



UPPSALA  
UNIVERSITET

# Hormonet leptin och dess funktioner

Amalia Clausson

---

Independent Project in Biology  
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2014  
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

## Ordlista

Term / Förkortning	Betydelse
AGRP-nerv	Nerv, utsöndrar orexigena hormon
Anorexigen	Minskar aptiten
ARC	Arcuate nuclei, del av hypotalamus
CCK	Cholecystokinin, hormon
CRH	Corticotrophin-frisättande hormon
DMN	Dorsomediala nuclei, del av hypotalamus
DVC	Dorsal vagal komplex
ERK	Extracellulär-signal- reglerat kinas
FOXO1	Forkhead box protein O1
FSH	Follikelstimulerande hormon
GHSR	Tillväxthormon-utsöndrande receptor
GLP-1	Glukagon-lik peptid 1, hormon
GnRH	Gonadotropin-frisättande hormon
LepR(a-f)	Leptin receptor (a-f)
LH	Luteiniserande hormon
LHA	Lateral hypotalamus-området, del av hypotalamus
MCH	Melanin-koncentrerande hormon-nerver
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NTS	Nucleus of the tractus solitarius
Orexigen	Ökar aptiten
Orexin-nerv	Nerv, utsöndrar orexin
PKD1	Fosfoinositid-beroende kinas 1
PI3K	Fosfatidylinositol 3-kinas
PIP3	Fosfatidylinositol-3,4,5-trifosfat
PKB	Proteinkinase B
POMC-nerv	Nerv, utsöndrar anorexigena hormon
PVN	Paraventrikulära nuclei, del av hypotalamus
PYY	Peptid YY, hormon
SHP2	Tyrosinfosfatase 2 med SH2
SOCS3	Supressor av cytokin signalering 3
STAT (3 & 5)	Signaltransduktor & aktiverare av transkription 3 & 5
TRH	Thyrotropinfrisättande hormon
VMN	Ventromediala nuclei, del av hypotalamus

## Sammandrag

Leptinet upptäcktes 1994 och produceras bland annat i adipocyter, brun fettvävnad, hypofys samt moderkaka. Hormonet har sex olika typer av receptorer att binda till, LepRa, -b, -c, -d, -e och -f, där LepRb är den enda receptorn som stimulerar intracellulär signaltransduktion. Receptorn har hittats i bland annat hypotalamus, lever, njure samt lunga och har troligtvis en kontrollerande roll i de funktioner som sköts av dessa organ, även om rollen inte är fullt känd. Reglering av aptit är en av de många funktioner som kontrolleras av leptin samt andra hormoner, vilka påverkar nervsystemet i hypotalamus och hjärnstammen. Dessa hormoner är producerade både lokalt samt i andra organ i kroppen och kan exempelvis vara ghrelin, insulin och PYY. Det har även visats att leptin är viktig vid initiering av pubertet samt fullt fungerande reproduktion. Skulle leptinet eller dess receptorer vara bristfälliga i dess funktion leder det till vissa typer av sjukdomar, exempelvis fetma och hypogonadism.

## Inledning

Den mänskliga kroppen är ett komplext maskineri vilken har evoluerats fram under hennes existens på jorden och består av många system. Hormoner är kemiska signaler i det endokrina systemet, ett kroppsligt kontrollsystem vilket i sig även är utav komplex karaktär då det består av flera funktioner vilka ska reglera andra system i kroppen samt synkronisera ett flertal biologiska reaktioner. Hormonerna reglerar allt från huruvida ett foster blir en flicka eller pojke till vårt begär efter föda. Leptin är ett av de många hormoner som verkar i kroppen och funderingen ligger kring frågan om det kan verka i flera system eller endast ett? Kan leptinbrist eller -överproduktion ligga som grund för några sjukdomar?

Leptin har efter sin upptäckt 1994 (Zhang *et al.* 1994), ofta blivit uppmärksammat i samband med den vanligt förekommande sjukdomen fetma och hormonet ses främst som aptitreglerande. Genom att svara på ovanstående frågor och undersöka detta specifika hormon samt dess funktioner är målet med uppsatsen att visa leptinets biologiska betydelse samt demonstrera kroppens komplexitet. Denna uppsats kommer presentera leptin och några av dess olika funktioner, främst de fundamentala mekanismerna vid aptitreglering för att exemplifiera ett system leptinet påverkar. Slutligen ska några av de sjukdomar som kan uppkomma till följd av abnormala funktioner hos hormonet beskrivas.

## 1. Leptin

### 1.1 Historik

1950 och 1965 identifierades två möss med identiska fenotyper: sjuklig fetma, insulinresistens (kräver en högre insulinnivå för att upprätthålla glukosnivån i blodet), infertilitet samt psykisk trötthet. Den ena musen benämndes ”obese” (*ob/ob*) och den andra ”diabetic” (*db/db*) där (*ob/ob*) visade sig ha brist på en blodburen faktor och (*db/db*) brist på faktorns receptorer (Coleman 2010). 1994 upptäcktes den 16 kilodalton tunga faktorn vid fortsatta studier av ovan nämnda musmutanter och erhöll namnet *leptin* (Zhang *et al.* 1994), året efter identifierades även receptorn (LepR) (Tartaglia *et al.* 1995). Leptin har visat sig

strukturen mässigt vara en medlem av typ I helikal cytokin familjen och är släkt med tillväxthormon, prolaktin samt interleukiner (Huisling *et al.* 2006).

Leptin ansågs till en början bara utsöndras från adipocyter till blodet hos däggdjur (Zhang *et al.* 1994). Efter senare studier har det dock visats att hormonet även produceras av många andra vävnader, som brun fettvävnad, hypofys, mage, moderkaka, bröstkörtlar, äggblåsor samt vissa organ hos fostret som hjärta, ben eller brosk och kanske även hjärna (Trayhurn *et al.* 1999).

## 1.2 Receptorer

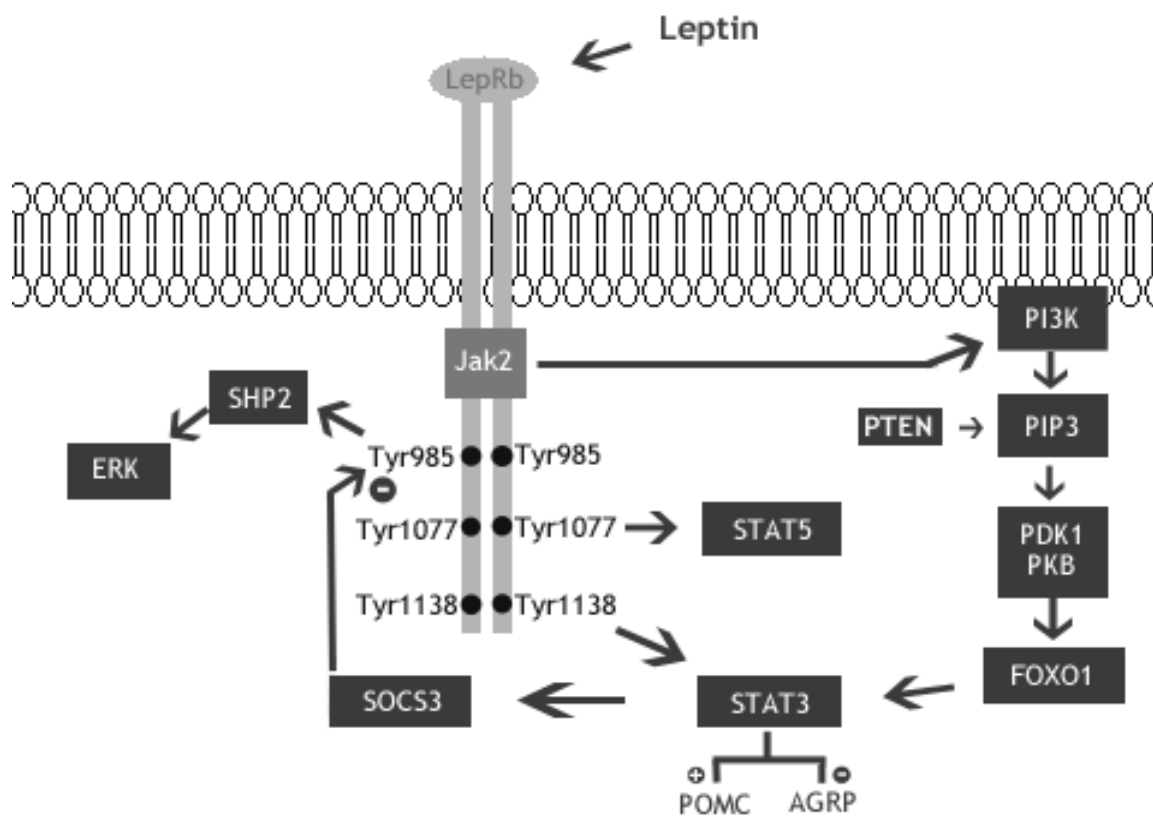
Leptinreceptorn (LepR) tillhör typ I helikal cytokin receptor familjen och är transmembranbunden (Liongue & Ward 2007). Det finns sex isoformer vilka uppkommit till följd av att transkriptioner blir splitsade olika i LepR genen, LepRa-f (Ahima & Osei 2004), vilka kan delas in i tre grupper: långa, korta och utsöndrade (Tartaglia, 1997). De har alla en extracellulär domän vid vilken liganden binder men skiljer sig i de transmembrana och intracellulära domänerna. LepRb är den enda långa formen av leptinreceptorer med en ungefär trehundra aminosyror lång intracellulär domän innehållande rester av tyrosin viktig för stimulering av signaltransduktion (Ahima & Osei 2004). Den hittas främst i hypotalamus men uttrycks även i andra vävnader, så som lever (Ikejima *et al.* 2002), njure, lunga (Fei *et al.* 1997), mage (Sobhani *et al.* 2000), celler i bukspottkörtel (Covey *et al.* 2006) samt celler verkande för immunförsvaret (Lord *et al.* 1998). De korta receptorerna har en trettio-fyrtio aminosyror lång cytoplasmisk domän och innefattar LepRa, -c, -d och -f, de tros ha en roll vid transporten av leptin över blodhjärnbarriären (El Haschimi *et al.* 2000). LepRe saknar den transmembrana och intracellulära domänen helt och tillhör därför grupp ”utsöndrade” (Ahima & Osei 2004). Dessa reglerar troligen leptinets biologiska aktivitet genom att binda till vid dess cirkulation i blodet (Ge *et al.* 2002).

## 1.3 Signaltransduktion

LepRb signalerar via icke kovalent bundna tyrosinkinaser från jakkinassläktet istället för via enzymaktivitet (Kloek *et al.* 2002). Vid bindning av leptin sker en konformationsändring av homodimeren vilket leder till autofosforylering av i detta fall Jak2, vilken i sin tur fosforylerar tre olika sekvenser av tyrosin på receptorns cytoplasmiska domän, Tyr<sub>985</sub>, Tyr<sub>1077</sub> samt Tyr<sub>1138</sub> (Banks *et al.* 2000). Fosforylering av Tyr<sub>985</sub> förvärvar SHP2 (tyrosin fosfatas 2 innehållande SH2) (Carpenter *et al.* 1998) då det bildas en bindningsplats för fosfataset (Banks *et al.* 2000, Kloek *et al.* 2002), vilket sedan främjar aktivering av kaskaden ERK (extracellulär signal reglerat kinas) (Villanueva & Myers, 2008). Vid fosforylering av Tyr<sub>1077</sub> rekryteras samt fosforyleras STAT5, signaltransduktor och aktiverare av transkription 5 (Gong *et al.* 2007) medan fosforylering av Tyr<sub>1138</sub> rekryterar samt fosforylerar STAT3 (Villanueva & Myers 2008). STAT3 stimulerar uttryckning av POMC samt inhiberar uttryckning av AGRP, vilket är viktigt för anorexigena effekter av leptin och energiförbrukning (Munzberg *et al.* 2003, Kitamura *et al.* 2006). Transkriptionsfaktorn reglerar även genuttryck för SOCS3 (supressor av cytokin signalering 3) vilken binder till Tyr<sub>985</sub> och reglerar hela signaltransduktionen negativt (Figur 2) (Bjørbaek *et al.* 2000). Troligtvis reglerar leptin inhibering av orexigena hormon från Tyr<sub>985</sub> samt Tyr<sub>1138</sub> via Jaks2

eller Tyr<sup>1077</sup> (Myers *et al.* 2008). Orexigena hormon är ämnen som ökar aptiten medan anorexigena hormon minskar den (Schneeberger *et al.* 2014).

Utöver Tyr<sup>985</sup>, Tyr<sup>1077</sup> och Tyr<sup>1138</sup> aktiverar leptin även fosfatidylinositol 3-kinas (PI3K) banan, vilken krävs för en leptinreglerad energibalans. Aktivering av PI3K genererar fosfatidylinositol-3,4,5-trifosfat (PIP<sub>3</sub>) vilket i sin tur aktiverar fosfoinositid-beroende kinas 1 (PDK1) samt proteinkinas B (PKB) som fosforylerar transkriptionsfaktorn ”forkhead box protein O1” (FOXO1). Via fosforyleringen verkar STAT3 stimulerande respektive inhiberande då transkriptionsfaktorn därmed tillåts binda till promotorer av POMC respektive AGRP (Kitamura *et al.* 2006). Samtidigt balanseras PI3K-vägen av fosfatas och tensin homolog PTEN, vilken defosforylerar PIP<sub>3</sub> (Munzberg *et al.* 2003).



Figur 1. Förenklad överblick av leptinets signaltransduktion. Omritad efter Denver *et al.* (2011) och Myers *et al.* (2008).

Bristfällig reglering av STAT3 från LepRb har visats leda till hyperfagi samt minskad energiförbrukning vilket fortsättningsvis, trots högre leptin-nivåer i blodet, resulterar i fetma. Den förhöjda leptin-nivån står i relation till ökad fettvävnad samt leptinresistens (Bates *et al.* 2003), där det sistnämnda innebär att den förhöjda nivån av leptin brister i sin förmåga att dämpa hunger samt hindra fetma (Farooqi & O'Rahilly 2005). En studie av möss med muterade LepRb, och därmed bristfällig reglering av STAT3, visade att det fanns mindre POMC mRNA i mössens hypothalamus (Bates *et al.* 2003).

I en annan studie av möss med muterade Tyr<sup>985</sup> (på så vis att fosforylering ej äger rum och SHP2 samt SOCS3 därmed ej rekryteras), demonstrerades minskat uttryck av orexigena

neuropeptider i hypotalamus (i arcuate nuclei) samt reducerat födointag och fettvävnad, trots låg leptinnivå. Eftersom Tyr<sub>985</sub> ej fosforyleras, aktiveras inte den inhiberande signalen av signaltransduktionen vilket resulterar i förhöjd känslighet för leptin. Dessa resultat visar på att Tyr<sub>985</sub> troligen är viktig för dämpningen av leptinets verkan (Bjørnbæk *et al.* 2000).

## 2. Funktioner av leptin

Leptinet är pleiotropiskt och kan alltså påverka mer än en egenskap hos en individ. Under senare år uppenbarats att hormonet påverkar ombildning av ben, broskceller och stimulerar linjär tillväxt. Stimuleringen är ett resultat av leptinets reglering av energibalansen samt stimulering av både produktion och utsöndring av tillväxthormon hos hypotalamus (Gat-Yablonski & Phillip 2008). Samtidigt påverkar leptinet även utveckling och bevarande av lämpligt antal hjärnceller (Steppan & Swick 1999) och ska vara viktig för normal utveckling av strukturer samt funktioner i hjärnan hos foster och nyfödda (Udagawa *et al.* 2007). Leptinets receptor har även hittats i lungans bronkitceller och makrofager (Malli *et al.* 2010) samt i stamceller och B-cellers föregångare (Lam & Lu 2007). Hormonet har ytterligare funktioner i människokroppen, vissa mer undersökta än andra, och några av dem ska uppföljningsvis presenteras mer detaljerat.

### 2.1 Aptitreglering

Det är olika nervsystem som kontrollerar reglering av aptit genom att sammanfläta kognitiva, njutnings-, emotionella samt homeostatiska signaler och sedan reglera energibalansen genom att kontrollera beteende samt autonoma och endokrina reaktioner utefter dessa. De två främsta organen som är involverade i denna reglering är hypotalamus och hjärnstammen (Schneeberger *et al.* 2014).

#### 2.1.1 Hypotalamus

Genom att producera olika typer av hormon kontrollerar hypotalamus blodtryck, kroppstemperatur, sömn, ämnesomsättning och andra aktiviteter i det autonoma nervsystemet, utöver aptitreglering. Organet består av fem olika nuclei vilka innehar olika funktioner avsedda för specifika ändamål: Arcuate nuclei (ARC), paraventrikulära nuclei (PVN), laterala hypotalamusområdet (LHA), dorsomediala nuclei (DMN) och ventromediala nuclei (VMN) (Schneeberger *et al.* 2014).

- Arcuate nuclei, ARC

Energihomeostasen kontrolleras av ARC med hjälp av dess semipermeabla blodhjärnbarriär som möjliggör igenkänning av närings- och hormonnivåer i blodet (Broadwell & Brightman 1976). ARC innefattar två olika typer av nerver, en grupp som uttrycker orexigena hormon och en grupp som uttrycker anorexigena hormon, vilka kontrollerar aptit samt energiförbrukning (Schneeberger *et al.* 2014).

De nerver vilka utsöndrar orexigena hormon i ARC benämns AGRP-nerver medan POMC-nerver utsöndrar hormon som har anorexigen inverkan. Tillsammans med nerver i hjärnstammen känner POMC-nerver av och integrerar de ovannämnda signalerna och därmed möjliggör en viktig kontroll av födointag samt energiförbrukning (Schneeberger *et al.* 2014).

Utsöndring av de orexigena hormonerna sker i relation till tillgänglig energi, utsöndringen ökar vid fasta och minskar vid födointag (Beck *et al.* 1990, Kalra *et al.* 1991). Frisättning av hormonerna stimulerar även födointag samtidigt som energiförbrukningen minskar (Graham *et al.* 1997, Ollmann *et al.* 1997, Small *et al.* 2003). Anorexigena hormoner uttrycks mer vid födointag och agerar inhiberande av ytterligare intag (Kristensen *et al.* 1998). Nivåerna minskar vid fasta eftersom hormonet verkar inhiberande (Poggioli *et al.* 1986, Schwartz *et al.* 1997, Wirth *et al.* 2001).

- Paraventriculära nuclei, PVN

PVN innerveras (kontrolleras med nerver) av ARC och regioner utanför hypotalamus, så som NTS (nucleus of the tractus solitarius), och är högst känslig för de ovan nämnda endogena hormoner som erhålls från ARC (Stanley *et al.* 1986, Kim *et al.* 2000). PVN innefattar nerver som frigör thyrotropinfrisättande hormon (TRH) i förhållande till hormon från ARC, anorexigena hormoner aktiverar och de orexigena inaktiverar (Fekete *et al.* 2000, 2004). Nerver vilka utsöndrar corticotropinfrisättande hormon (CRH) innerverar AGRP och kontrollerar hormon som påverkar utsöndring från POMC (Richard & Baraboi, 2004).

- Lateral hypotalamus området, LHA

Lateral hypotalamus området består liksom ARC av två grupper av nerver, orexin-nerver samt melanin-koncentrerande hormon-nerver (MCH). Orexin-nerver producerar två typer av hormoner och ökar utsöndringen i anknytning till fasta för att stimulera födointag (Sakurai *et al.* 1998). Dessa nerver innerverar ARC, PVN samt NTS (Peyron *et al.* 1998). Även produktionen hos MCH ökar i anknytning till fasta då de liksom orexin-nerverna utsöndrar orexigena hormoner (Qu *et al.* 1996). Rubning hos receptorn eller av produktionen av hormonerna leder troligen till magerhet (Marsh *et al.* 2002).

- Dorsomediala nuclei, DMN

DMN erhåller projektioner främst från ARC och projekterar till PVN och LHA. Vid kontroll av aptit och energibalans är detta nervkluster viktigt då det uttrycker ett flertal delaktiga neuropeptider, exempelvis CRH och den orexigena neuropeptid Y (NPY), samt receptorer för olika peptider. Produktionen av NPY har visats vara förhöjd i modelldjur som lider av fetma (Guan *et al.* 1998, Bi *et al.* 2001).

- Ventromediala nuclei, VMN

Det sista nervklustret blir även innerverat av ARC samtidigt som det själv projekterar till de andra delarna av hypotalamus samt hjärnstammen (Cheung *et al.* 2013). VMN innefattar bland annat nerver uttryckande en typ av nervtillväxtfaktor vilka förhindrar hyperfagi (konstant hunger) och fetma (Lyons *et al.* 1999, Yeo *et al.* 2004) då det verkar inhiberande av födointag (Xu *et al.* 2003).

### 2.1.2 Hjärnstammen

Genom att behandla information om energistatusen från olika arbetande nerver kontrollerar hjärnstammen energibalansen i kroppen. Nerverna känner av utsöndring av hormoner och

metaboliter från olika organ, erhåller information från mag-tarmkanalen, tar emot intryck från omgivande nuclei vilka får signaler om energistatusen, samt projekterar till omgivande nervbanor vilka kontrollerar energibalansen. Överföringen av de afferenta signalerna till de omgivande nervbanorna sköts av dorsal vagal komplex (DVC) som innefattar bland annat NTS (Schneeberger *et al.* 2014). Informationen från mag-tarmkanalen är viktig då den beskriver näringsinnehållet, mängden producerade hormon samt utvidgningen av kanalens hålrum (Travagli *et al.* 2006). Hjärnstammens nerver utsöndrar ett flertal neuropeptider vilka reglerar aptit, bland andra POMC, proglukagon och NPY, samt uttrycker tillhörande receptorer vilket visar på att det troligen finns lokala aptitreglerande nervbanor. Hjärnstammen uttrycker även ett antal receptorer för cirkulerande hormon producerade i annan kroppsdel som exempelvis leptin, ghrelin, glukagon-lik peptid 1 (GLP-1) och cholecystokinin (CCK) (Schneeberger *et al.* 2014).

Likt tidigare nämnt innerverar POMC-nerver NTS och kommunicerar med hjälp av anorexigena hormoner (Palkovits & Eskay 1987) vilket leder till reduktion av födointag samt en ökning av energiförbrukning (Williams *et al.* 2000). Även tidigare nämnda orexin-nerver samt MCH-nerver projekterar till NTS (Ciriello *et al.* 2003) och stimulerar intag av föda (Parise *et al.* 2011). Med denna information i åtanke är det tydligt att även hjärnstammen är en viktig del av aptitregleringen. Följande hormon aktiverar de olika nervbanorna.

### 2.1.3 Hormoner involverade i aptitreglering

Utöver de centrala hormonerna påverkas nervgrupperna i ARC även av hormoner från periferin, som leptin, insulin samt hormon från mag-tarmkanalen (Figur 2) (Schneeberger *et al.* 2014). Många andra hormon är inblandade i aptitregleringen men uppföljningsvis kommer en översikt över de viktigaste hormonerna.

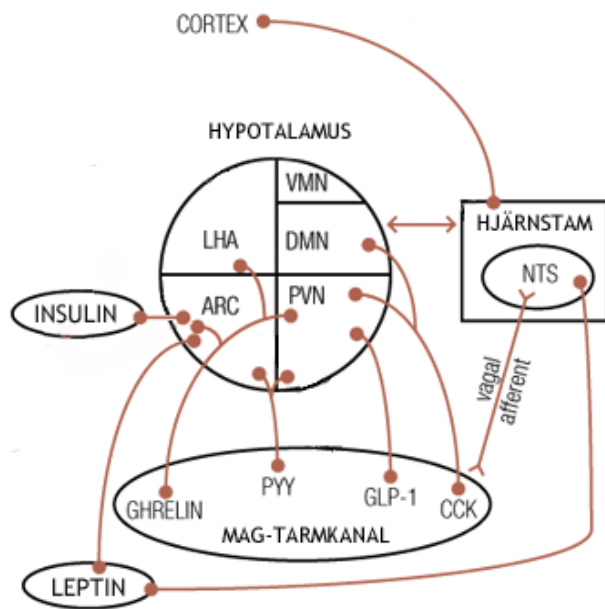
- Leptin

Leptin stimulerar transkription av neuropeptider från POMC, depolariserar POMC-nerver och ökar bearbetning samt utsöndring av anorexigena hormon (Munzberg *et al.* 2003) samtidigt som det dämpar uttryck och utsöndring av orexigena neuropeptider (Stephens *et al.* 1995). Som följd av för stort födointag under flera dagar höjs leptinnivån (Kolaczynski *et al.* 1996), men den sjunker vid fasta och ytterligare vid svält. Den låga nivån som då nås dämpar reproduktionen, hypotalamus-hypofys-sköldkörtel-axeln samt immunförsvaret och aktiverar hypotalamus-hypofysen-binjure-axeln, också kallad stressaxeln (Ahima *et al.* 1996). Utefter de fenotyper som karakteriserar leptinbrist har det föreslagits att följderna blir kompensatoriska - extrem hunger, en minskning av ämnesomsättningen samt förändrade hormonella nivåer - i försök att återställa energibalansen (Ahima *et al.* 1999).

- Insulin

Insulin produceras av  $\beta$ -celler i bukspottkörteln som svar på glukos i blodet och når centrala nervsystemet via transport genom blodhjärnbarriären förmedlad av en receptor. Studier har visat att injektioner av insulin leder till reducerat födointag (Baura *et al.* 1993) då dess bindning till receptorer i ARC reducerar frigörelse av NPY samt stimulerar POMC-nerver (Benoit *et al.* 2002).





Figur 2. En förenklad bild över aptitregleringens olika nervsystem samt involverade hormon från periferin. Hypotalamus erhåller hormonella signaler från mag-tarmkanalen, bukspottkörteln och leptinproducerande organ samtidigt som den är kopplad till hjärnstammen via nerver. Hjärnstammen får afferenta signaler via nerver från mag-tarmkanalen till NTS samt signaler om energistatusen från nuclei i cortex. Omritad efter Simpson *et al.* (2009).

- Ghrelin

1999 upptäcktes ghrelin som en ligand vilken binder till GHSR, en receptor som stimulerar utsöndring av tillväxthormon. Hormonet produceras i magen (Kojima *et al.* 1999), mer i förhållande till fasta och mindre efter intag av föda då det stimulerar intaget men även aptit (Tschop *et al.* 2000). GHSR är uttryckt i ARC (Willeesen *et al.* 1999) och är viktig för de orexigena effekterna ghrelin har (Chen *et al.* 2004).

- Peptid YY, PYY

L-cellerna i tarmarnas epitellager producerar peptid YY (PYY) i anknytning till att det finns näringsämnen i tarmkanalen och minskar produktionen vid fasta (Adrian *et al.* 1985). Det är en form av PYY, PYY<sub>3-36</sub>, som påverkar ARC anorexigent genom att stimulera frisättning av anorexigena hormon och inhibera utsöndring av orexigena (Batterham *et al.* 2002).

- Glukagon-lik peptid 1, GLP-1

Likt PYY utsöndras glukagon-lik peptid 1 (GLP-1) av L-cellerna när det finns näringsämnen i tarmkanalen (Turton *et al.* 1996). Produktion av GLP-1 ökar vid födointag och minskar vid fasta. Vid bindning till receptorn i hypotalamus och hjärnstammen inhiberas födointag då hormonet har anorexigena effekter (Turton *et al.* 1996).

- Cholecystokinin, CCK

Efter en måltid frigörs cholecystokinin (CCK) från I-celler i tunntarmen och verkar kvävande av hunger (Gibbs *et al.* 1997). Regleringen av CCK:s anorexigena effekter sköts av de

vagala nerverna kopplade till NTS, även om dess receptorer finns i hypotalamus och hjärnstammen (Moran *et al.* 1997).

## 2.2 Energibalans och initiering av puberteten

En organisms tillgängliga energimängd och metaboliska status har en stark inverkan på kontrollen av puberteten (Fernandez-Fernandez *et al.* 2006). Tillstånd av negativ energibalans (undernäring) och fetma förknippas med förändrad puberteten (Castellano *et al.* 2009). Studier av människor samt gnagare har visat att leptin har en viktig roll vid det senare tillståndet (Fernandez-Fernandez *et al.* 2006). Likt tidigare nämnt kväver leptin hungerkänsla och reduceras vid fasta, vilket leder till bland annat en minskning av köns- och tillväxthormon (Ahima *et al.* 1996). Det har visats att bristfällig leptinsignalering är inkompatibelt med utveckling av puberteten (Castellano *et al.* 2009, Roa *et al.* 2010). Det forskas fortfarande på vilka signaler och molekylära mekanismer som är involverade i leptinets reglering av puberteten. Dock har det efter ett flertal studier framkommit att leptinets initiering av puberteten är indirekt då hormonet reglerar gonadotropinfrisättande hormon (GnRH)-nätverket, vilket initierar puberteten genom att producera och frisätta gonadotropiner (Finn *et al.* 1998, Hakansson *et al.* 1998, Quennell *et al.* 2009). Alltså verkar leptin på nätverk som reglerar puberteten och är inte i direkt kontakt med produktionen samt frisättningen av gonadotropinerna.

Tillväxt och energihomeostasen är nära sammanlänkade med reproduktionsmognad och fertilitet vilket påvisas av att reproduktionen uppnås fullt vid puberteten och förändras funktionellt under livets gång (Roa & Tena-Sempere 2010). Under puberteten uppnås en fenotypisk sexuell mognad följt av reproduktionsförmåga. Puberteten måste därmed fungera korrekt för att reproduktionsförmågan ska uppnås. Det är ett nätverk av neuronala-gliaceller, vilka kontrollerar utsöndringen av GnRH, som startar puberteten genom att slutföra köns-mognaden med gonadotropiner som stimulerar spermproduktion samt äggmognad (Parent *et al.* 2003, Ojeda *et al.* 2010). Aktiveringen av dessa neuronala-gliaceller beror på signaler från omgivningen, som antingen kan vara exciterande eller inhibitoriska. Tyngd ska dock läggas på att det är kombinationen av aktiverade eller inaktiverade gener och proteiner som resulterar i puberteten, inte en enskild molekyls påverkan (Ojeda *et al.* 2010).

På senare tid har det visat sig att neuropeptiden Kiss1/kisspeptin spelar en viktig roll i stimuleringen av reproduktionsmognad och -funktion (Roa *et al.* 2008). Kisspeptin är en peptid kodad av *Kiss1* genen, vilken stimulerar gonadotropin-utsöndring genom att inducera frisättning av GnRH när den binder till en G-protein kopplad receptor. I en studie på honliga råttor vilka visade tecken på undernäring respektive övernäring efter förlossning, föreslogs det att leptin är viktig för regleringen av uttryckning av Kiss1/kisspeptin under puberteten. Hos de undernärda honorna vilka vid början av puberteten visade försenad vaginal öppning, fanns det ett nära sammanband mellan den låga nivån av cirkulerande leptin, de låga nivåerna av *Kiss1* mRNA i hypotalamus samt antalet kisspeptin-positiva nerver. Övernärda honor nådde puberteten tidigare och hade förhöjda nivåer av leptin och *Kiss1* mRNA i hypotalamus (Castellano *et al.* 2010). Dessa resultat indikerar att leptin fungerar likt kisspeptin-systemets ”upstream regulator” under övergången till puberteten (hos honor)

(Castellano *et al.* 2010), höga halter leptin leder i längden alltså till mer *Kiss1* mRNA vilket resulterar i tidigare pubertet.

Leptin reglerar även mTOR (mammalian target of rapamycin), ett kinas viktigt för cellförökning, -tillväxt och -metabolism (Wullschleger *et al.* 2006). Det känner av intracellulär energistatus och omvandlar extracellulära signaler på enskild cellnivå. Utöver detta har det även föreslagits att kinaset har en bidragande effekt vid kontrolleringen av hela kroppens energihomeostas. I ARC tros dess signalering förmedla leptinets anorexigena effekter då leptinet förstärker aktiviteten av mTOR i hypotalamus och blockering av signaleringen leder till avsaknad kvävning av födointag (Cota *et al.* 2006). Ytterligare studier har resulterat i bekräftelser om att mTOR-signaleringen förmedlar leptinets stimulerande effekt vid initiering av pubertet (Roa *et al.* 2008).

### 2.3 Fertilitet och reproduktion

Leptin har visats verka reglerande av processer viktiga för fosterutveckling och en tillfredsställande fungerande moderkaka, närmare bestämt näringstransport till moderkaka, blodkärlsproduktion i moderkaka, mitogenes av trofoblaster och immunmodulation (Perez-Perez *et al.* 2009).

Reproduktion kontrolleras av hormon inom hypotalamus-hypofys-gonad-axeln och systemet förlitar sig främst på interaktionen mellan tre olika hormon från dessa organ.

Kommunikationen sker via "feed-forward" samt "feedback". Från hypothalamus utsöndras GnRH, från främre hypofysen kommer luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH) och gonaderna frisätter könshormon (Roa & Tena-Sempere 2010). Det sker en minskning av LH-nivåer och utsöndring av estrogen samt progesteron under en längre period fasta eller övernäring, vilket har en negativ inverkan på fertiliteten (Ahima *et al.* 1996).

Leptin tros då återställa normal funktion i hypotalamus-hypofys-gonad-axeln (Barash *et al.* 1996) genom att bland annat stimulera syntes och utsöndring av GnRH och därmed FSH samt LH (Finn *et al.* 1998, Watanobe 2002).

Könshormoner har visats att delvis reglera leptinproduktion i moderkaka. Ett exempel är 17 $\beta$ -estradiol (Maymo *et al.* 2011) vilken ökar till mängden under graviditet i samband med bildande av moderkaka och bidrar till en produktion av leptin (Chen *et al.* 2012). Moderkakan anses vara en stor källa till leptin och är under en hälsosam graviditet kapabel att bidra med avsevärt högre leptinnivåer hos modern. Under graviditet ökar moderns leptinnivåer stadigt första och andra tremånadersperioden för att i slutet av andra eller i början av tredje nå ett maximum. Graviditeten ut upprätthålls denna topp och minskar markant efter förlossningen, vilket visar på att leptin har en funktionellt viktig uppgift (Hardie *et al.* 1997). Moderkakan bearbetar information om leptinnivåer både i moderkakan samt modern och balanserar sin leptinproduktion utefter dessa signaler (Challier *et al.* 2003). Samtidigt utsöndrar moderkakan leptin till fostret, dock i ytterst små mängder (Linnemann *et al.* 2001).

### 3. Sjukdomar

Vid funktionella brister hos leptin, dess produktion eller receptor, uppstår allvarliga

konsekvenser. Leptinet har många uppgifter och därmed kan problemen bli lika till antalet, men för att exemplifiera sjukdomar som kan uppkomma beskrivs uppföljningsvis fetma och hypogonadism.

### **3.1 Fetma**

Under senare tid har det framkommit att den växande folksjukdomen beror på ett samspel mellan omgivningen, neurohormonella system och genetiska faktorer (Karatsoreos *et al.* 2013). Det är en sjukdom som kan leda till andra, som exempelvis diabetes, hjärt-kärlsjukdomar och cancer (Karatsoreos *et al.* 2013). Hypotalamus har ofta huvudrollen vid forskning om fetma eftersom denna hjärnregion som sagt reglerar födointag och mättnad och innefattar de nerver viktiga för kontrollen av energihomeostasen (Fick & Belsham 2010).

Brist på leptin, dess receptor eller reglering av transkriptionsfaktorn STAT3 är exempel som leder till fetma, då defekterna resulterar i minskad uttryckning av POMC samt ökad uttryckning av AGRP. Detta leder uppföljningsvis till orexigena effekter istället för anorexigena, samt en minskad energiförbrukning (Bates *et al.* 2003, Kitamura *et al.* 2006).

Mängden cirkulerande leptin ökar i förhållande till ökad fettvävnad, vilket talar för en förhöjd stimulering av anorexigena effekter. Dock är leptinresistens något som ofta uppkommer i samband med fetma, alltså att den förhöjda nivån av leptin brister i sin förmåga att dämpa hunger samt förhindra fortsatt fetma (Farooqi & O'Rahilly 2005). Med denna resistens följer därmed problemet att inte kunna behandlas med leptin-terapi.

Vid studier av råttor vilka levt på fettrik föda under en längre tid visades en förlust av en stor del av de nerver nödvändiga för viktminskning, vilket resulterade i mindre reaktion på leptin och troligen därmed en högre känslighet för fetma (Thaler *et al.* 2012). Alltså kan det antas att en för hög konsumtion av fettrik föda och kan leda till permanent minskad känslighet för leptin och därmed fetma.

### **3.2 Hypogonadism**

Den endokrina sjukdomen hypogonadism karaktäriseras av en för liten eller obefintlig produktion av könshormon. Det kan vara ett resultat av bristfällig utsöndring av gonadotropinerna LH och FSH från främre hypofysen eller frisättning av GnRH från hypotalamus. Hos män kännetecknas hypogonadism av inget skägg, väldigt lite köns- och armhålehår, bilateral gynekomasti (förstoring av bröstkörtlar) och liten penis samt små testiklar och därmed låga testosteronnivåer (Strobel *et al.* 1998). I tonårsflickor visas hypogonadism i form av försenad bröstutveckling och amenorré (längre utebliven menstruation). Vid högre ålder kännetecknas sjukdomen bland annat av uttorkad vagina, dyspareuni (smärta vid sex), blodsvällningar och atrofi (förtvining) av bröst (Toogood & Stewart 2008).

Hypogonadism är en av de sjukdomar som ingår i fenotypen hos patienter med mutation i leptingenen eller leptinreceptorgenen. Likt tidigare nämnt stimulerar leptin produktion och frisättning av GnRH vid bristfällig funktion i hypotalamus-hypofys-gonad-axeln (Barash *et*

al. 1996, Finn *et al.* 1998, Watanobe 2002) men existerar mutationerna är detta en omöjlighet. De patienter med bristfällig leptinproduktion kan svara på behandling med leptin till skillnad från patienter vilka har en mutation i receptorgenen. Det forskas fortfarande på hur behandlingen ska se ut för de sistnämnda patienterna (Dubern & Clement 2012).

Det har visats att om hypogonadism utvecklas hos barn kan detta leda till en försenad initiering av puberteten. Det är dock svårt att identifiera denna försening eftersom vissa flickor exempelvis bildar bröst även om de lider av hypogonadism, vilket har lett till förslaget att det produceras tillräckligt med estrogen i fettvävnad. Om behandling med leptin hjälper vid dessa tillfällen har också varit svårt att avgöra eftersom ökningen av LH och FSH utsöndring kan bero på den naturliga utvecklingen (von Schnurbein *et al.* 2012).

## Diskussion

Leptin är ett av många verkande hormon i kroppen och har på senare tid blivit mer intressant i samband med att det skett en ökning av fetma-drabbade patienter eftersom det är ett aptitreglerande hormon. Målet med denna artikel har varit att visa leptinets biologiska betydelse samt demonstrera kroppens komplexitet genom att undersöka och presentera funktioner hos hormonet leptin. Komplexiteten speglas i avsnittet om leptinets funktion vid aptitreglering, vilket visar hur pass många nerver och hormon, utöver leptin, som är kontinuerligt aktiva vid en livsviktig funktion, och då har det endast skrapats på ytan gällande det området.

Mycket av forskningen kring leptin har genomförts med olika typer av djur som undersökningsmodeller, detta kan medföra kontroversiella funderingar kring detaljerna rörande leptinets olika funktioner hos människan. Forskning under den senaste tiden har visat att leptin har många biologiska betydelser och att samma hormon kan verka i flera system. Förmågan att verka i flera system är ännu ett bevis på hur komplex människokroppen är då flera funktioner som påverkas av leptin kan hanteras samtidigt.

Vetskapen om leptinets roll i de olika systemen är inte alla kända än men receptorns förekommande i de olika systemen har skapat antaganden om att det kan finnas ytterligare funktioner. De kända uppgifterna hos det pleiotropiska leptinet är utöver reglering av aptitreglering och metabolism bland annat dess verkan vid ombildning av ben- och broskceller, dess stimulering av tillväxthormon samt GnRH och dess betydande roll för normal utveckling av hjärnan hos foster och nyfödda.

Pubertet och reproduktionsfunktion är ytterligare två system som påverkas av leptinets existens samt obefintlighet, system vilka båda är viktiga för den enskilda personen men även den mänskliga överlevnaden. Vid bristfällighet i dem är det därför viktigt att rätt behandling finns. Än så länge kan patienter vilka innehar problem med leptinproduktionen behandlas med leptin, de som drabbats av leptinresistens eller lever med mutation på leptinreceptorgenen har det svårare. Därmed behövs det mer forskning på området och om framsteg görs kommer det troligen ha en stor inverkan på dessa patienters livskvalité. Vidare

forskning kan även leda till att anledningen bakom leptinreceptorers befintlighet i olika vävnader och organ, och därmed leptinets funktion där, uppenbaras. Med den informationen kan ej tidigare kända riskfaktorer tas till hänsyn eller uteslutas vid behandling av patienter med leptinbrist eller överproduktion.

Det tog cirka trettio år för leptinet att identifieras och än så länge har det bara forskats i tjugo år på samma hormon. Efter de första fem åren uppenbarades det exempelvis att leptin inte endast produceras i adipocyter. Med det i åtanke kan ytterligare tio år och troligen bättre undersökningsmetoder föra visionen om fler kända funktioner närmre.

## Tack

Till min handledare Monika Schmitz samt mina opponenter Matilda Bohlin och Sara Thedvall.

## Referenser

- Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR. 1985. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* **89**: 1070–1077.
- Ahima RS, Kelly J, Elmquist JK, Flier JS. 1999. Distinct physiologic and neuronal responses to decreased leptin and mild hyperleptinemia. *Endocrinology* **140**: 4923–4931.
- Ahima RS, Osei SY. 2004. Leptin signaling. *Physiology & behavior* **81**: 223–241.
- Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. 1996. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* **382**: 250–252.
- Banks AS, Davis SM, Bates SH, Myers MG Jr. 2000. Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor. *The Journal of biological chemistry* **275**: 14563–14572.
- Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, Ren H, Kabigting EB, Kuijper JL, Clifton DK, Steiner RA. 1996. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* **137**: 3144–3147.
- Bates SH, Myers MG. 2003. The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* **14**: 447–452.
- Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA *et al.* 2002. Gut hormone PYY(3–36) physiologically inhibits food intake. *Nature* **418**: 650–654.
- Baura GD, Foster DM, Porte D Jr, Kahn SE, Bergman RN, Cobelli C, Schwartz MW. 1993. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *The Journal of clinical investigation* **92**: 1824–1830.
- Beck B, Jhanwar-Uniyal M, Burlet A, Chapleur-Chateau M, Leibowitz SF, Burlet C. 1990. Rapid and localized alterations of neuropeptide Y in discrete hypothalamic nuclei with feeding status. *Brain research* **528**: 245–249.
- Benoit SC, Air EL, Coolen LM, Strauss R, Jackman A, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC.

2002. The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society of Neuroscience* **22**: 9048–9052.
- Bi S, Ladenheim EE, Schwartz GJ, Moran TH. 2001. A role for NPY overexpression in the dorsomedial hypothalamus in hyperphagia and obesity of OLETF rats. *American Journal of Physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* **281**: 254–260.
- Bjørbaek C, Lavery HJ, Bates SH, Olson RK, Davis SM, Flier JS, Myers MG. 2000. SOCS3 mediates feedback inhibition of the leptin receptor via Tyr(985). *The Journal of biological chemistry* **275**: 40649–40657.
- Broadwell RD, Brightman MW. 1976. Entry of peroxidase into neurons of the central and peripheral nervous systems from extracerebral and cerebral blood. *The Journal of comparative neurology* **166**: 257–283.
- Carpenter LR, Farruggella TJ, Symes A, Karow ML, Yancopoulos G. 1998. Enhancing leptin response by preventing SH2-containing phosphatase 2 interaction with Ob receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **95**: 6061–6066.
- Castellano JM, Bentsen AH, Sánchez-Garrido MA, Ruiz-Pino F, Romero M, Garcia-Galiano D, Aguilar E, Pinilla L, Diéguez C, Mikkelsen JD *et al.* 2010. Early metabolic programming of puberty onset: Impact of changes in perinatal feeding on the timing of puberty and the development of the hypothalamic kisspeptin system. *Endocrinology* **152**: 3396–3408.
- Castellano JM, Roa J, Lugne RM, Dieguez C, Aguilar E, Pinilla L, Tena-Sempere M. 2009. KiSS-1/kisspeptins and the metabolic control of reproduction: physiologic roles and putative physiopathological implications. *Peptides* **30**: 139–145.
- Challier J, Galtier M, Bintein T, Cortez A, Lepercq J, Hauguel-de Mouzon S. 2003. Placental leptin receptor isoforms in normal and pathological pregnancies. *Placenta* **24**: 92–99.
- Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarh DT, Adams JR, Frazier EG, Shen Z, Marsh DJ, Feighner SD, Guan XM *et al.* 2004. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology* **145**: 2607–2612.
- Chen JZ, Sheehan PM, Brennecke SP, Keogh RJ. 2012. Vessel remodelling, pregnancy hormones and extravillous trophoblast function. *Molecular and cellular endocrinology* **349**: 138–144.
- Cheung CC, Kurrasch DM, Liang JK, Ingraham HA. 2013. Genetic labeling of steroidogenic factor-1 (SF-1) neurons in mice reveals ventromedial nucleus of the hypothalamus (VMH) circuitry beginning at neurogenesis and development of a separate non-SF-1 neuronal cluster in the ventrolateral VMH. *The Journal of comparative neurology* **521**: 1268–1288.
- Ciriello J, McMurray JC, Babic T, de Oliveira CV. 2003. Collateral axonal projections from hypothalamic hypocretin neurons to cardiovascular sites in nucleus ambiguus and nucleus tractus solitarius. *Brain research* **991**: 133–141.
- Coleman DL. 2010. A historical perspective on leptin. *Nature Medicine* **16**: 1097–1099.
- Cota D, Proulx K, Smith KA, Kozma SC, Thomas G, Woods SC, Seeley RJ. 2006.

- Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science (New York, N.Y.)* **312**: 927–930.
- Covey SD, Wideman RD, McDonald C, Unniappan S, Huynh F, Asadi A, Speck M, Webber T, Chua SC, Kieffer TJ. 2006. The pancreatic beta cell is a key site for mediating the effects of leptin on glucose homeostasis. *Cell metabolism* **4**: 291–302.
- Denver RJ, Bonett RM, Boorse GC. 2011. Evolution of leptin structure and function. *Neuroendocrinology* **94**: 21–28.
- Dubern B, Clement K. 2012. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie* **94**: 2111–2115.
- El Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjorbaek C, Flier JS. 2000. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *The Journal of clinical investigation* **105**: 1827–1832.
- Farooqi IS, O’Rahilly S. 2005. Monogenic obesity in humans. *Annual review of medicine* **56**: 443–458.
- Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R, Friedman JM. 1997. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (OB-R) in mouse brain and other tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **94**: 7001–7005.
- Fekete C, Legradi G, Mihaly E, Huang QH, Tatro JB, Rand WM, Emerson CH, Lechan RM. 2000. alpha-Melanocyte-stimulating hormone is contained in nerve terminals innervating thyrotropin-releasing hormone synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone gene expression. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society of Neuroscience* **20**: 1550–1558.
- Fekete C, Marks DL, Sarkar S, Emerson CH, Rand WM, Cone RD, Lechan RM. 2004. Effect of agouti-related protein in regulation of the hypothalamic–pituitary–thyroid axis in the melanocortin 4 receptor knockout mouse. *Endocrinology* **145**: 4816–4821.
- Fernandez-Fernandez R, Martini AC, Navarro VM, Castellano JM, Dieguez C, Aguilar E, Pinilla L, Tena-Sempere M. 2006. Novel signals for the integration of energy balance and reproduction. *Molecular and cellular endocrinology* **254–255**: 127–132.
- Fick LJ, Belsham DD. 2010. Nutrient sensing and insulin signaling in neuropeptide-expressing immortalized, hypothalamic neurons: A cellular model of insulin resistance. *Cell cycle* **9**: 3186–3193.
- Finn PD, Cunningham MJ, Pau KY, Spies HG, Clifton DK, Steiner RA. 1998. The stimulatory effect of leptin on the neuroendocrine reproductive axis of the monkey. *Endocrinology* **139**: 4652–4662.
- Gat-Yablonski G, Phillip M. 2008. Leptin and regulation of linear growth. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* **11**: 303–308.
- Ge H, Huang L, Pourbahrami T, Li C. 2002. Generation of soluble leptin receptor by ectodomain shedding of membrane-spanning receptors in vitro and in vivo. *The Journal of biological chemistry* **277**: 45898–45903.
- Gibbs J, Young RC, Smith GP. 1997. Cholecystokinin decreases food intake in rats. 1973. *Obesity research* **5**: 284–290.
- Gong Y, Ishida-Takahashi R, Villanueva EC, Fingar DC, Münzberg H, Myers MG Jr. 2007.



- The long form of the leptin receptor regulates STAT5 and ribosomal protein S6 by alternate mechanisms. *The Journal of biological chemistry* **282**: 31019–31027.
- Graham M, Shutter JR, Sarmiento U, Sarosi I, Stark KL. 1997. Overexpression of *Agrt* leads to obesity in transgenic mice. *Nature genetics* **17**: 273–274.
- Guan XM, Yu H, Trumbauer M, Frazier E, Van der Ploeg LH, Chen H. 1998. Induction of neuropeptide Y expression in dorsomedial hypothalamus of diet-induced obese mice. *Neuroreport* **9**: 3415–3419.
- Hakansson ML, Brown H, Ghilardi N, Skoda RC, Meister B. 1998. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society of Neuroscience* **18**: 559–572.
- Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, Fowler P. 1997. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clinical endocrinology* **47**: 101–106.
- Huising MO, Kruiswijk CP, Flik G. 2006. Phylogeny and evolution of class-I helical cytokines. *The Journal of endocrinology* **189**: 1–25.
- Ikejima K, Takei Y, Honda H, Hirose M, Yoshikawa M, Zhang YJ, Lang T, Fukuda T, Yamashina S, Kitamura T, Sato N. 2002. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* **122**: 1399–1410.
- Kalra SP, Dube MG, Sahu A, Phelps CP, Kalra PS. 1991. Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **88**: 10931–10935.
- Karatsoreos IN, Thaler JP, Borgland SL, Champagne FA, Hurd YL, Hill MN. 2013. Food for thought: hormonal, experimental, and neural influences on feeding and obesity. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society of Neuroscience* **33**: 17610–17616.
- Kim MS, Rossi M, Abusnana S, Sunter D, Morgan DG, Small CJ, Edwards CM, Heath MM, Stanley SA, Seal LJ *et al.* 2000. Hypothalamic localization of the feeding effect of agouti-related peptide and  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone. *Diabetes* **49**: 177–182.
- Kitamura T, Feng Y, Kitamura YI, Chua SC Jr, Xu AW, Barsh GS, Rossetti L, Accili D. 2006. Forkhead protein FoxO1 mediates *Agrp*-dependent effects of leptin on food intake. *Nature medicine* **12**: 534–540.
- Kloek C, Haq AK, Dunn SL, Lavery HJ, Banks AS, Myers MG Jr. 2002. Regulation of Jak kinases by intracellular leptin receptor sequences. *The Journal of biological chemistry* **277**: 41547–41555.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. 1999. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* **402**: 656–660.
- Kolaczynski JW, Ohannesian JP, Considine RV, Marco CC, Caro JF. 1996. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **81**: 4162–4165.
- Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N *et al.* 1998. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide

- regulated by leptin. *Nature* **393**: 72–76.
- Lam QL, Lu L. 2007. Role of leptin in immunity. *Cellular & molecular immunology* **4**: 1-13.
- Linnemann K, Malek A, Schneider H, Fusch C. 2001. Physiological and pathological regulation of feto/placento/maternal leptin expression. *Biochemical Society transactions* **29**: 86-90.
- Liongue C, Ward AC. 2007. Evolution of Class I cytokine receptors. *BMC evolutionary biology* **7**: 120.
- Lord GM, Matarese G, Howard LK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. 1998. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* **394**: 897–901.
- Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, Wihler C, Koliatsos VE, Tessarollo L. 1999. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **96**: 15239–15244.
- Malli F, Papaioannou AI, Gourgoulialis KI, Daniil Z. 2010. The role of leptin in the respiratory system: an overview. *Respiratory research* **11**: 152.
- Marsh DJ, Weingarh DT, Novi DE, Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Guan XM, Jiang MM, Feng Y, Camacho RE *et al.* 2002. Melaninconcentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **99**: 3240–3245.
- Maymo JL, Perez AP, Gambino Y, Calvo JC, Sanchez-Margalet V, Varone CL. 2011. Review: leptin gene expression in the placenta regulation of a key hormone in trophoblast proliferation and survival. *Placenta* **32**: 146-153.
- Moran TH, Baldessarini AR, Salorio CF, Lowery T, Schwartz GJ. 1997. Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *The American journal of physiology* **272**: 1245–1251.
- Munzberg H, Huo L, Nilni EA, Hollenberg AN, Bjorbaek C. 2003. Role of signal transducer and activator of transcription 3 in regulation of hypothalamic proopiomelanocortin gene expression by leptin. *Endocrinology* **144**: 2121–2131.
- Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. 2008. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annual review of physiology* **70**: 537-556.
- Neary NM, Goldstone AP, Bloom SR. 2004. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clinical endocrinology* **60**: 153-160.
- Ojeda SR, Lomniczi A, Sandau U, Matagne V. 2010. New concepts on the control of the onset of puberty. *Endocrine development* **17**: 44–51.
- Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I, Barsh GS. 1997. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* **278**: 135–138.
- Palkovits M, Eskay RL. 1987. Distribution and possible origin of bendorphin and ACTH in discrete brainstem nuclei of rats. *Neuropeptides* **9**: 123–137.
- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppare J, Bourguignon JP. 2003. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world,

- secular trends, and changes after migration. *Endocrine reviews* **24**: 668–693.
- Parise EM, Lilly N, Kay K, Dossat AM, Seth R, Overton JM, Williams DL. 2011. Evidence for the role of hindbrain orexin-1 receptors in the control of meal size. *American Journal of Physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* **301**: 1692–1699.
- Perez-Perez A, Maymo J, Gambino Y, Duenas JL, Goberna R, Varone C, Sánchez-Margalet V. 2009. Leptin stimulates protein synthesis activating translation machinery in human trophoblastic cells. *Biology of reproduction* **81**: 826–832.
- Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS. 1998. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *Journal of Neuroscience* **18**: 9996–10015.
- Poggioli R, Vergoni AV, Bertolini A. 1986. ACTH-(1–24) and  $\alpha$ -MSH antagonize feeding behavior stimulated by kappa opiate agonists. *Peptides* **7**: 843–848.
- Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, Mathes WF, Przypek R, Kanarek R, Maratos-Flier E. 1996. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* **380**: 243–247.
- Quennell JH, Mulligan AC, Tups A, Lui X, Phipps SJ, Kemp CJ, Herbison AE, Grattan DR, Anderson GM. 2009. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology* **150**: 2805–2812.
- Richard D, Baraboi D. 2004. Circuitries involved in the control of energy homeostasis and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity. *Treatments in Endocrinology* **3**: 269–277.
- Roa J, Aguilar E, Diéguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M. 2008. New frontiers in kisspeptin/GPR54 physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function. *Frontiers in Neuroendocrinology* **29**: 48–69.
- Roa J, Garcia-Galiano D, Castellano JM, Gaytan F, Pinilla L, Tena-Sempere M. 2010. Metabolic control of puberty onset: New players, new mechanisms. *Molecular and cellular endocrinology* **324**: 87–94.
- Roa J, Tena-Sempere M. 2010. Energy balance and puberty onset: emerging role of central mTOR signaling. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* **21**: 519–528.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S *et al.* 1998. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* **92**: 573–585.
- Schneeberger M, Gomis R, Claret M. 2014. Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. *The Journal of endocrinology* **220**: 25–46.
- von Schnurbein J, Moss A, Nagel SA, Muehleider H, Debatin KM, Faroogi IS, Wabitsch M. 2012. Leptin substitution results in the induction of menstrual cycles in an adolescent with leptin deficiency and hypogonadotropic hypogonadism. *Hormone research in paediatrics* **77**: 127–133.
- Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Weigle DS, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. 1997. Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. *Diabetes* **46**: 2119–2123.
- Simpson KA, Martin NM, Bloom SR. 2009. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*

- 53**: 120-128.
- Small CJ, Liu YL, Stanley SA, Connoley IP, Kennedy A, StockMJ, Bloom SR. 2003. Chronic CNS administration of agouti-related protein (Agrp) reduces energy expenditure. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for Study of Obesity* **27**: 530–533.
- Sobhani I, Bado A, Vissuzaine C, Buyse M, Kermorgant S, Laigneau JP, Attoub S, Lehy T, Henin D, Mignon M *et al.* 2000. Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. *Gut* **47**: 178–183.
- Stanley BG, Kyrkouli SE, Lampert S, Leibowitz SF. 1986. Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides* **7**: 1189–1192.
- Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, Hoffmann J, Hsiung HM, Kriauciunas A *et al.* 1995. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* **377**: 530–532.
- Steppan CM, Swick AG. 1999. A role for leptin in brain development. *Biochemical and biophysical research communications* **256**: 600-602.
- Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. 1998. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nature genetics* **18**: 213–5.
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng NH, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J *et al.* 1995. Identification and expression cloning of a leptin receptor, *OB-R*. *Cell* **83**: 1263–1271.
- Tartaglia LA. 1997. The leptin receptor. *The Journal of biological chemistry* **272**: 6093–6096.
- Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, Zhao X, Sarruf DA, Izgur V, Maravilla KR *et al.* 2012. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *The Journal of clinical investigation* **122**: 153–162.
- Toogood AA, Stewart PM. 2008. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* **37**: 235-261.
- Travagli RA, Hermann GE, Browning KN, Rogers RC. 2006. Brainstem circuits regulating gastric function. *Annual Review of Physiology* **68**: 279–305.
- Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV. 1999. Leptin: fundamental aspects. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for Study of Obesity* **23**: 22–28.
- Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. 2000. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* **407**: 908–913.
- Turton MD, O’Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD *et al.* 1996. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* **379**: 69–72.
- Udagawa J, Hatta T, Hashimoto R, Otani H. 2007. Role of leptin in prenatal and perinatal brain development. *Congenital anomalies* **47**: 77-83.
- Villanueva EC, Myers MG. 2008. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *International journal of obesity (2005)* **32**: 8–12.
- Watanobe H. 2002. Leptin directly acts within the hypothalamus to stimulate gonadotropin-releasing hormone secretion in vivo in rats. *The Journal of physiology* **545**: 255– 68.
- Willesen MG, Kristensen P, Romer J. 1999. Co-localization of growth hormone secretagogue

- receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology* **70**: 306–316.
- Williams DL, Kaplan JM, Grill HJ. 2000. The role of the dorsal vagal complex and the vagus nerve in feeding effects of melanocortin-3/4 receptor stimulation. *Endocrinology* **141**: 1332–1337.
- Wirth MM, Olszewski PK, Yu C, Levine AS, Giraud SQ. 2001. Paraventricular hypothalamic  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone and MTII reduce feeding without causing aversive effects. *Peptides* **22**: 129–134.
- Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. 2006. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* **124**: 471–484.
- Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, Tecott LH, Reichardt LF. 2003. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nature Neuroscience* **6**: 736–742.
- Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, Keogh J, Gray J, Sivaramakrishnan S, O’Rahilly S, Farooqi IS. 2004. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nature Neuroscience* **7**: 1187–1189.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* **372**: 425–432.