

**Praca poglądowa***Review*

ARTUR PAŁASZ<sup>1</sup>, ALEKSANDRA BRYZEK<sup>1</sup>, MAREK KRZYSTANEK<sup>2</sup>,  
RYSZARD WIADERKIEWICZ<sup>1</sup>

## **Anoreksygenna aktywność nesfatyny-1 w jądrach podwzgórza i jej potencjalne implikacje kliniczne**

### *Anorexigenic activity of nesfatin-1 in hypothalamic nuclei and its potential clinical implications*

<sup>1</sup> Katedra Morfologii, Zakład Histologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

**STRESZCZENIE**

Nesfatyna-1, nowo odkryty peptyd sytości, będący pochodną białka NUCB-2, charakteryzuje się szeroką dystrybucją w licznych neuronach kresomózgowia, śródmózgowia, pnia mózgu i rdzenia kręgowego. Jest substancją o silnym działaniu anoreksygennym, odgrywającą istotną rolę w pętlach neuronalnych podwzgórza regulujących przyjmowanie pokarmu i homeostazę energetyczną. Z drugiej strony, nesfatyna-1 może mieć swój udział w innych istotnych funkcjach mózgu jak: sen, zjawiska poznawcze, reakcje na stres i stany lękowe. Nesfatyna-1 jest immunohistochemicznie wykrywalna w jądrach podwzgórza: łukowatym (ARC), przykomorowym (PVN) i nadwzrokowym (SON), gdzie występuje wraz z peptydami POMC/CART, NPY, oksytocyną i wazopresyną. Działa ona poprzez receptor sprzężony z białkiem G, a jej efekt fizjologiczny opiera się na hamującej hiperpolaryzacji neuronów NPY/AgRP w ARC i sygnalizacji melanokortynowej w PVN. Podanie nesfatyny-1 znacząco hamuje zachowania konsumpcyjne i obniża przyrost masy ciała u zwierząt doświadczalnych. Choć szczegółowe dane na temat fizjologii nesfatyny-1 wciąż wymagają sprecyzowania, substancja ta wydaje się być w przyszłości użyteczna jako potencjalny lek w farmakoterapii otyłości u pacjentów przyjmujących środki antypsychotyczne i przeciwdepresyjne. Być może, domniemani antagoniści nesfatyny-1 mogą pomagać w leczeniu zaburzeń odżywiania m.in. anoreksji psychicznej.

**SUMMARY**

Nesfatin-1, a novel NUCB2-derived satiety peptide has a large distribution in numerous neurons of forebrain, hindbrain, brainstem and spinal cord. As a very potent anorexigenic substance seems to play a significant role in hypothalamic circuitries regulating food intake and energy homeostasis. On the other hand nesfatin-1 may be involved in other important brain functions such as sleep, cognition and anxiety- or stress-related responses. Nesfatin-1 is immunohistochemically detectable in arcuate (ARC), paraventricular (PVN) and supraoptic nuclei (SON), where the peptide is colocalized with POMC/CART, NPY, oxytocin and vasopressin. Nesfatin-1 interacts with a G-protein coupled receptor, its physiological effect depends on inhibitory hyperpolarization of NPY/AgRP neurons in ARC and melanocortin signaling in PVN. Administration of nesfatin-1 significantly inhibits consumatory behaviour and decreases weight gain in experimental animals. However, the details of nesfatin-1 physiology ought to be clarified, it will be useful in future as a potential drug in pharmacotherapy of obesity in patients treated with antipsychotics and antidepressants. Perhaps some putative nesfatin-1 antagonists may improve eating disorders e.g. anorexia nervosa.

---

**Słowa kluczowe:** nesfatyna-1, NUCB2, podwzgórze, melanokortyny NPY

**Key words:** nesfatin-1, NUCB2, hypothalamus, melanocortins, NPY

---

## WSTĘP

Pętle neuronalne podwzgórza odgrywają pierwszoplanową rolę w precyzyjnej regulacji procesu przyjmowania pokarmu, generują subiektywne odczuwanie stanu głodu i sytości, warunkują utrzymanie energetycznej homeostazy organizmu. Zakrojone w ostatnich latach na niezwykle szeroką skalę badania struktur podwzgórza, których efektem jest identyfikowanie nowych, dotąd nieznanych czynników regulacyjnych dowodzą, że neurofizjologiczne podłoże owych mechanizmów jest z pewnością znacznie bardziej złożone niż pierwotnie przypuszczano.

Nesfatyna-1 to poznany w ostatnich latach, niesłychanie interesujący 82-aminokwasowy peptyd regulatorowy, powstający w wyniku potranslacyjnej modyfikacji białka nukleobindyny-2 (NUCB2), produktu genu NUCB2. Skutkiem alternatywnej obróbki cząsteczki nukleobindyny-2 jest powstanie również innych pochodnych peptydów: nesfatyny 2 i 3, niewykazujących jednak aktywności nesfatyny-1 (Oh i wsp., 2006). Białkowa struktura NUCB2 ludzi i gryzoni wykazuje znaczną homologię sekwencji budujących ją aminokwasów, co dowodzi daleko idącego filogenetycznego konserwatywności genu, którego jest produktem. Badania elektrofizjologiczne neuronów podwzgórza, oparte o pomiar przepływu jonów  $Ca^{2+}$  sugerują, że nesfatyna-1 jest ligandem metabotropowego receptora sprzężonego z białkiem G i/o. Indukowane nesfatyną-1 zwiększenie stężenia wapnia w neuroplazmie jest jednak redukowane przez KT5720, specyficzny inhibitor kinazy białkowej A, co sugeruje udział tego, zależnego od cAMP enzymu w procesie transdukcji sygnału. Jest to zjawisko dalece nietypowe i zaskakujące, bowiem efektem aktywacji białka Gi jest ex definitione hamowanie cykazy adenylanowej, spadek stężenia cAMP i w konsekwencji inhibicja kinazy białkowej A. Jednym z możliwych wyjaśnień owego paradoksu jest sugestia, że nesfatyna-1 jest w stanie aktywować różne szlaki sygnałowe uruchamiając zamiennie, wzajemnie przełączalne wiązanie receptora z różnymi białkami G, początkowo aktywując Gi, a następnie stymulując Gs (Brailoiu i wsp., 2007). Nesfatyna-1 jest czynnikiem silnie anoreksygennym, wywołującym poczucie sytości, podana bezpośrednio do komór mózgu szczura, powoduje zależne od dawki hamowanie pobierania pokarmu, natomiast efektem prowadzenia ciągłego wlewu do komory III jest redukcja masy ciała i spadek zawartości żółtej tkanki tłuszczowej. Nesfatyna-1 pokonuje barierę krew-mózg, co stwarza potencjalną możliwość zastosowania jej, jako leku, który po osiągnięciu ośrodków podwzgórza wywoła efekt hamujący zachowania konsumpcyjne. Iniekcja dootrzewnowa nesfatyny-1 wywołuje u myszy 3-godzinną supresję przyjmowania pokarmu; podanie podskórne wywołuje identyczny efekt, a działanie anoreksygenne utrzymuje się przez 14 godzin. Powtarzalne dawki dootrzewnowe znacząco hamują przyrost masy ciała w cią-

gu 6 dni. Zbadano również możliwość podania nesfatyny-1 jako wziewnego aerozolu podawanego drogą donosową. Podanie dawki 10 nmoli peptydu do wnętrza obydwu nozdrzy szczura skutkowało znacznym spadkiem pobierania pożywienia przez 6 godzin (Shimizu i wsp., 2009). Nesfatyna-1 wydaje się być obiecującym, choć w chwili obecnej jedynie postulowanym lekiem w farmakoterapii otyłości, również tej będącej częstym efektem ubocznym przyjmowania leków antypsychotycznych i przeciwdepresyjnych. Z drugiej strony nie można wykluczyć scenariusza, w myśl którego nadmierna aktywacja zależnej od nesfatyny-1 sygnalizacji w kręgach regulacyjnych podwzgórza ma swój udział w patogenezie zaburzeń odżywiania, ze szczególnym uwzględnieniem anoreksji psychicznej. Opracowanie substancji będących selektywnymi antagonistami nesfatyny-1 byłoby zatem niezwykle cenne w procesie tworzenia eksperymentalnych modeli farmakoterapii tego poważnego schorzenia. Ekspresję mRNA nesfatyny wykryto również w komórkach tkanki tłuszczowej, natomiast cząsteczki peptydu zidentyfikowano w surowicy oraz płynie mózgowo-rdzeniowym szczura. Nie ustalono jednak pochodzenia krążącej nesfatyny-1, być może powstaje ona w licznych tkankach obwodowych w wyniku działania odpowiedniej konwertazy (Macro i wsp., 1996). Obecność nesfatyny-1 została ponadto stwierdzona w syntezujących grelinę X/A-podobnych komórkach endokrynowych błony śluzowej żołądka, co sugeruje jej udział w regulacji czynności wydzielniczych i motorycznych tego narządu (Maejima i wsp., 2009).

## EKSPRESJA NESFATYNY-1 W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM

Neurony wykazujące ekspresję nesfatyny-1 zlokalizowano w licznych strukturach podwzgórza szczura; jądrze łukowatym (ARC), jądrze przykomorowym (PVN), jądrze nadwzrokowym (SON), jądrze grzbietowo-przyśrodkowym (DMH) i polu bocznym podwzgórza (LHA), są one również wykrywalne w warstwie niepewnej (Shimizu i wsp., 2009). Również w pniu mózgu obecne są komórki nerwowe zdolne do syntezy nesfatyny-1, zlokalizowano je w rdzeniowych jądrach szwu oraz ośrodkach autonomicznych: jądrze dodatkowym nerwu okoruchowego (jądro Westphala-Edingera, EW), oraz w jądrze grzbietowym nerwu błędnego (Foo i wsp., 2008). W jądrze EW i jądrze grzbietowym nerwu X komórkami wykazującymi ekspresję nesfatyny-1 są neurony cholinergiczne, w przypadku jądra szwu neurony serotoninerdyczne. Nie można w związku z tym wykluczyć możliwości, że nesfatyna-1 uwalniana z zakończeń nerwu błędnego wpływa na aktywność przewodu pokarmowego i reguluje procesy trawienne, natomiast jej udział w fizjologii nerwu okoruchowego nie jest jednoznacznie wyjaśniony. Pojawiają się doniesienia, że ekspresja mRNA nesfatyny-1

oraz urokortyny-1 i CART (transkrypt regulowany kokainą i amfetaminą) w neuronach EW istotnie wzrasta pod wpływem ostrego stresu (Okere i wsp., 2010). Fakty te oczekują bez wątpienia szerszej interpretacji, zwłaszcza iż postulowany jest udział

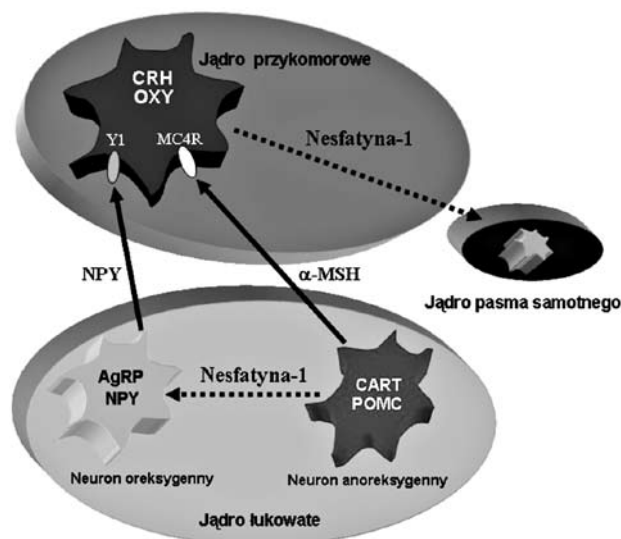
nesfatyny-1 w generowaniu ośrodkowych reakcji o charakterze lękowym (Merali i wsp., 2008). Ekspresję nesfatyny-1 manifestują również serotonergiczne neurony jądra bladego (RPa) i ciemnego (ROb) szwu, których współczulne aksony zaopatrują komórki tkanki tłuszczowej brunatnej, co nie wyklucza udziału tego peptydu w regulacji termogenezy (Nakamura i wsp., 2005). Efektem najnowszych prac eksperymentalnych jest wykazanie obecności nesfatyny-1 w tych okolicach mózgowia i rdzenia kręgowego, w których dotychczas nie była zidentyfikowana; pozytywną reakcją immunohistochemiczną charakteryzowały się perykariony kory gruszkowatej i wyspowej, jądra śródgruszkowatego (nucleus endopiriformis), bocznej przegrody, jądra środkowego ciała migdałowatego, jądra grzbietowego szwu oraz komórki Purkyne'go kory mózdzku. Co więcej, obecność nesfatyny-1 wykryto również we współczulnych i przywspółczulnych neuronach przedzwojowych, biorących swój początek w piersiowym, lędźwiowym i krzyżowym odcinku rdzenia kręgowego (Goebel i wsp., 2010). Dystrybucja nesfatyny-1 w perykarionach autonomicznych ośrodków mózgowia, przedzwojowych trzewnych neuronach motorycznych rdzenia kręgowego oraz jądrach kresomózgowia, zaangażowanych w odczuwanie bólu i procesy poznawcze, wydaje się potwierdzać przypuszczenie, że fizjologiczna rola nesfatyny-1 dalece wykracza poza sferę regulacji przyjmowania pokarmu i uczestniczy ona również w mechanizmach naczynioruchowych, neurosekrecyjnych i emocjonalnych.

## **EFEKTY FIZJOLOGICZNE NESFATYNY-1 I MODELE JEJ DZIAŁANIA NA POZIOMIE PĘTLI NEURONALNYCH PODWZGÓRZA**

Kluczowym elementem pętli neuronalnych podwzgórza są wyłączone z bariery krew-mózg jądra łukowate (ARC), których neurony są w stanie rejestrować obwodowe sygnały hormonalne w postaci docierających wraz krwią cząsteczek adipokin, greliny insuliny, cholecystokininy (CCK), peptydu YY (PYY), oksyntomoduliny i innych. Strukturę ARC tworzą dwa antagonistyczne czynnościowo rodzaje neuronów. Pierwsze z nich to komórki syntezujące oreksygenne czynniki: neuropeptyd Y (NPY) oraz białko pokrewne Agouti (AgRP). Drugą grupę stanowią natomiast neurony syntezujące proopiomelanokortynę (POMC) oraz transkrypt regulowany kokainą-amfetaminą (CART) – substancje wybitnie anoreksygenne. Neurony POMC/CART charakteryzują się znaczną ekspresją nesfatyny-1, której pierwotnie nie zidentyfikowano w komórkach NPY/AgRP (rycina 1.). Nie-

mniej najnowsze badania dowodzą, że pewna, stosunkowo ograniczona populacja komórek NPY (ok. 20%) wykazuje immunoreaktywność nesfatyny-1, co w niemalym stopniu komplikuje interpretację związanych z tym peptydem zjawisk sygnalizacyjnych w ARC (Inhoff i wsp., 2010). Uwolniona przez neurony POMC/CART nesfatyna-1 hamuje neurony NPY/AgRP w sposób bezpośredni wywołując ich hiperpolaryzację przy udziale ATP-zależnych kanałów potasowych Kir6.2. Glibenklamid, antagonistą tego typu kanałów K<sup>+</sup>, znosi efekt fizjologiczny peptydu, co potwierdza, że hiperpolaryzacja neuronów oreksygennych ARC jest kluczowym zjawiskiem w anoreksji indukowanej nesfatyną-1 (Price i wsp., 2008). Nesfatyna-1 może być również zaangażowana w deacylację podawanej obwodowo greliny, czego efektem jest zniesienie oreksygennego działania tego hormonu u szczurów w warunkach eksperymentalnych, neurony nesfatynowe jądra łukowatego są aktywowane przez jednoczesne podanie greliny i greliny deacylowanej. Być może deacylowana grelina może blokować wrażliwe na grelinę neurony NPY/AgRP za pośrednictwem neuronów wykazujących ekspresję nesfatyny-1 (Inhoff i wsp., 2008). Ekspresję nesfatyny-1 manifestują również perykariony jąder przykomorowego (PVN) i nadwzrokowego (SON), która zdaje się być modyfikowana stanem głodu i ponownym przyjmowaniem pokarmu (Kohn i wsp., 2008). Określone neurony PVN charakteryzują się również koekspresją oksytocyny, wazopresyny, tyreoliberyny (TRH) oraz kortykoliberyny (CRH), która wydaje się uczestniczyć w patogenezie zaburzeń odżywiania, w tym anoreksji psychicznej, oraz hamować przyjmowanie pokarmu w warunkach stresowych (Connan i wsp., 2007). Można zatem zaproponować hipotezę, że specyficzna, niewielka (13%) subpopulacja neuronów nesfatynowych PVN, która wykazuje koekspresję CRH, odpowiada za silne anoreksygenne efekty tego peptydu. Znacznie liczniejsza grupa neuronów nesfatynowych PVN (24%) wykazuje ekspresję oksytocyny, natomiast aż 40% neuronów oksytocynergicznych syntezuje nesfatynę-1. Owa cytofizjologiczna korelacja, nasuwa przypuszczenie, że istnieją czynnościowe powiązania pomiędzy tymi dwoma aktywnymi peptydami podwzgórza. Istnieją doniesienia, że aksony drobnokomórkowych oksytocynergicznych neuronów PVN docierają do jądra pasma samotnego (NST), miejsca integracji ośrodkowych i obwodowych szlaków kontroli przyjmowania pokarmu, gdzie wywierają efekt hamujący (Blevins i wsp., 2004; Sabatier, 2006). Zaobserwowano, że iniekcja -MSH do komór mózgowia szczura podnosi ekspresję mRNA NUCB2, białkowego prekursora nesfatyny-1 w neuronach PVN, co sugeruje, że komórki syntezujące ów peptyd funkcjonują za pośrednictwem receptorów melanokortynowych, choć mechanizmy tych oddziaływań nie są jeszcze poznane. Wzrost ekspresji NUCB2 nie jest obserwowany po uprzednim zastosowaniu SHU9119, selektywnego antagonisty receptorów melanokortynowych MC3

**Rycina 1.** Nesfatyna-1 w podwzgórzowej regulacji przyjmowania pokarmu i homeostazy energetycznej



i MC4, co przemawia za słuszością tej hipotezy (Brailoiu i wsp., 2007). Receptor melanokortynowy MC4 w PVN odgrywa niezwykle doniosłą rolę w regulacji procesu jedzenia, można więc spekulować, że neurony nesfatynowe-1 wykazujące koekspresję oksytocyny, wazopresyny i CRH są efektorami w melanokortynowym szlaku sygnalizacyjnym (Kishi i wsp., 2003). Zauważono, że indukowana ponownym podjęciem odżywiania ekspresja c-Fos w neuronach brzusznej, drobnokomórkowej strefy PVN zależy od sygnalizacji melanokortynowej (Singru i wsp., 2007). Prawdopodobnie zainicjowanie jedzenia po okresie głodu wpływa na neurony POMC, które wywołują ekspresję c-Fos w neuronach nesfatynowych-1. Również neuromedyna U (NMU) może być regulowana przez nesfatynę-1, bowiem po jej dokomorowej iniekcji następuje wzrost ekspresji c-Fos w PVN i SON (Ozaki i wsp., 2002). Nesfatyna-1 wykazuje także koekspresję z czynnikiem koncentrującym melaninę (MCH) w neuronach guzowej części podwzgórza, w ok. 80% komórek nesfatynowych-1 wykrywalny jest MCH (Fort i wsp., 2008). Rodzi się więc domniemanie, że nesfatyna-1 może być zaangażowana w szereg innych MCH-zależnych czynności podwzgórza jak: regulacja procesów autonomicznych, reakcja na stres, generowanie nastroju, czynności poznawcze i sen. Istnieją ponadto doniesienia, że podanie nesfatyny-1 obniża poziom glukozy we krwi myszy z hiperglikemicznym profilem genetycznym (Su i wsp., 2010).

## PERSPEKTYWY ZASTOSOWAŃ KLINICZNYCH NESFATYNY-1

Istnieją podstawy, aby uznać nesfatynę-1, za czynnik obiecujący z punktu widzenia zastosowań klinicznych. Może być ona pomocna w diagnostyce pewnych typów schorzeń

oraz funkcjonować jako lek w terapii zaburzeń metabolicznych oraz otyłości różnego pochodzenia. Stwierdzono, że poziom nesfatyny-1 w surowicy u pacjentów dotkniętych pierwotnymi uogólnionymi napadami padaczkowymi jest znacząco podniesiony. Należy zatem rozważyć wykorzystanie tego peptydu jako potencjalnego biomarkera w diagnostyce epilepsji (Aydin i wsp., 2009). Duży problem kliniczny stanowi wzrost masy ciała u pacjentów psychiatrycznych przyjmujących leki antypsychotyczne, antydepresyjne i inne. U wielu z nich może mieć miejsce znaczne obniżenie wrażliwości ośrodków podwzgórza na leptynę i inne adipokiny (Haymsfield i wsp., 1999). Wydaje się, że w tych przypadkach istotną poprawę może przynieść zastosowanie nesfatyny-1; stwierdzono bowiem eksperymentalnie, że podana dootrzewnowo znacznie zmniejsza przyjmowanie pokarmu u zwierząt wykazujących leptynooporność oraz redukuje przyrost masy ciała w ciągu kilku dni. Możliwą drogą administracji leku wydaje się być iniekcja podskórna, jednak szczególnie interesujące i wygodne z punktu widzenia komfortu terapii wydaje się być podawanie nesfatyny-1 drogą donosową, efektywne w zwierzęcym modelu eksperymentalnym (Shimazu i wsp., 2009). Celowe jest również poszukiwanie selektywnych antagonistów nesfatyny-1, które być może przyczynią się do otwarcia nowego rozdziału w farmakoterapii zaburzeń odżywiania m.in. anoreksji psychicznej. Badania nesfatyny-1 i jej pochodnych znajdują się obecnie w fazie inicjalnej, zatem możliwe zastosowania kliniczne tej substancji, choć z pewnością warte uwagi, są nadal spekulatywne i wymagają odpowiedzi na szereg pytań, dotyczących m.in. farmakokinetyki, potencjalnych działań niepożądanych oraz interakcji z innymi lekami.

## PIŚMIENNICTWO

1. Aydin S, Dag E, Ozkan Y, Erman F, Dagli AF, Kilic N, Sahin I, Karatas F, Yoldas T, Barim AO, Kendir Y. Nesfatin-1 and ghrelin levels in serum and saliva of epileptic patients: hormonal changes can have a major effect on seizure disorders. *Mol Cell Biochem* 2009; 328: 49-56.
2. Blevins JE, Schwartz MW, Baskin DG. Evidence that paraventricular nucleus oxytocin neurons link hypothalamic leptin action to caudal brain stem nuclei controlling meal size. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: 87-96.
3. Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, Inan S, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain. *Endocrinology* 2007; 148: 5088-94.
4. Connan F, Lightman SL, Landau S, Wheeler M, Treasure J, Campbell IC. An investigation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity in anorexia nervosa: the role of CRH and AVP. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 131-43.
5. Foo KS, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience* 2008; 156: 563-79.
6. Fort P, Salvert D, Hanriot L, Jego S, Shimizu H, Hashimoto K, Mori M, Luppi PH. The satiety molecule nesfatin-1 is co-

- expressed with melanin concentrating hormone in tuberal hypothalamic neurons of the rat. *Neuroscience* 2008; 155: 174-81.
7. Goebel M, Stengel A, Wang L, Lambrecht NW, Taché Y. Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. *Neurosci Lett* 2009; 452: 241-6.
  8. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282: 1568-75.
  9. Inhoff T, Stengel A, Peter L, Goebel M, Taché Y, Bannert N, Wiedenmann B, Klapp BF, Mönnikes H, Kobelt P. Novel insight in distribution of nesfatin-1 and phospho-mTOR in the arcuate nucleus of the hypothalamus of rats. *Peptides* 2010; 31: 257-62.
  10. Inhoff T, Mönnikes H, Noetzel S, Stengel A, Goebel M, Dinh QT, Riedl A, Bannert N, Wissler AS, Wiedenmann B, Klapp BF, Taché Y, Kobelt P. Desacyl ghrelin inhibits the orexigenic effect of peripherally injected ghrelin in rats. *Peptides* 2008; 29: 2159-68.
  11. Kishi T, Aschkenasi CJ, Lee CE, Mountjoy KG, Saper CB, Elmquist JK. Expression of melanocortin 4 receptor mRNA in the central nervous system of the rat. *J Comp Neurol* 2003; 457: 213-35.
  12. Kohno D, Nakata M, Maejima Y, Shimizu H, Sedbazar U, Yoshida N, Dezaki K, Onaka T, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology* 2008; 149: 1295-301.
  13. Macro JA, Dimaline R, Dockray GJ. Identification and expression of prohormone-converting enzymes in the rat stomach. *Am J Physiol* 1996; 270: 87-93.
  14. Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, Kohno D, Onaka T, Takano E, Yoshida N, Koike M, Uchiyama Y, Fujiwara K, Yoshiro T, Horvath TL, Dietrich MO, Tanaka S, Dezaki K, Oh-I S, Hashimoto K, Shimizu H, Nakata M, Mori M, Yada T. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metab* 2009; 10: 355-65.
  15. Merali Z, Cayer C, Kent P, Anisman H. Nesfatin-1 increases anxiety- and fear-related behaviors in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 201: 115-23.
  16. Nakamura K, Matsumura K, Kobayashi S, Kaneko T. Sympathetic premotor neurons mediating thermoregulatory functions. *Neurosci Res* 2005; 51: 1-8.
  17. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, Eguchi H, Yamamoto M, Imaki T, Hashimoto K, Tsuchiya T, Monden T, Horiguchi K, Yamada M, Mori M. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709-12.
  18. Okere B, Xu L, Roubos EW, Sonetti D, Kozicz T. Restraint stress alters the secretory activity of neurons co-expressing urocortin-1, cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide and nesfatin-1 in the mouse Edinger-Westphal nucleus. *Brain Res* 2010; 1317: 92-9.
  19. Ozaki Y, Onaka T, Nakazato M, Saito J, Kanemoto K, Matsumoto T, Ueta Y. Centrally administered neuromedin U activates neurosecretion and induction of c-fos messenger ribonucleic acid in the paraventricular and supraoptic nuclei of rat. *Endocrinology* 2002; 143: 4320-9.
  20. Price CJ, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus. *Brain Res* 2008; 1230: 99-106.
  21. Sabatier N. alpha-Melanocyte-stimulating hormone and oxytocin: a peptide signalling cascade in the hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 703-10.
  22. Shimizu H, Oh-I S, Okada S, Mori M. Nesfatin-1: an overview and future clinical application. *Endocr J* 2009; 56: 537-43.
  23. Singru PS, Sánchez E, Fekete C, Lechan RM. Importance of melanocortin signaling in refeeding-induced neuronal activation and satiety. *Endocrinology* 2007; 148: 638-46.
  24. Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F, Liu JN. The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1039-42.

---

*Adres korespondencyjny:*

*Artur Pałasz*

*Katedra Morfologii, Zakład Histologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach*

*ul. Medyków 18, 40-0752 Katowice.*

*tel. 032 2088377, e-mail: apalasz@slam.katowice.pl*

---