC do VMH i/lub lokalnych neuronów nesfatynowych w VMH mogą stymulować syntezę BDNF i egzocytozę, co powoduje przedłużone hamowanie przyjmowania pokarmu podczas AN, pomimo że receptorowy mechanizm tego efektu pozostaje nieznan.

Co ciekawe, regulacja ekspresji BDNF w szczurzym VMH wydaje się zależna od płci. Doniesiono, że głodzone samce, ale nie samice, wykazywały obniżony poziom BDNF w VMH w porównaniu z osobnikami karmionymi normalnie po 24-godzinym ograniczeniu pokarmowym. U otyłych szczurów stosujących dietę o wysokiej zawartości tłuszczu (*High Fat Diet* – HFD) i u szczurów o prawidłowej masie ciała (HFD-PF) wystąpiła niższa ekspresja BDNF w porównaniu z samcami stosującymi dietę o niskiej zawartości tłuszczu (*Low Fat Diet* – LFD), co sugeruje, że hamowanie sygnalizacji BDNF było związane z pobieraniem bogatej w tłuszczę diety, a nie ze zwiększoną otyłością. Warto zauważyć, że zmniejszona ekspresja BDNF podczas HFD może wzmacniać zachowania żywieniowe i promować otyłość u samców. I odwrotnie, poziom podwzgórzowy BDNF u samic szczura pozostaje stabilny nawet w warunkach poważnej nierównowagi energetycznej [68]. Pomimo wyżej wymienionych wyników najnowsze dowody nie zalecają traktowania BDNF jako wiarygodnego biomarkera u kobiet wyleczonych z AN, ponieważ odwrotna istotna korelacja między BDNF w osoczu a lękiem wystąpiła tylko u zdrowych kobiet z grupy kontrolnej [69].

Zachowanie żywieniowe jest ściśle kontrolowane przez złożone, mózgowe związane z jedzeniem mechanizmy nagrody, niezależnie od tego, czy owe obwody sygnalizacyjne działają w trybie normalnym czy zakłóconym. Do tej pory nie wyjaśniono, czy ograniczony schemat przyjmowania pokarmu w AN jest spowodowany strukturalnie widocznymi uszkodzeniami mózgowych ośrodków nagrody, w tym neuronów nesfatynowych. Możliwe leczenie farmakologiczne tych dysfunkcyjnych ścieżek regulacyjnych za pomocą leków wpływających na związane z nagrodą zespoły neuronalne w VTA lub NAc nadal pozostaje strategią hipotetyczną. Co więcej, nie udowodniono jeszcze jednoznacznie, czy jakiegokolwiek przyczyny AN zależą znacząco od mózgowego systemu nagrody, ani jak mózgowe substraty nagradzania pożywieniem odnoszą się do zaburzeń odżywiania. Należy jednak wziąć pod uwagę, że mezolimbiczne systemy dopaminowe i opioidowe, które tworzą hedonistyczne punkty zapalne mózgu „chcenie-lubienie”, mogą być zaangażowane w patogenezę AN i innych zaburzeń odżywiania [70]. Mechanizmy te mogą się przyczynić do generowania zachowań o podłożu lękowym, np. ciągłego i kompulsywnego skupiania się na pozostaniu skrajnie szczupłym [71].

Wyniki opublikowane przez Chen i wsp. [72] rzuciły nowe, intrygujące światło na hipotezę o roli nesfatyny-1 w genecie AN, sugerując jej bezpośrednie działanie na dopaminergiczne obwody nagrody. Celowane wstrzyknięcie nesfatyny-1 do VTA silnie zmniejszyło zarówno spożycie pokarmu, jak i uwalnianie dopaminy w NAc. Wpływ nesfatyny-1 na VTA wydaje się analogiczny do działania leptyny, ale inny niż działanie greliny [73, 74]. Możliwe zatem, że neurony nesfatynowe w bocznym

jądrze migdałowatym wysyłają swoje hamujące gałęzie efferentne do neuronów VTA, co wywołuje efekt anoreksygeny. Sposób działania nesfatyny-1 w obwodach nagrody może przypominać działanie oksytocyny w NAc, natomiast jej wstrzyknięcie do tej struktury spowodowało znaczne zmniejszenie pobierania pokarmu u szczurów [75]. Niewykluczone, że działanie nesfatyny-1 ograniczające przyjmowanie pokarmu w AN może zostać zainicjowane przez uwolnienie do podwzgórza endogennego czynnika anoreksygenego GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*). Neurony GLP-1 w szczurzym NTS wysyłają swoje długie, stymulujące projekcje do komórek CRF i nesfatynowych w PVN. GLP-1 podawany *in vitro* wywołuje kaskadę sygnalizacji wapniowej w neuronach nesfatynowych izolowanych z PVN. Co ciekawe, precyzyjne wstrzyknięcie antagonisty receptora GLP-1 – eksendyny (9–39) do PVN zwiększyło pobieranie pokarmu [76].

Podsumowanie

Niedawno zidentyfikowany neuropeptyd nesfatyna-1 charakteryzuje się szerokim spektrum zależnej od płci aktywności regulacyjnej w mózgu. Rośnie liczba dowodów przemawiających za tym, by uznać go za nowy, potencjalnie ważny czynnik zaangażowany w patogenezę kilku zaburzeń psychicznych. Niewykluczone zatem, że rozważana farmakomodulacja sygnalizacji tego neuropeptydu może być potencjalnie pomocna w przyszłym leczeniu pewnych zaburzeń neuropsychiatrycznych i metabolicznych, takich jak jadłowstręt psychiczny. Niewątpliwie na szczególną uwagę zasługują bardziej zaawansowane badania w tej dziedzinie. Chociaż wyniki niektórych badań podstawowych i klinicznych wydają się zachęcające, wszelkie możliwe zastosowania wyżej wymienionych neuropeptydów, a także ich agonistów i antagonistów, nadal pozostają w obszarze spekulacji. Niemniej jednak intensywne poszukiwanie selektywnych modulatorów ich znanych receptorów może się przyczynić do otwarcia nowego rozdziału w terapii zaburzeń odżywiania.

Piśmiennictwo

1. Klump KL, Bulik CM, Kaye WH, Treasure J, Tyson E. *Academy for eating disorders position paper: Eating disorders are serious mental illnesses*. Int. J. Eat. Disord. 2009; 42(2): 97–103.
2. Valente S, Di Girolamo G, Forlani M, Biondini A, Scudellari P, De Ronchi D i wsp. *Sex-specific issues in eating disorders: A clinical and psychopathological investigation*. Eat. Weight Disord. 2017; 22(4): 707–715.
3. Jagielska G, Kacperska I. *Outcome, comorbidity and prognosis in anorexia nervosa*. Psychiatr. Pol. 2017; 51(2): 205–218.
4. Cuesto G, Everaerts C, Leon LG, Acebes A. *Molecular bases of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge eating disorder: Shedding light on the darkness*. J. Neurogenet. 2017; 31(4): 266–287.
5. Gorwood P, Blanchet-Collet C, Chartrel N, Duclos J, Dechelotte P, Hanachi M i wsp. *New insights in anorexia nervosa*. Front. Neurosci. 2016; 10: 256.

6. Yoshimura M, Uezono Y, Ueta Y. *Anorexia in human and experimental animal models: Physiological aspects related to neuropeptides*. J. Physiol. Sci. 2015; 65(5): 385–395.
7. Fu LY, Pol van den AN. *Kisspeptin directly excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons but inhibits orexigenic neuropeptide Y cells by an indirect synaptic mechanism*. J. Neurosci. 2010; 30(30): 10205–10219.
8. Porzionato A, Rucinski M, Macchi V, Stecco C, Malendowicz LK, De Caro R. *Spexin expression in normal rat tissues*. J. Histochem. Cytochem. 2010; 58(9): 825–837.
9. Stengel A, Tache Y. *Nesfatin-1 – Role as possible new potent regulator of food intake*. Regul. Pept. 2010; 163(1–3): 18–23.
10. Yosten GL, Lyu RM, Hsueh AJ, Avsian-Kretchmer O, Chang JK, Tullock CW i wsp. *A novel reproductive peptide, phoenixin*. J. Neuroendocrinol. 2013; 25(2): 206–215.
11. Ueno H, Shiiya T, Nakazato M. *Translational research of ghrelin*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010; 1200: 120–127.
12. Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Kangawa K. *Therapeutic potential of ghrelin in restricting-type anorexia nervosa*. Methods Enzymol. 2012; 514: 381–398.
13. Fetissov SO, Hallman J, Orelund L, Af Klinteberg B, Grenbäck E, Hulting AL i wsp. *Autoantibodies against alpha-MSH, ACTH, and LHRH in anorexia and bulimia nervosa patients*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002; 99(26): 17155–17160.
14. Borgo F, Riva A, Benetti A, Casiraghi MC, Bertelli S, Garbossa S i wsp. *Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests*. PLoS One 2017; 12(6): e0179739.
15. Aston-Jones G, Smith RJ, Sartor GC, Moorman DE, Massi L, Tahsili-Fahadan P i wsp. *Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: A role in reward-seeking and addiction*. Brain Res. 2010; 1314C: 74–90.
16. Cowdrey FA, Park RJ, Harmer CJ, McCabe C. *Increased neural processing of rewarding and aversive food stimuli in recovered anorexia nervosa*. Biol. Psychiatry 2011; 70(8): 736–743.
17. Peyron C, Kilduff TS. *Mapping the hypocretin/orexin neuronal system: An unexpectedly productive journey*. J. Neurosci. 2017; 37(9): 2268–2272.
18. Kukkonen JP. *Physiology of the orexinergic/hypocretinergic system: A revisit in 2012*. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2013; 304(1): C2–32.
19. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H i wsp. *Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior*. Cell. 1998; 92(4): 573–585.
20. Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM i wsp. *Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity*. Neuron 2001; 30(2): 345–354.
21. Janas-Kozik M, Stachowicz M, Krupka-Matuszczyk I, Szymaszal J, Krysta K, Janas A i wsp. *Plasma levels of leptin and orexin A in the restrictive type of anorexia nervosa*. Regul. Pept. 2011; 168(1–3): 5–9.
22. Bronsky J, Nedvidkova J, Krasnicanova H, Vesela M, Schmidtova J, Koutek J i wsp. *Changes of orexin A plasma levels in girls with anorexia nervosa during eight weeks of realimentation*. Int. J. Eat. Disord. 2011; 44(6): 547–552.
23. Janas-Kozik M, Krupka-Matuszczyk I, Malinowska-Kolodziej I, Lewin-Kowalik J. *Total ghrelin plasma level in patients with the restrictive type of anorexia nervosa*. Regul. Pept. 2007; 140(1–2): 43–46.

24. Inui A. *Eating behavior in anorexia nervosa – An excess of both orexigenic and anorexigenic signalling?* Mol. Psychiatry 2001; 6(6): 620–624.
25. Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G. *A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking.* Nature 2005; 437(7058): 556–559.
26. Cason AM, Smith RJ, Tahsili-Fahadan P, Moorman DE, Sartor GC, Aston-Jones G. *Role of orexin/hypocretin in reward-seeking and addiction: Implications for obesity.* Physiol. Behav. 2010; 100(5): 419–428.
27. Zheng H, Patterson LM, Berthoud HR. *Orexin signaling in the ventral tegmental area is required for high-fat appetite induced by opioid stimulation of the nucleus accumbens.* J. Neurosci. 2007; 27(41): 11075–11082.
28. Della-Zuana O, Audinot V, Levenez V, Ktorza A, Presse F, Nahon JL i wsp. *Peripheral injections of melanin-concentrating hormone receptor 1 antagonist S38151 decrease food intake and body weight in rodent obesity models.* Front. Endocrinol. (Lausanne) 2012; 3: 160.
29. Furray C. *The MCH receptor family: Feeding brain disorders?* Curr. Opin. Pharmacol. 2003; 3(1): 85–89.
30. Georgescu D, Sears RM, Hommel JD, Barrot M, Bolanos CA, Marsh DJ i wsp. *The hypothalamic neuropeptide melanin-concentrating hormone acts in the nucleus accumbens to modulate feeding behavior and forced-swim performance.* J. Neurosci. 2005; 25(11): 2933–2940.
31. Chartrel N, Picot M, El Medhi M, Arabo A, Berrahmoune H, Alexandre D i wsp. *The neuropeptide 26RFa (QRFP) and its role in the regulation of energy homeostasis: A mini-review.* Front. Neurosci. 2016; 10: 549.
32. Takayasu S, Sakurai T, Iwasaki S, Teranishi H, Yamanaka A, Williams SC i wsp. *A neuropeptide ligand of the G protein-coupled receptor GPR103 regulates feeding, behavioral arousal, and blood pressure in mice.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006; 103(19): 7438–7443.
33. Bruzzone F, Lectez B, Alexandre D, Jegou S, Mounien L, Tollemer H i wsp. *Distribution of 26RFa binding sites and GPR103 mRNA in the central nervous system of the rat.* J. Comp. Neurol. 2007; 503(4): 573–591.
34. Moriya R, Sano H, Umeda T, Ito M, Takahashi Y, Matsuda M i wsp. *RFamide peptide QRFP43 causes obesity with hyperphagia and reduced thermogenesis in mice.* Endocrinology 2006; 147(6): 2916–2922.
35. Galusca B, Jeandel L, Germain N, Alexandre D, Leprince J, Anouar Y i wsp. *Orexigenic neuropeptide 26RFa: New evidence for an adaptive profile of appetite regulation in anorexia nervosa.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97(6): 2012–2018.
36. Blevins JE, Graham JL, Morton GJ, Bales KL, Schwartz MW, Baskin DG i wsp. *Chronic oxytocin administration inhibits food intake, increases energy expenditure, and produces weight loss in fructose-fed obese rhesus monkeys.* Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2015; 308(5): R431–438.
37. Sabatier N, Leng G, Menzies J. *Oxytocin, feeding, and satiety.* Front. Endocrinol. (Lausanne) 2013; 4: 35.
38. Lawson EA, Holsen LM, Santin M, DeSanti R, Meenaghan E, Eddy KT i wsp. *Postprandial oxytocin secretion is associated with severity of anxiety and depressive symptoms in anorexia nervosa.* J. Clin. Psychiatry 2013; 74(5): e451–457.
39. Afinogenova Y, Schmelkin C, Plessow F, Thomas JJ, Pulumo R, Micali N i wsp. *Low fasting oxytocin levels are associated with psychopathology in anorexia nervosa in partial recovery.* J. Clin. Psychiatry 2016; 77(11): e1483–e1490.
40. Oh IS, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K i wsp. *Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus.* Nature 2006; 443(7112): 709–712.

41. Prinz P, Goebel-Stengel M, Teuffel P, Rose M, Klapp BF, Stengel A. *Peripheral and central localization of the nesfatin-1 receptor using autoradiography in rats*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2016; 470(3): 521–527.
42. Goebel M, Stengel A, Wang L, Lambrecht NW, Tache Y. *Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei*. Neurosci. Lett. 2009; 452(3): 241–246.
43. Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, Inan S, Yang J, Chang JK i wsp. *Nesfatin-1: Distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain*. Endocrinology 2007; 148(10): 5088–5094.
44. Price CJ, Samson WK, Ferguson AV. *Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus*. Brain Res. 2008; 1230: 99–106.
45. Inhoff T, Monnikes H, Noetzel S, Stengel A, Goebel M, Dinh QT i wsp. *Desacyl ghrelin inhibits the orexigenic effect of peripherally injected ghrelin in rats*. Peptides 2008; 29(12): 2159–2168.
46. Darambazar G, Nakata M, Okada T, Wang L, Li E, Shinozaki A i wsp. *Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 is directly targeted by leptin and mediates its anorexigenic effect*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015; 456(4): 913–918.
47. Engster KM, Kroczyk AL, Rose M, Stengel A, Kobelt P. *Peripheral injection of bombesin induces c-Fos in NUCB2/nesfatin-1 neurons*. Brain. Res. 2016; 1648(Pt A): 46–53.
48. Sedbazar U, Ayush EA, Maejima Y, Yada T. *Neuropeptide Y and alpha-melanocyte-stimulating hormone reciprocally regulate nesfatin-1 neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus*. Neuroreport 2014; 25(18): 1453–1458.
49. Yosten GL, Samson WK. *The anorexigenic and hypertensive effects of nesfatin-1 are reversed by pretreatment with an oxytocin receptor antagonist*. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2010; 298(6): R1642–1647.
50. Yosten GL, Samson WK. *Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: Possible interaction with the central melanocortin system*. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2009; 297(2): R330–336.
51. Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, Kohno D, Onaka T, Takano E i wsp. *Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway*. Cell Metab. 2009; 10(5): 355–365.
52. Saito R, Sonoda S, Ueno H, Motojima Y, Yoshimura M, Maruyama T i wsp. *Involvement of central nesfatin-1 neurons on oxytocin-induced feeding suppression in rats*. Neurosci. Lett. 2017; 655: 54–60.
53. Akiyama Y, Yoshimura M, Nishimura K, Nishimura H, Sonoda S, Ueno H i wsp. *Activation of central nesfatin-1/NucB2 after intraperitoneally administered cisplatin in rats*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2017; 490(3): 794–799.
54. Mortazavi S, Gonzalez R, Ceddia R, Unniappan S. *Long-term infusion of nesfatin-1 causes a sustained regulation of whole-body energy homeostasis of male Fischer 344 rats*. Front. Cell. Dev. Biol. 2015; 3: 22.
55. Wu D, Yang M, Chen Y, Jia Y, Ma ZA, Boden G i wsp. *Hypothalamic nesfatin-1/NUCB2 knockdown augments hepatic gluconeogenesis that is correlated with inhibition of mTOR-STAT3 signaling pathway in rats*. Diabetes 2014; 63(4): 1234–1247.
56. Hofmann T, Ahnis A, Elbelt U, Rose M, Klapp BF, Stengel A. *NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated levels of anxiety in anorexia nervosa*. PLoS One 2015; 10(7): e0132058.
57. Lu J, Zhao J, Balesar R, Fronczyk R, Zhu QB, Wu XY i wsp. *Sexually dimorphic changes of hypocretin (orexin) in depression*. E. Bio. Medicine 2017; 18: 311–319.

58. Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I i wsp. *Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa*. Peptides 2011; 32(1): 150–153.
59. Tsuchiya T, Shimizu H, Yamada M, Osaki A, Oh IS, Ariyama Y i wsp. *Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males*. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2010; 73(4): 484–490.
60. Stengel A, Goebel M, Wang L, Rivier J, Kobelt P, Monnikes H i wsp. *Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: Differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor*. Endocrinology 2009; 150(11): 4911–4919.
61. Monteleone P, Maj M. *Dysfunctions of leptin, ghrelin, BDNF and endocannabinoids in eating disorders: Beyond the homeostatic control of food intake*. Psychoneuroendocrinology 2013; 38(3): 312–330.
62. Ge JF, Walewski JL, Anglade D, Berk PD. *Regulation of hepatocellular fatty acid uptake in mouse models of fatty liver disease with and without functional leptin signaling: Roles of NfKB and SREBP-1C and the effects of spexin*. Semin. Liver Dis. 2016; 36(4): 360–372.
63. Brandys MK, Kas MJ, Elburg van AA, Campbell IC, Adan RA. *A meta-analysis of circulating BDNF concentrations in anorexia nervosa*. World J. Biol. Psychiatry 2011; 12(6): 444–454.
64. Ribases M, Gratacos M, Fernandez-Aranda F, Bellodi L, Boni C, Anderluh M i wsp. *Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: A family-based association study of eight European populations*. Eur. J. Hum. Genet. 2005; 13(4): 428–434.
65. Eddy KT, Lawson EA, Meade C, Meenaghan E, Horton SE, Misra M i wsp. *Appetite regulatory hormones in women with anorexia nervosa: Binge-eating/purging versus restricting type*. J. Clin. Psychiatry 2015; 76(1): 19–24.
66. Saito S, Watanabe K, Hashimoto E, Saito T. *Low serum BDNF and food intake regulation: A possible new explanation of the pathophysiology of eating disorders*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2009; 33(2): 312–316.
67. Zwipp J, Hass J, Schober I, Geisler D, Ritschel F, Seidel M i wsp. *Serum brain-derived neurotrophic factor and cognitive functioning in underweight, weight-recovered and partially weight-recovered females with anorexia nervosa*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2014; 54: 163–169.
68. Liu X, Zhu Z, Kalyani M, Janik JM, Shi H. *Effects of energy status and diet on Bdnf expression in the ventromedial hypothalamus of male and female rats*. Physiol. Behav. 2014; 130: 99–107.
69. Kawada T. *Plasma BDNF levels and anxiety in women with recovery from anorexia nervosa*. Physiol. Behav. 2017; 177: 263.
70. Castro DC, Berridge KC. *Advances in the neurobiological bases for food 'liking' versus 'wanting'*. Physiol. Behav. 2014; 136: 22–30.
71. Faure A, Reynolds SM, Richard JM, Berridge KC. *Mesolimbic dopamine in desire and dread: enabling motivation to be generated by localized glutamate disruptions in nucleus accumbens*. J. Neurosci. 2008; 28(28): 7184–7192.
72. Chen X, Shu X, Cong ZK, Jiang ZY, Jiang H. *Nesfatin-1 acts on the dopaminergic reward pathway to inhibit food intake*. Neuropeptides 2015; 53: 45–50.
73. Abizaid A, Liu ZW, Andrews ZB, Shanabrough M, Borok E, Elsworth JD i wsp. *Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite*. J. Clin. Invest. 2006; 116(12): 3229–3239.
74. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB i wsp. *Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding*. Neuron 2006; 51(6): 801–810.

75. Herisson FM, Waas JR, Fredriksson R, Schioth HB, Levine AS, Olszewski PK. *Oxytocin acting in the nucleus accumbens core decreases food intake*. J. Neuroendocrinol. 2016; 28(4). DOI: 10.1111/jne.12381
76. Katsurada K, Maejima Y, Nakata M, Kodaira M, Suyama S, Iwasaki Y i wsp. *Endogenous GLP-1 acts on paraventricular nucleus to suppress feeding: Projection from nucleus tractus solitarius and activation of corticotropin-releasing hormone, nesfatin-1 and oxytocin neurons*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014; 451(2): 276–281.

Adres: Artur Pałasz
Zakład Histologii
Wydział Lekarski w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny
40-752 Katowice, ul. Medyków 18
e-mail: apalasz@sum.edu.pl

Otrzymano: 18.06.2018
Zrecenzowano: 23.10.2018
Otrzymano po poprawie: 13.12.2018
Przyjęto do druku: 5.01.2019