

# La neurobiologie de la nutrition III. Un intégrateur nerveux bipolaire.

Fatima RACHIDI<sup>1,2\*</sup>, Hafida Rachidi<sup>3</sup> et Emmanuel MOYSE<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>UMR 6231 CNRS, Centre de Recherche en Neurobiologie et Neurophysiologie de Marseille, département de Physiologie Neurovégétative, Marseille, France. <sup>2</sup>Université Aix-Marseille-3 / Paul Cézanne, Faculté des Sciences et Techniques St-Jérôme, Av. Escadrille Normandie-Niemen, 13397 Marseille, France. <sup>3</sup>Laboratoire de valorisation et de sécurité des produits agroalimentaires, Faculté des sciences et techniques de Béni-Mellal, Maroc. <sup>4</sup>UMR 894 INSERM, Centre Psychiatrie et Neurosciences, 2 TER rue d'Alésia, 75014 Paris, France.

\*Correspondance: fatimarachidi1@yahoo.fr

---

**Résumé :** Le contrôle nerveux de la prise alimentaire repose sur la détection de l'état énergétique de l'organisme par deux centres cérébraux : le complexe vagal dorsal (CVD) et l'hypothalamus. Classiquement, le CVD assure l'arrêt-réflexe de chaque repas en réponse aux signaux de satiété, et l'hypothalamus module cette fonction en intégrant les signaux hormonaux d'adiposité et le psychisme sur le long-terme. Une accumulation de données expérimentales a récemment remis en cause cette hiérarchie et permis de préciser la complémentarité physiologique et la synergie des deux centres. La synthèse de ces découvertes et de cette nouvelle conception, à la suite de l'exposé des structures et mécanismes classiques de la neurobiologie de la prise alimentaire, font l'objet de la présente 3<sup>ème</sup> et dernière partie de revue.

---

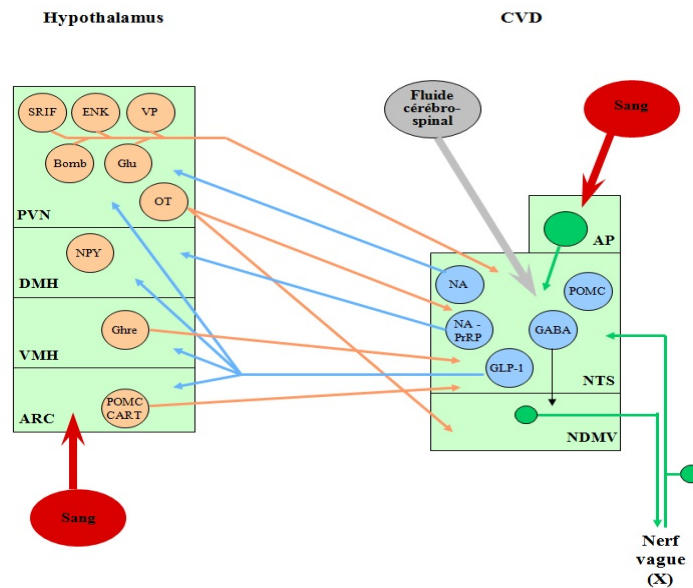
## Introduction

Selon le schéma général de la régulation de la prise alimentaire qui prévaut depuis une décennie (Schwartz et al 2000, Morton et al 2006, Rachidi & Moysé I), l'hypothalamus intègre les signaux hormonaux d'adiposité et les messages nerveux intra-cérébraux et envoie sur le CVD une projection nerveuse descendante qui adapte le seuil du réflexe de satiété aux besoins de l'organisme. Ce postulat a été démontré fonctionnellement dans le cadre de l'action de la leptine (Morton et al 2005). Mais le traçage anatomique de ces connexions putatives, en injectant dans la structure-cible (CVD) des macromolécules qui sont captées par le transport axonal rétrograde jusqu'aux corps cellulaires d'origine de la projection étudiée, est rendu difficile à cause du chevauchement relatif des arborisations viscérosensorielles de différentes catégories dans le NTS (Barraco 1994, Ruffoni et al 2011). Les informations les plus précises ont été obtenues récemment

de façon indirecte, en cartographiant des marqueurs d'activation neuronale dans le cerveau entier soit après manipulation nutritionnelle (renutrition après jeûne, régime hyperlipidique) soit après injection des messagers modulant la prise alimentaire dans l'hypothalamus ou dans le CVD (approches globalement désignées par le terme « neuroanatomie fonctionnelle »). Les connaissances actuelles concernant les projections entre l'hypothalamus et le CVD sont rassemblées en figure 1.

### *1. Projections fonctionnelles du lipostat hypothalamique sur le CVD*

Le noyau paraventriculaire fournit une projection massive de l'hypothalamus sur le CVD, qui a été établie de longue date par traçage neuroanatomique (Saper et al 1976, Swanson & Kuypers 1980, Ter Horst et al 1984, Sawchenko & Swanson 1987, Willett et al 1987, Palkovits 1999) et qui a pu être associée à la régulation de la prise alimentaire



**Figure 1.** La connectivité anatomique bidirectionnelle entre l'hypothalamus et le CVD. AP : area postrema ; ARC : noyau arqué ; Bomb : bombésine ; CART : cocaine- and amphetamine- regulated transcript ; DMH : noyau dorso-médian de l'hypothalamus ; ENK : enképhaline ; GABA : acide gama-amino-butyrique ; Ghre : ghréline ; GLP-1 : glucagon-like peptide-1 ; Glu : glutamate ; LHA : aire hypothalamique latérale ; NA : noradrénaline ; NDMV : noyau dorsal moteur du nerf vague (viscéromoteur) ; NPY : Neuropeptide Y ; NTS : noyau du tractus solitaire (viscérosensoriel) ; OT : ocytocine ; POMC : pro-opio-mélanocortine ; PrRP : prolactin-releasing peptide ; PVH : noyau paraventriculaire de l'hypothalamus ; SRIF : somatostatine ; VMH : noyau ventro-médian de l'hypothalamus ; VP : vasopressine ; X : nerf vague.

(Kirchgessner et al 1988). Mais le PVH est un noeud intégratif multifonctionnel, impliqué dans la réponse au stress et les régulations cardiovasculaires autant que dans l'homéostasie énergétique ; seule la part de ces connexions dévolue spécifiquement à la régulation de la prise alimentaire sera détaillée ici (Figure 1).

La plus importante est la voie des neurones à ocytocine du PVH, projetant d'une part sur les neurones POMC du NTS dont l'activation provoque l'anorexie (Maejima et al 2009), d'autre part sur des neurones efférents du NDMV (Rinaman 1998, 2003). Un rôle capital de cette projection ocytocinergique de l'hypothalamus sur le CVD a été établi récemment dans la régulation intégrée de la prise alimentaire (Leng et al 2008, Maejima et al

2009). L'administration intracérébrale d'ocytocine inhibe la prise alimentaire

(Arletti et al 1989). Inversement, les souris transgéniques déficientes en ocytocine présentent hyperphagie et obésité (Kublaoui et al 2008, Takayanagi et al 2008a, Camerino 2009) ; or le syndrome de Prader-Willi chez l'Homme, causé par une déficience congénitale en ocytocine, est associé à un surpoids (Swaab et al 1995). Les sources endogènes d'ocytocine impliquées dans ces actions anorexigènes (Olson et al 1991, 1992, Blevins et al 2003, Douglas et al 2007) ont été identifiées comme les neurones parvicellulaires du PVH projetant sur le CVD (Gimpl & Farenholz 2001) et les dendrites intrahypothalamiques des neurones magnocellulaires projetant sur la neurohypophyse (Ludwig & Leng 2006).

L'expression d'ocytocine par le PVH est stimulée par les repas et inhibée par le jeûne (Tung et al 2008). Le CVD présente une forte concentration de récepteurs de l'ocytocine (Dubois-Dauphin et al 1992) et les souris déficientes en ocytocine présentent une hypoactivité constitutive du système neurovégétatif (Camerino 2009). L'anorexie déclenchée par la stimulation électrique du PVH est bloquée par injection d'antagoniste de récepteur de l'ocytocine dans le NTS (Maejima et al 2009).

Les projections du PVH sur le CVD impliquées dans la régulation de la prise alimentaire comportent d'autres sous-populations neuronales : i) des neurones à somatostatine, enképhaline, ou vasopressine (Sawchenko & Swanson 1982), ii) des neurones à bombésine (Costello et al 1991), iii) des neurones glutamatergiques agissant via les récepteurs ionotropiques AMPA (Zhang & Fogel 2002).

A partir de l'ARC, une sous-population des neurones POMC de ce noyau projette sur le NTS, où les terminaisons mélanocortinergiques ont été observées au contact des neurones qui répondent à la distension gastrique par l'induction de c-fos (Zheng et al 2005a). De fait, l'injection de  $\alpha$ -MSH ou d'agonistes de récepteurs MC3/4 dans le ventricule IV inhibe puissamment la prise alimentaire, en diminuant le volume des repas mais pas leur fréquence – ce qui indique une action spécifique sur le seuil de satiété (Zheng et al 2005b).

Les neurones à NPY du noyau dorso-médian projetant sur le CVD ont un rôle orexigène de type modulateur (Bi 2007), qui a été démontré en bloquant sélectivement l'expression de NPY dans ces neurones par injection d'ARN-interférent NPY dans le DMH (Yang et al 2009) ; cette manipulation entraîne une baisse de concentration tissulaire

de NPY dans le CVD, une augmentation de la réponse anorexigène à l'injection périphérique de CCK et de l'induction de c-fos dans le NTS par celle-ci (Yang et al 2009). De fait, l'expression de NPY dans le DMH est modulée par l'état nutritionnel (Bi et al 2001) mais différemment de la mise en jeu des neurones orexigènes de 1<sup>er</sup> ordre de l'ARC, notamment parce qu'elle est indépendante de la leptine (Bi et al 2003, Schwartz & Porte 2005). De plus, les neurones NPY du DMH expriment les récepteurs A de la CCK (Bi et al 2004, Chen et al 2008).

L'aire hypothalamique latérale contient une population de neurones à ghréline qui projette sur le NTS antérieur (territoire des afférences gustatives), mise en évidence par traçage rétrograde combinée avec l'immunohistochimie ghréline (Hou et al 2006). Selon cette étude, les neurones à ghréline de la LHA représentent 32% des projections anatomiques de l'hypothalamus sur le CVD, le reste consistant en neurones non-ghrélinergiques des noyaux PVH, VMH, DMH (Hou et al 2006). D'autre part, les neurones à MCH de la LHA projettent sur les aires du NTS impliquées dans la régulation de la prise alimentaire (Zheng et al 2005b).

Toutes ces projections (Figure 1) rendent compte d'une modulation polyvalente et fine exercée par le lipostat hypothalamique sur le centre-réflexe de satiété du CVD. Mais le CVD est réceptif, directement, à la plupart des signaux qui modulent le lipostat hypothalamique (cf 2).

## *2. Similitude et différences des messages entre le CVD et l'hypothalamus*

Le CVD exprime la plupart des médiateurs et des récepteurs qui contrôlent la prise alimentaire dans l'hypothalamus : récepteurs des hormones d'adiposité (leptine, amyline) et d'appétit (ghréline),

neurotransmetteurs orexigènes (NPY, AgRP, orexines, endocannabinoïdes) et anorexigènes (mélancortine dérivée de POMC, CART, GLP-1, ocytocine, CRF) (Grill et al 2002, Berthoud et al 2006, Grill 2006, Harris et al 2007, Berthoud 2008 a,b, Faulconbridge et al

2008, Lennard & Berthoud 2008, Van de Wall et al 2008). Les neurones viscérosensoriels du nerf vague expriment eux-mêmes plusieurs de ces récepteurs hypothalamiques, à savoir ceux de : leptine

**Tableau 1** : Cibles nerveuses des principaux messages intercellulaires intervenant dans la régulation de la prise alimentaire

Messages intercellulaires	Action sur l'hypothalamus	Action sur le CVD
<u>Hormones</u>		
- Leptines (tissu adipeux)	anorexigène	anorexigène
- Ghréline (estomac)	orexigène	orexigène
- Cholécystokinine (duodenum)	-	anorexigène
- Peptide YY 3-36 (PYY <sub>3-36</sub> , tube digestif)	anorexigène	anorexigène
- Polypeptide pancréatique (pancréas)	?	anorexigène
- Nesfatin (tube digestif)	anorexigène	anorexigène
- Amylin (pancréas)	anorexigène	anorexigène
<u>Activation des afférences sensorielles du nerf vague (X)</u>		
	-	anorexigène
<u>Neurotransmetteurs</u>		
- Neuropeptides Y, NPY	orexigène	orexigène
- Agouti-related peptide, AgRP	orexigène	-
- Mélanocortine, $\alpha$ -MSH	anorexigène	anorexigène
- Cocaine & amphétamines-regulated transcript, CART	anorexigène	?
- Orexines/hypotropin (hypothalamus)	orexigène	-
- Oxytocin	anorexigène	anorexigène
- Thyrotropin-releasing hormone, TRH	anorexigène	anorexigène
- Corticotropin-releasing factor, CRF	anorexigène	-
- Melanin-concentrating hormone, CMH	orexigène	-
- Endocannabinoïdes	orexigène	orexigène
- Sérotonine	anorexigène	-
- Neurotensine	anorexigène	anorexigène
- Histamin	anorexigène	?
<u>Facteurs de croissance</u>		
- BDNF	anorexigène	anorexigène
<u>Cytokines (autres que la leptine)</u>		
- CNTF	anorexigène	?
- IL-6	anorexigène	anorexigène
- IL-1 $\beta$	anorexigène	anorexigène
- TNF- $\alpha$	anorexigène	anorexigène
- LIF	anorexigène	?

(Burdyga et al 2002), CART (Broberger et al 1999, DeLartigue et al 2010a), orexin-1 (Burdyga et al 2003), MCH (Burdyga et al 2006b), ghreline (Burdyga et al 2006a), NPY-Y2 (Burdyga et al 2002). Les neurones vagues sont mêmes sièges de processus intégratifs (Date et al 2005, DeLartigue et al 2010a,b). Réciproquement, l'hypothalamus exprime les récepteurs des hormones de satiété (CCK, GLP-1, PP, PYY-3-36, OEA) qui peuvent donc agir directement à ce niveau en plus du déclenchement du réflexe de satiété via le système vagal. Chacun de ces messagers exerce le même type d'action sur la prise alimentaire et le poids corporel, avec des efficacités similaires, au niveau du CVD comme dans l'hypothalamus (Tableau 1). En particulier, l'action anorexigène de la leptine peut être déclenchée par injection dans le ventricule IV aussi bien que dans les ventricules antérieurs, et ce par l'intermédiaire de l'activation de STAT-3 dans les noyaux NTS, ARC, VMH (Grill et al 2002, Ruitter et al 2010), ce qui démontre une action locale directe dans le NTS car le flux du liquide céphalo-rachidien est orienté d'avant en arrière (Ritter et al 1981, Proescholdt et al 2000). Le NPY exerce une action orexigène directe à l'intérieur du NTS qui relaie la ghreline périphérique, comme dans l'hypothalamus (Faulconbridge et al 2005), et la mélanocortine sécrétée par les neurones POMC intrinsèques du CVD a une action anorexigène (Skibicka & Grill 2008, Maejima et al 2009). Enfin, les molécules intégratives caractérisées à l'intérieur de l'hypothalamus (AMPK, PI3K, mTOR ; cf II.3.4) exercent la même fonction dans le CVD (cf D).

En plus des facteurs déjà été décrits plus haut, le brain-derived-neurotrophic factor (BDNF) mérite une mention particulière (Noble et al 2011). Le BDNF est une neurotrophine impliquée largement dans la

plasticité nerveuse chez les mammifères adultes (Greenberg et al 2009, Cowansage et al 2010). Dans la régulation de la prise alimentaire, le BDNF agit dans le cerveau comme médiateur intercellulaire anorexigène en aval de divers facteurs régulateurs, et en particulier de la leptine. L'administration intracérébrale de BDNF chez les rongeurs adultes inhibe durablement la prise alimentaire (Pelleymounter et al 1995, Kernie et al 2000, Pencea et al 2001, Benraiss et al 2001, Bariohay et al 2005, Wang et al 2007a,b) alors que l'inactivation fonctionnelle de son gène provoque l'obésité chez la souris (Lyons et al 1999, Rios et al 2001). Le BDNF (Conner et al 1997) et son récepteur spécifique TrkB (Yan et al 1997) sont fortement exprimés dans les noyaux de l'hypothalamus et du CVD participant à la régulation de la prise alimentaire. Physiologiquement, l'expression de BDNF chez le rat adulte est stimulée par divers signaux anorexigènes, incluant la leptine, et inhibée par des facteurs orexigènes, dans l'hypothalamus (Xu et al 2003) et dans le CVD (Bariohay et al 2005, 2009, Lebrun et al 2006, Charrier et al 2006a, Zeeni et al 2009). Le rôle causal du BDNF comme médiateur de signaux anorexigènes *in vivo* a été démontré formellement dans l'hypothalamus (Xu et al 2003, Unger et al 2007) et dans le CVD (Bariohay et al 2009), en utilisant des souches de souris transgéniques à invalidation conditionnelle de BDNF ou de son récepteur TrkB, chez l'adulte.

Toutefois, les messages modulateurs de prise alimentaire communs à l'hypothalamus et au CVD impliquent parfois des mécanismes moléculaires différents entre les deux centres nerveux. Ainsi, le peptide CART exerce une action anorexigène directe sur le CVD, mais il y est exprimé comme neurotransmetteur dans une population de neurones distincte des neurones

mélanocortinergiques intrinsèques du NTS, qui ne présentent aucune coexistence avec CART (Cone 2005) ; dans le CVD, le CART est libéré d'autre part par les afférences vagales en réponse à la CCK périphérique (Broberger et al 1999), où son expression est stimulée par la CCK et inhibée par la ghréline (DeLartigue et al 2007). La neurotransmission mélanocortinergique implique dans l'hypothalamus 2 sous-types de récepteurs : MC3R et MC4R, alors que le CVD exprime seulement MC4R (Williams et al 2000, Cone 2005, Wan et al 2008) ; or c'est le récepteur MC4R qui est le plus important pour la régulation de la prise alimentaire (Adan 2006, Skibicka et al 2009). La neurotransmission orexigène à NPY de l'hypothalamus et du CVD est assurée par des récepteurs différents, puisque l'action comportementale de la ghréline est bloquée par l'antagoniste Y1 dans l'hypothalamus mais pas dans le CVD, par l'antagoniste Y5 dans le CVD mais pas dans l'hypothalamus (Faulconbridge et al 2005). De fait, le CVD contient un nouveau sous-type de récepteur du NPY qui n'existe pas dans l'hypothalamus; ce récepteur, non encore cloné, a été caractérisé par son profil pharmacologique original, en autoradiographie de radioligands sur coupes sériées de cerveau de rat (Dumont et al 2005a) et il est modulé spécifiquement par le jeûne et par l'anorexie inflammatoire (Mahaut et al 2010), ce qui indique une implication-clé dans la régulation de la prise alimentaire. L'hormone anorexigène pancréatique amyline agit seulement sur le CVD (Potes & Lutz 2010). Les neurones noradrénergiques, les neurones à neurotransmetteur GLP-1 et les neurones à prolactin-releasing peptide (PrRP, Bechtold & Luckman 2006) existent seulement dans le CVD – mais tous ces neurones projettent sur l'hypothalamus (cf C). Inversement, le récepteur de l'insuline est exprimé dans l'hypothalamus mais pas dans le CVD (Brüning et al 2000). L'AgRP est

exprimé seulement dans le lipostat de l'hypothalamus (comme co-transmetteur du NPY dans les neurones orexigènes de 1<sup>er</sup> ordre, Rachidi & Moyses II) et pas dans le CVD.

### *3. Projection de la région satiétogène du CVD sur le lipostat hypothalamique*

Le traçage antérograde à partir du NTS caudal et médian (cible des afférences viscérosensorielles du tube digestif) avait montré que celui-ci projette sélectivement sur les noyaux du lipostat hypothalamique : ARC médian, PVH, DMN, LHA (Nosaka 1984, Ter Horst et al 1989, Rinaman 2010). L'existence de projections nerveuses du centre-réflexe de satiété sur l'hypothalamus (Figure 1) a été démontrée fonctionnellement et précisée anatomiquement par la découverte que les signaux de satiété détectés par voie vagale pouvaient induire des activations neuronales à topographie précise à l'intérieur de l'hypothalamus, dans les noyaux du lipostat. Ainsi, l'effet orexigène d'une injection de ghréline dans le parenchyme du NTS a été corrélé avec l'activation des neurones NPY/AgRP de l'ARC hypothalamique (Guan et al 2010). Dans de nombreux autres cas, le phénotype des neurones de projection sous-jacents a été précisé par immunohistochimie et traçage antérograde ou rétrograde (Figure 1).

Les neurones noradrénergiques du NTS qui projettent sur le PVH hypothalamique (groupe A2/C2) relaient divers signaux connus pour agir par l'intermédiaire du CVD : CCK périphérique, composants bactériens pyrogènes (Rinaman et al 1995, Rinaman 2001, 2007, Schiltz & Sawchenko 2007, Bienkowski & Rinaman 2008), ghréline (Date et al 2006). Il s'agit d'une sous-population du groupe A2/C2 distincte des neurones noradrénergiques du NTS projetant sur le PVH qui sont impliqués dans la réponse cardiovasculaire au stress (Dinh et al 2006).

Cette projection noradrénergique du NTS sur le PVH est activée par injection de ghréline dans le ventricule IV, entraînant des augmentations corrélées de la concentration tissulaire de noradrénaline dans l'ARC, d'expression de c-fos dans l'ARC et de la prise alimentaire, qui sont bloquées soit par des antagonistes de récepteurs noradrénergiques  $\alpha 1$  ou  $\beta 2$ , soit par transsection chirurgicale latéro-médiale du cerveau (Date et al 2006).

Les neurones à co-transmetteurs noradrénaline / peptide de libération de la prolactine (PrRP) projetant sur le DMH ont été révélés comme un contingent de la projection noradrénergique du NTS sur le lipostat qui est spécialement important pour la régulation de la prise alimentaire (Renner et al 2010). Le PrRP a été identifié initialement comme neurohormone de l'hypothalamus contrôlant la fonction endocrine de l'adénohypophyse via le système porte hypothalamo-hypophysaire (Hinuma et al 1998). En outre, le PrRP a été localisé comme co-transmetteur dans des neurones du groupe A2/C2 (Chen et al 1999). Or l'injection intracérébrale de PrRP inhibe la prise alimentaire (Lawrence et al 2002a,b) en synergie avec la leptine (Ellacott et al 2002), alors que l'injection d'anticorps anti-PrRP augmente la prise alimentaire par augmentation de la taille des repas, indiquant l'élévation spécifique du seuil du réflexe de satiété (Takayanagi et al 2008b). Les souris à invalidation transgénique du récepteur du PrRP développent hyperphagie et obésité dite

« tardive » à l'âge adulte (Gu et al 2004) et ne réduisent plus leur prise alimentaire en réponse à la CCK (Bechtold & Luckman 2006) ; les mêmes altérations de régulation de prise alimentaire, ainsi qu'une diminution de réactivité à la leptine, ont été retrouvées chez la souris transgéniques portant l'invalidation du gène de PrRP (Takayanagi et al 2008b). Le

PrRP a été colocalisé avec l'induction de c-fos provoquée dans le DMN hypothalamique par la renutrition après jeûne (Renner et al 2010). Les neurones noradrénergiques à PrRP paraissent ainsi relayer les signaux de satiété vers les centres de motivation, incluant notamment l'action de la CCK (Bechtold & Luckman 2006) mais indirectement via l'hypothalamus (Renner et al 2010).

Les neurones utilisant comme neurotransmetteur le peptide anorexigène GLP-1 ont été détectés exclusivement dans les régions caudale et médiale du NTS qui reçoivent les afférences gastro-intestinales (Hollst 2007, Trapp & Hisadome 2010). Le traçage antérograde à partir du NTS, combiné avec l'immunohistochimie GLP-1, a montré que les neurones à GLP-1 projettent sur les 4 noyaux du lipostat (Rinaman 2010). La combinaison du traçage rétrograde à partir de ces noyaux avec l'immunohistochimie GLP-1 a montré que les neurones à GLP-1 représentent 24% et 67% des projections du NTS sur le PVH et le DMN respectivement (Vrang et al 2007). Or la neurotransmission GLP-1 a été établie comme médiateur nécessaire et suffisant de la satiété induite par distension gastrique (Hayes et al 2008, 2009a) ou par inflammation périphérique (Grill et al 2004). Globalement, ces résultats démontrent donc que le lipostat hypothalamique est activé parallèlement à l'inhibition réflexe des centres télencéphaliques de motivation du comportement alimentaire (cortex cingulaire et insula, cf Rachidi & Moyse I) en réponse aux stimuli de satiété détectés par la voie vagale.

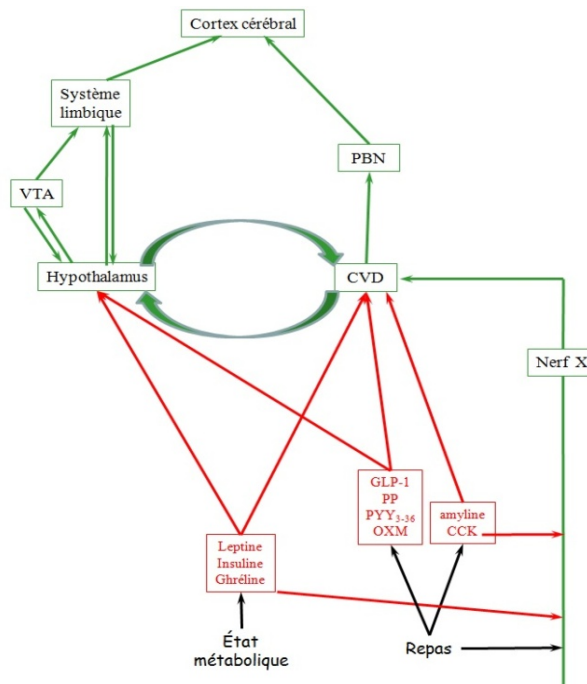
L'analyse électrophysiologique des neurones-relais du NTS a montré que le relais des afférences vagales viscérosensorielles vers le PVH est polysynaptique, contrairement à la projection du NTS vers la medulla rostro-ventrale qui fait partie de l'arc

baroréflexe (régulant la pression artérielle) et qui est monosynaptique (Bailey et al 2006). Il est probable que ces relais intermédiaires soient intrinsèques au NTS, compte-tenu de la diversité phénotypique des neurones recrutés dans le NTS par l'activation des afférences gastro-intestinales lors des repas.

#### 4. Les processus intégratifs dans le CVD

Une accumulation de données montre que le CVD réalise une intégration des signaux de satiété et des signaux d'adiposité, comme

l'hypothalamus. Ainsi, les neurones du NTS qui sont activés en réponse à la distension gastrique, localisés dans la région médiale du NTS tel que visualisé par l'immunohistochimie c-fos, sont également activés par la leptine (Huo et al 2007). En particulier, la leptine dépolarise directement les neurones à GLP-1, qui d'autre part relaient les signaux de satiété vagues vers l'hypothalamus (Hisadome et al 2010). Les neurones à GLP-1 du NTS réalisent donc une intégration de signaux anorexigènes agissant à



**Figure 2.** Les rôles respectifs de l'hypothalamus et du CVD dans la régulation de la prise alimentaire. CCK : cholécystokinine ; CVD : complexe vagal dorsal ; GLP-1 : glucagon-like peptide-1 ; OXM : oxyntomoduline ; PBN : noyau parabrachial ; PP : polypeptide pancréatique ; PYY<sub>3-36</sub> : peptide YY 3-36 ; VTA : aire tegmentaire ventrale (voie mésolimbique).

court- et à long-terme : la CCK et la leptine. A l'échelle moléculaire, cette potentialisation du réflexe de satiété par la leptine directement dans le NTS est assurée par l'intégrateur intracellulaire AMPK (cf Rachidi & Moysé

II) : comme dans l'hypothalamus (Minokoshi et al 2004), la leptine inhibe l'activation de l'AMPK qui est provoquée dans le CVD par le jeûne, et l'activation pharmacologique de l'AMPK dans la région du NTS recevant la



projection vagale de l'estomac (mais pas dans la région antérieure du NTS, non-réceptive à la leptine) suffit à bloquer l'effet anorexigène d'une injection systémique de leptine (Hayes et al 2009b). Un même mécanisme moléculaire est donc nécessaire et suffisant soit dans l'hypothalamus seulement, soit dans le CVD seulement, pour effectuer la médiation de signaux périphériques compétents sur le comportement de prise alimentaire. En outre, les 2 autres intégrateurs moléculaires des signaux contrôlant la prise alimentaire dans l'hypothalamus: PI3K et mTOR (cf Rachidi & Moysé II), viennent d'être démontrés opérants dans le CVD (Hayes et al 2011). Le CVD doit donc être considéré désormais comme un centre intégrateur distinct de l'hypothalamus et intervenant de façon complémentaire (Grill & Hayes 2009, Grill 2010).

Ces processus intégratifs du CVD, notamment pour les adaptations de seuil de satiété, impliquent des mécanismes cellulaires de plasticité nerveuse dont l'étude a commencé récemment (pour revue, Browning & Travagli 2010) et qui semblent s'apparenter à ceux de l'hypothalamus (cf Rachidi & Moysé I). Il existe en particulier un foyer de neurogenèse adulte à partir de cellules-souches neurales (Bauer et al 2005, Charrier et al 2006b), qui sont environnées d'une niche glio-vasculaire comparable à celle des cellules-souches neurales de l'hippocampe et de la zone sous-ventriculaire (Pecchi et al 2007) et qui sont localisées dans l'area postrema (Bennett et al 2009). La genèse de nouveaux neurones chez le rat adulte est détectée principalement dans la zone subpostreale du CVD, cible des projections satiétogènes du nerf vague (Bauer et al 2005), et réagit à des facteurs anorexigènes comme le stress chronique (Chigr et al 2009). Plus directement, le traitement périphérique par l'hormone pancréatique amyline entraîne à la

fois l'inhibition de la prise alimentaire par élévation du seuil de satiété et la stimulation de la neurogenèse dans l'area postrema et le NTS (Trevaskis et al 2010). Ces données suggèrent que la neurogenèse du CVD ait pour fonction d'abaisser le seuil de satiété et de renforcer les signaux anorexigènes, mais le rôle causal de ce phénomène reste à démontrer. A court-terme, la stimulation répétitive du nerf vague provoque des modifications durables d'excitabilité neuronale dans le NTS et le NDMV (Browning & Travagli 2010) ainsi qu'une baisse durable d'expression du marqueur de plasticité axonale PSA-NCAM (Bouzioukh et al 2001). Ces divers mécanismes sont des candidats pertinents pour les adaptations de seuil de satiété en fonction du régime et de l'état physiologique de l'organisme, mais leur rôle causal reste à démontrer.

## 5. Les dysrégulations physio-pathologiques de la prise alimentaire

### 5.1. L'obésité dépendante de l'hyperphagie

Les animaux de laboratoire (rats, souris) ayant libre accès à des aliments à goût agréable et à fort potentiel énergétique (notamment, enrichis en gras), tels les « régimes cafétéria », présentent une hyperphagie chronique qui conduit rapidement à l'obésité (Judge et al 2008). La courbe de croissance pondérale de ces animaux est de même forme, mais décalée vers le haut, que celle des animaux témoins nourris *ad libitum* avec un régime équilibré sain ; ceci indique que le dérèglement nutritionnel est causé par le changement de valeur de consigne de la régulation, déterminée par le seuil de satiété. Des adaptations similaires de prise alimentaire et de croissance pondérale, transitoires et réversibles, surviennent dans certaines espèces comme adaptations éthologiques (Tups 2009). A long-terme (i.e. quelques

semaines) l'obésité induite par le régime s'accompagne de modifications durables d'émission et/ou de réception des messages neuroendocriniens contrôlant la prise alimentaire (Das 2010). La plus importante de ces adaptations apparaît être l'hyperleptinémie et la désensibilisation progressive de l'organisme vis-à-vis de la leptine, appelée « résistance à la leptine » (Scarpace & Zhang 2009, Myers et al 2010) et reliée à une désensibilisation du cerveau vis-à-vis de l'insuline (Morrison et al 2009).

Les mécanismes de la résistance à la leptine dans ses divers tissus-cibles sont les augmentations d'expression des rétro-inhibiteurs post-réceptoriels Socs3 et PTP1B; il existe aussi des diminutions d'expression des relais activateurs SHP2, Stat3, PI3K, mTOR et/ou des récepteurs ObRb (Cota et al 2008, Villanueva & Myers 2008, White et al 2009). La création de souris transgéniques appropriées a permis de démontrer le rôle causal de chacune de ces altérations biochimiques sur une ou plusieurs actions physiologiques, mais seulement à l'échelle cellulaire (Tableau 2). L'invalidation de ces mécanismes restreinte aux neurones de 1<sup>er</sup> ordre du lipostat hypothalamique, par transgénèse sous contrôle de promoteur de POMC ou AgRP, ne reproduit pas la résistance à la leptine au niveau du comportement de prise alimentaire et de la croissance pondérale, contrairement à l'invalidation généralisée à tout le système nerveux (Morris & Rui 2009 ; Tableau 2). L'interprétation invoquée est l'implication d'autres centres nerveux dans ce phénomène,

le candidat le plus plausible étant le CVD (Myers et al 2009, Scott et al 2009).

En outre, des données récentes indiquent que l'obésité induite par hyperphagie chronique repose sur des mécanismes neurochimiques similaires à ceux de l'addiction aux drogues (Cason et al 2010, Rask-Andersen et al 2010). Le « système de récompense » du cerveau (la voie dopaminergique méso-cortico-limbique ; Berridge & Robinson 1998) reçoit en effet une projection directe du lipostat hypothalamique : des neurones de 2<sup>nd</sup> ordre du PVH et de la LHA envoient leurs axones faire synapse sur les neurones dopaminergiques du tegmentum ventral, constituant l'origine de cette voie (Rask-Andersen et al 2010). En outre, la leptine et la ghreline agissent directement sur ces corps cellulaires dopaminergiques (Fulton et al 2006), donc les signaux émis en situation de surpoids peuvent entraîner une adaptation physiologique rappelant celle de la toxicomanie et de l'addiction (Rask-Andersen et al 2010).

## 5.2. L'anorexie nerveuse et la boulimie chez l'homme

L'anorexie nerveuse est définie comme une auto-restriction alimentaire conduisant à l'émaciation ; la boulimie est une hyperphagie impulsive, parfois accompagnée de vomissement, qui conduit au surpoids ou à l'obésité. Ce sont deux pathologies psychiatriques rassemblées sous la dénomination de « désordres nutritionnels qui sont associées à des altérations de la

**Tableau 2 :** Mécanismes moléculaires de résistance à la leptine identifiés à l'échelle du système nerveux global versus le lipostat de l'hypothalamus

Molécule	Réaction à l'obésité	Effet de l'inactivation (génétique ou pharmacologique)	
		neurones POMC	tous les neurones
ObRb		↑ Obésité <i>Balthasar et al 2004,</i> <i>Van de Wall et al 2008</i>	↑↑ obésité <i>Chua et al 1996,</i> <i>Balthasar et al 2004, Van de Wall et al 2008</i>
Stat-3		Légère suradiposité <i>Xu et al 2007</i>	↑↑ obésité <i>Bates et al 2003, Cui et al 2004,</i> <i>Gao et al 2004, Jiang et al 2008,</i> <i>Piper et al 2008</i>
Stat-5			↑ obésité <i>Lee et al 2008</i>
Socs-3	↑	↑ sensibilité à la leptine, poids corporel constant <i>Kievit et al 2006</i>	↓ obésité <i>Mori et al 2004</i>
PTP1B	↑	↑ sensibilité à la leptine <i>Picardi et al 2008</i>	↓ obésité <i>Bence et al 2006</i>
PI3K	↓ <i>Metlakunta et al 2008</i>	poids corporel constant <i>Hill et al 2008</i>	↑ obésité <i>Hill et al 2008</i>
IRS-2	↓ <i>Jiang et al 1999, Burks et al 2000, Withers et al 2001</i>	Bloque l'inhibition par la leptine <i>Choudhury et al 2005</i>	↑ obésité <i>Lin et al 2004, Kubota et al 2004,</i> <i>Taguchi et al 2007</i>
PTEN (inhibiteur de PI3K)		↑ résistance à la leptine, ↓ adiposité	↑ sensibilité à leptine, ↓ adiposité <i>Plum et al 2007</i>
SHP2		↑ adiposité ↓ sensibilité à la leptine <i>Banno et al 2010</i>	↓ sensibilité à la leptine ↑ obésité, diabète <i>Krajewska et al 2008</i>
AMPK ( $\alpha 2$ )		↓ prise alimentaire ↑ dépense énergétique <i>Claret et al 2007</i>	
S6K (cible de mTOR)		↑ sensibilité à la leptine <i>Blouet et al 2008,</i> <i>Cota et al 2008</i>	Bloque l'action anorexigène de leptine <i>Cota et al 2006</i>

**Abbreviations :** AMPK, adenosine monophosphate-activated protein kinase ; IRS, insulin receptor substrate ; mTOR, mammalian target of rapamycin ; ObRb, leptin receptor isoform b (i.e. long) ; PI3K, phosphoinositide-3 kinase ; PTEN, phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 ; PTP1B, protein tyrosine phosphatase 1B ; SHP2, SH2-containing protein tyrosine phosphatase 2 ; Socs-3, suppressor of cytokine signalling-3 ; Stat-3,5, signal transduction activator of transcription-3,5 ; S6K, ribosomal S6 kinase.

plupart des messagers neuroendocrines régulant la prise alimentaire (Brambilla et al 2008, Prince et al 2009, Monteleone 2010). Ces altérations physiologiques sont actuellement considérées comme les conséquences plutôt que les causes des deux pathologies nutritionnelles (Monteleone 2010). Cependant, certaines cibles de ces altérations pathologiques ont été retrouvées par des analyses d'association génétique sur l'anorexie nerveuse, dont la forte héritabilité est établie : les taux plasmatiques de ghréline, leptine et BDNF, les marqueurs des neurotransmissions à sérotonine, AgRP, peptides opioïdes, endocannabinoïdes et dopamine (Rask-Andersen et al 2010). Il a été remarqué que les quatre facteurs de régulation de la prise alimentaire les plus systématiquement affectés dans ces désordres : ghréline, BDNF, opioïdes, endocannabinoïdes, sont aussi des systèmes de signalisation majeurs pour l'addiction et les émotions (Monteleone 2010). Les désordres nutritionnels pourraient donc reposer sur des phénomènes de dépendance à l'hyperphagie dans un cas, à l'auto-restriction alimentaire dans l'autre (Kaye et al 2009). De fait, chez les rongeurs, la voie dopaminergique méso-cortico-limbique (le « système de récompense » du cerveau) dont la désensibilisation constitue la voie finale commune de la dépendance aux drogues (Kauer & Malenka 2007, Ghitza et al 2010), exprime les récepteurs de la leptine et peut être durablement suractivée par cette hormone (Fulton et al 2006). Réciproquement, la prise alimentaire est altérée par l'action de la leptine sur les neurones dopaminergiques de la voie mésolimbique (Hommel et al 2006). Les rongeurs adultes qui deviennent obèses sous régime alimentaire riche en graisse et appétitif (cf IV.1) présentent une hyperactivité dopaminergique avec désensibilisation progressive de leur voie mésocorticolimbique qui est due à une baisse d'expression des

récepteurs dopaminergiques D2 et qui persiste même après sevrage aversif à la nourriture ; le comportement d'hyperphagie compulsive induit progressivement par ce régime alimentaire a pu être reproduit chez des adultes à nutrition saine en imposant une réduction de D2R par transfert de gène *in vivo*, ce qui démontre le rôle causal des mécanismes moléculaires de la dépendance aux drogues dans l'obésité induite par hyperphagie (Johnson & Kenny 2010). Chez des patientes anorexiques, l'imagerie cérébrale par résonance magnétique fonctionnelle a révélé l'hyperactivation de la voie mésocorticolimbique par des stimuli évoquant leur pathologie comportementale (Fladung et al 2010). Ces résultats récents suggèrent fortement que les désordres nutritionnels chez l'homme seraient causés par des « neuroadaptations » cérébrales similaires aux mécanismes neurobiologiques de la dépendance aux drogues (Monteleone 2010).

### 5.3. Les effets du vieillissement

Le vieillissement s'accompagne souvent d'une augmentation de poids corporel, d'adiposité et de leptinémie, alors que la prise alimentaire est maintenue (Carrascosa et al 2009). Physiologiquement, l'administration périphérique ou intracérébrale de leptine perd son effet inhibiteur sur le comportement alimentaire et la prise pondérale chez les sujets humains et animaux âgés (Scarpace et al 2000, 2001, Fernandez-Galaz et al 2001, 2002) : c'est le concept devenu classique de résistance à la leptine (Münzberg & Myers 2005) qui est accompagnée d'une résistance à l'insuline (Escriva et al 1997). Ces dysfonctionnements de la régulation de la prise alimentaire liés au vieillissement ressemblent à ceux qui caractérisent l'obésité et le diabète de type II (Carrascosa et al 2009), au moins à l'échelle de l'organisme. Ils ont pu être atténués ou abolis par des régimes

de restriction calorique à long-terme chez le rat (Fernandez-Galaz et al 2002, Garcia-San Frutos et al 2007). Cependant, il a été démontré que la résistance à la leptine liée au vieillissement se développe indépendamment de l'augmentation de la masse adipeuse (Gabriely et al 2002); il ne s'agit donc pas d'une simple désensibilisation homologue des récepteurs de la leptine suite à l'élévation chronique de la concentration de ligand.

À un stade de sénescence postérieur à l'apparition de la résistance à la leptine, le vieillissement peut également s'accompagner d'une diminution de prise alimentaire et de poids corporel, qualifiée d'anorexie du vieillissement (Wolden-Hanson 2006, Chapman 2007). Ce type de dérèglement alimentaire apparaît en moyenne à l'âge de 22-24 mois chez le rat SD.

Les mécanismes sous-jacents, qui sont peu connus, consisteraient en modifications post-réceptorielles comparables à celles identifiées chez les animaux jeunes à la suite d'une obésité provoquée par une intervention nutritionnelle (Fernandez-Galaz et al 2002, Garcia-San Frutos et al 2007, Carrascosa et al 2009, Niemann et al 2008). Les deux altérations majeures liées au vieillissement sont les inductions de Socs3 et de PTP1B dans des tissus-cibles de la leptine (Peralta et al 2002, Bence et al 2006, Morrison et al 2007, Picardi et al 2008). Le site de rétroaction de Socs3 sur le récepteur de la leptine : le résidu tyrosine 985, vient d'être démontré comme un commutateur réorientant l'homéostasie énergétique du schéma « jeune » vers un schéma « âgé », car l'invalidation congénitale de ce site par transgénèse, chez la souris, augmente fortement le surpoids et l'adiposité par rapport aux témoins à partir de l'âge de 8 mois seulement (You et al 2010). Par conséquent, le développement de la résistance

à la leptine par l'élévation de Socs3 dans ses cellules-cibles (Robertson et al 2008, Villanueva & Myers 2008) impliquerait l'installation avec l'âge d'une régulation dont les mécanismes sont inconnus, qui renforce l'action de Socs3 sur ObRb et qui est certainement de type *cross-talk* avec d'autres voies de signalisation intracellulaire.

#### 5.4. La restriction calorique modérée de longue durée (RCMLD) : un modèle de « vieillissement réussi »

Cette intervention consiste en une restriction calorique de 40% chez le rat SD mâle, par rapport à la prise alimentaire spontanée par 24 h, des témoins de même âge nourris AL, à partir de l'âge de 8 mois et jusqu'au sacrifice à l'âge de 19-20 mois. Les effets du vieillissement *per se* sont évalués par comparaison à des rats SD mâles nourris AL, sacrifiés à l'âge de 2 mois en même temps que ces deux groupes de rats de 19-20 mois. La RCMLD est implantée à l'âge de 8 mois pour éviter les interférences avec la période de croissance rapide. Cette intervention nutritionnelle est reconnue dans la littérature comme étant le meilleur modèle de vieillissement réussi, permettant une augmentation significative de la durée de vie moyenne et, dans certains cas, maximale, un maintien des fonctions physiologiques et une diminution de l'incidence de tumeurs (Yu 1994, Martin et al 2006, Ravussin & Redman 2008, Mattson 2010).

## **Conclusion**

Les recherches récentes sur la régulation de la prise alimentaire conduisent à remplacer le postulat de l'hypothalamus « chef d'orchestre » de l'appétit et de la satiété, par un schéma distributif dans lequel le réseau nerveux régulateur est centré sur les interconnexions entre l'hypothalamus et le CVD (Figure 2). Cette nouvelle conception

s'illustre particulièrement pour l'antagonisme physiologique entre les hormones leptine et ghréline (Shan & Yao 2011).

Sur le plan fondamental, cette régulation fournit un bel exemple de fonction neuroendocrine, qui permet d'illustrer la plupart des grands concepts de la Neuroendocrinologie, dont notamment :

- la pléiotropie des neuropeptides, messagers sécrétés indépendamment dans des contextes anatomo-physiologiques totalement distincts mais dans lesquels leur mise en jeu parallèle peut renforcer la synergie intégrative d'effecteurs complémentaires d'une régulation ;

- l'action des hormones sur le système nerveux, au double niveau des nerfs périphériques et du cerveau, dont les mécanismes d'accessibilité malgré la barrière hémato-encéphalique dans ce cadre peuvent fournir de nouvelles pistes pour la pharmacologie médicale.

- L'importance du mode combinatoire dans les communications intercellulaires endocrines et nerveuses.

Il s'agit aussi d'un domaine exemplaire de la recherche expérimentale en Physiologie, où les phénomènes sont analysés à tous les niveaux d'organisation, de l'organisme entier à la molécule. Dans la dernière décennie, des outils de génétique moléculaire ont été spécifiquement conçus et utilisés pour des approches expérimentales démontrant le rôle causal d'une molécule donnée dans une adaptation comportementale chez les mammifères adultes. Ces outils gagneront à être réutilisés pour affiner la compréhension des modes d'action des régulateurs endogènes et pharmaceutiques, dans le but d'enrayer la montée de l'obésité et de l'anorexie dans les sociétés industrialisées.

## Bibliographie

Adan RA (2006) The MC4 receptor and control of appetite. *Br. J. Pharmacol.* 149:815-27.

Arletti R, Benelli A, Bertolini A (1989) Influence of oxytocin on feeding behavior in the rat. *Peptides* 10:89-93.

Bailey TW, Hermes SM, Andresen MC, Aicher SA (2006) Cranial visceral afferent pathways through the nucleus of the solitary tract to caudal ventrolateral medulla or paraventricular hypothalamus: target-specific synaptic reliability and convergence patterns. *J. Neurosci.* 26(46):11893-902.

Bariohay B, Lebrun B, Moysé E, Jean A (2005) BDNF plays a role as an anorexigenic factor in the dorsal vagal complex. *Endocrinology* 146(12):5612-20.

Bariohay B, Roux J, Tardivel C, Trouslard J, Jean A, Lebrun B (2009) Brain-derived neurotrophic factor / tropomyosin-related kinase receptor type B signalling is a downstream effector of the brainstem melanocortin system in food intake control. *Endocrinology* 150(6):2646-53.

Barraco RC (1994) Nucleus of the tractus solitarius. Ed CRC Press, Boca Raton, USA.

Bauer S, Hay M, Amilhon B, Jean A, Moysé E (2005) *In vivo* neurogenesis in the dorsal vagal complex of the adult rat brainstem. *Neuroscience* 130(1):75-90.

Bechtold DA, Luckman SM (2006) Prolactin-releasing peptide mediates cholecystokinin-induced satiety in mice. *Endocrinology* 147:4723-9.

Bence KK, Delibegovic M, Xue B, Gorgun CZ, Hotamisligil GS, Neel BG, Kahn BB (2006) Neuronal PTP1B regulates body weight, adiposity and leptin action. *Nat. Med.* 12(8):917-24.

Bennett L, Yang M, Enikolopov G, Iacovitti L (2009) Circumventricular organs : a novel site of neural stem cells in the adult brain. *Mol. Cell. Neurosci.* 41:337-47.

Benraiss A, Chmielnicki E, Lerner K, Roh D, Goldman SA (2001) Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. *J. Neurosci.* 21:6718-31.

Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res. Rev.* 28:309-69.

- Berthoud HR (2008a) The vagus nerve, food intake and obesity. *Regul. Pept.* 149:15-25.
- Berthoud HR (2008b) Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction. *Neurogastroenterol. Motil.* 20(Suppl.1):64-72.
- Berthoud HR, Sutton GM, Townsend RL, Patterson LM, Zheng H (2006) Brainstem mechanisms integrating gut-derived satiety signals and descending forebrain information in the control of meal size. *Physiol. Behav.* 89(4):517-24.
- 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. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 281:R254-60.
- Bi S, Moran TH (2003) Response to acute food deprivation in OLETF rats lacking CCK-A receptors. *Physiol. Behav.* 79:655-61.
- Bi S, Scott KA, Kopin AS, Moran TH (2004) Differential roles for cholecystokinin A receptors in energy balance in rats and mice. *Endocrinology* 145:3873-80.
- Bi S (2007) Role of dorso-medial hypothalamic neuropeptide Y in energy homeostasis. *Peptides* 28:352-6.
- Bienkowski MS, Rinaman L (2008) Noradrenergic inputs to the paraventricular hypothalamus contribute to hypothalamic-pituitary-adrenal axis and central Fos activation in rats after acute systemic endotoxin exposure. *Neuroscience* 156(4):1093-102.
- Blevins JE, Eakin TJ, Murphy JA, Schwartz MW, Baskin DG (2003) Oxytocinergic innervation of caudal brainstem nuclei activated by cholecystokinin. *Brain Res.* 993:30-41.
- Bouzioukh F, Tell F, Jean A, Rougon G (2001) NMDA receptor and nitric oxide synthase activation regulate polysialylated neural cell adhesion molecule expression in adult brainstem synapses. *J. Neurosci.* 21(13):4721-30.
- Brambilla F, Monteleone P, Maj M (2008) Central and peripheral peptide regulation of hunger, satiety and food intake in eating disorders. In: Czerbska MT, Ed., *Psychoneuroendocrinology trends*, Nova Biomedical Books, NY, USA.
- Broberger C, Holmberg K, Kuhar MJ, Hökfelt T (1999) Cocaine- and amphetamine-regulated transcript in the rat vagus nerve: a putative mediator of cholecystokinin-induced satiety. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:13506-11.
- Browning KN, Travagli RA (2010) Plasticity of vagal brainstem circuits in the control of gastrointestinal function. *Auton. Neurosci.* Doi:10.1016/j.autneu.2010.11.001.
- Brüning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Müller-Wieland D, Kahn CR (2000) Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 289:2122-5.
- Burdyga G, Spiller D, Morris R, Lal S, Thompson DG, Saeed S, Dimaline R, Varro A, Dockray GJ (2002) Expression of the leptin receptor in rat and human nodose ganglion neurones. *Neuroscience* 109:339-47.
- Burdyga G, Lal S, Spiller D, Jiang W, Thompson DG, Attwood S, Saeed S, Grundy D, Varro A, Dimaline R, Dockray GJ (2003) Localization of orexin-1 receptors to vagal afferent neurons in the rat and humans. *Gastroenterology* 124:129-39.
- Burdyga G, Varro A, Dimaline R, Thompson DG, Dockray GJ (2006a) Ghrelin receptors in rat and human nodose ganglia: putative role in regulating CB-1 and MCH receptor abundance. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 290 :G1289-97.
- Burdyga G, Varro A, Dimaline R, Thompson DG, Dockray GJ (2006b) Feeding-dependent depression of melanin-concentrating hormone and melanin-concentrating hormone receptor-1 expression in vagal afferent neurones. *Neuroscience* 137:1405-15.
- Burdyga G, De Lartigue G, Raybould HE, Morris R, Dimaline R, Varro A, Thompson DG, Dockray GJ (2002) Cholecystokinin regulates expression of Y2 receptors in vagal afferent neurons serving the stomach. *J. Neurosci.* 28(45):11583-92.
- Camerino C (2009) Low sympathetic tone and obese phenotype in oxytocin-deficient mice. *Obesity* 17:980-4.
- Carrascosa JM, Ros M, Andres A, Fernandez-Agullo T, Arribas C (2009) Changes in the neuroendocrine control of energy homeostasis by adiposity signals during aging. *Exp. Gerontol.* 44:20-5.

- Cason AM, Smith RJ, Tahsili-Fahadan P, Moorman DE, Sartor GC, Aston-Jones G (2010) Role of orexin/hypocretin in reward-seeking and addiction: implications for obesity. *Physiol. Behav.* 100:419-28.
- Chapman IM (2007) The anorexia of aging. *Clin. Geriatr. Med.* 23:735-56.
- Charrier C, Chigr F, Tardivel C, Mahaut S, Jean A, Najimi M, Moysse E. (2006a) BDNF regulation in the rat Dorsal Vagal Complex during stress-induced anorexia. *Brain Res.* 1107(1):52-57.
- Charrier C, Coronas V, Fombonne J, Roger M, Jean A, Krantic S, Moysse E (2006b) Characterization of neural stem cells in the dorsal vagal complex of adult rat brainstem by in vivo proliferation labelling and in vitro neurosphere assay. *Neuroscience* 138(1):5-16.
- Chen C, Dun SL, Dun NJ, Chang JK (1999) Prolactin-releasing peptide-immunoreactivity in A1 and A2 noradrenergic neurons of the rat medulla. *Brain Res.* 822:276-9.
- Chen J, Scott KA, Zhao Z, Moran TH, Bi S (2008) Characterization of the feeding inhibition and neural activation produced by dorsomedial hypothalamic cholecystokinin administration. *Neuroscience* 152(1):178-88.
- Chigr F\*, Rachidi F\*, Segura S, Mahaut S, Tardivel C, Jean A, Najimi M, Moysse E (2009) Neurogenesis inhibition by chronic immobilization stress in the dorsal vagal complex of adult rat. *Neuroscience* 158:524-536.
- Cone RD (2005) Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat. Neurosci.* 8:571-8.
- Conner JM, Lauterborn JC, Yan Q, Gall CM, Varon S (1997) Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: evidence for anterograde axonal transport. *J. Neurosci.* 17:2295-313.
- Costello JF, Brown MR, Gray TS (1991) Bombesin immunoreactive neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus innervate the dorsal vagal complex in the rat. *Brain Res.* 542:77-82.
- Cota D, Matter EK, Woods SC, Seeley RJ (2008) The role of hypothalamic mammalian target of rapamycin complex 1 signaling in diet-induced obesity. *J. Neurosci.* 28:7202-8.
- Cowansage KK, LeDoux JE, Monfils MH (2010) Brain-derived neurotrophic factor: a dynamic gatekeeper of neural plasticity. *Curr. Mol. Pharmacol.* 3(1):12-29.
- Das UN (2010) Obesity: genes, brain, gut, and environment. *Nutrition* 26(5):459-73.
- Date Y, Toshinai K, Koda S, Miyazato M, Shimbara T, Tsuruta T, Nijima A, Kankawa K, Nakazato M (2005) Peripheral interaction of ghrelin with cholecystokinin on feeding regulation. *Endocrinology* 146:3518-25.
- Date Y, Shimbara T, Koda S, Toshinai K, Ida T, Murakami N, Miyazato M, Kokame K, Ishizuka Y, Ishida Y, Kageyama H, Shioda S, Kangawa K, Nakazato M (2006) Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. *Cell Metab.* 4:323-31.
- De Lartigue G, Dimaline R, Varro A, Dockray GJ (2007) Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript: stimulation of expression in rat vagal afferent neurons by cholecystokinin and suppression by ghrelin. *J. Neurosci.* 27(11):2876-82.
- De Lartigue G, Dimaline R, Varro A, Raybould H, De La Serre CB, Dockray GJ (2010a) Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript mediates the actions of cholecystokinin on rat vagal afferent neurons. *Gastroenterology* 138(4):1479-90.
- De Lartigue G, Lur G, Dimaline R, Varro A, Raybould H, Dockray GJ (2010b) EGR1 is a target for cooperative interactions between cholecystokinin and leptin, and inhibition by ghrelin, in vagal afferent neurons. *Endocrinology* 151(8):3589-99.
- Dinh TT, Flynn FW, Ritter S (2006) Hypotensive hypovolemia and hypoglycemia activate different hindbrain catecholamine neurons with projections to hypothalamus. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 291(4):R870-9.
- Douglas AJ, Johnstone LE, Leng G (2007) Neuroendocrine mechanisms of change in food intake during pregnancy: a potential role for brain oxytocin. *Physiol. Behav.* 91:352-65.
- Dubois-Dauphin M, Raggenbass M, Widmer H, Tribollet E, Dreyfuss JJ (1992) Morphological and electrophysiological evidence for postsynaptic localization of functional oxytocin receptors in the dorsal motor nucleus of the vagus nerve. *Brain Res.* 575:124-131.



- Dumont Y, Moyses E, Fournier A, Quirion R (2005) Evidence for the existence of an additional class of neuropeptide Y receptor sites in rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 315(1):99-108.
- Ellacott KL, Lawrence CB, Rochwell NJ, Luckman SM (2002) PRL-releasing peptide interacts with leptin to reduce food intake and body weight. *Endocrinology* 143:368-74.
- Escriva F, Gavete ML, Fermin Y, Perez C, Gallardo N, Alvarez C, Andrés A, Ros M, Carrascosa JM (2007) Effect of age and moderate food restriction on insulin sensitivity in Wistar rats: role of adiposity. *J. Endocrinol.* 194:131-41.
- Faulconbridge LF, Grill HJ, Kaplan JM (2005) Distinct forebrain and caudal brainstem contributions to the neuropeptide Y mediation of ghrelin hyperphagia. *Diabetes* 54(7):1985-93.
- Faulconbridge LF, Grill HJ, Kaplan JM, Daniels D (2008) Caudal brainstem delivery of ghrelin induces fos expression in the nucleus of solitary tract, but not in the arcuate or paraventricular nuclei of hypothalamus. *Brain Res.* 1218:151-7.
- Fernandez- Galaz C, Fernandez-Agullo T, Campoy F, Arribas C, Gallardo N, Andrés A, Ros M, Carrascosa JM (2001) Decreased leptin uptake in hypothalamic nuclei with aging in Wistar rats. *J. Endocrinol.* 171:23-32.
- Fernandez- Galaz C, Fernandez-Agullo T, Perez C, Peralta S, Arribas C, Andrés A, Carrascosa JM, Ros M (2002) Long-term food restriction prevents ageing-associated central leptin resistance in Wistar rats. *Diabetologia* 45:997-1003.
- Fladung AK, Grön G, Grammer K et al (2010) A neural signature of anorexia nervosa in the ventral striatal reward system. *Am. J. Psychiatry* 167(2):206-12.
- Fulton S, Pissios P, Manchon RP, Stiles L, Frank L, Pothos EN, Maratos-Flier E, Flier JS (2006) Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron* 51:811-22.
- Gabriely L, Ma XH, Yang XM, Rossetti L, Barzilai N (2002) Leptin resistance during aging is independent of fat mass. *Diabetes* 51:1016-21.
- Garcia- San Frutos M, Fernandez-Agullo T, De Solis AJ, Andres A, Arribas C, Carrascosa JM, Ros M (2007) Impaired central insulin response in aged Wistar rats: role of adiposity. *Endocrinology* 148(11):5238-47.
- Ghitza UE, Zhai H, Wu P, Airavaara M, Shaham Y, Lu L (2010) Role of BDNF and GDNF in drug reward and relapse: a review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35(2):157-71.
- Gimpl G, Fahrenholz F (2001) The oxytocin receptor system: structure, function and regulation. *Physiol. Rev.* 81:629-83.
- Greenberg ME, Xu B, Lu B, Hempstead BL (2009) New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *J. Neurosci.* 29(41):12764-7.
- Grill HJ (2006) Distributed neural control of energy balance: contributions from hindbrain and hypothalamus. *Obesity* 14(Suppl.5):216S-21S.
- Grill HJ (2010) Leptin and the systems neuroscience of meal size control. *Front. Neuroendocrinol.* 31(1):67-78.
- Grill HJ, Hayes MR (2009) The nucleus tractus solitarius: a portal for visceral afferent signal processing, energy status assessment and integration of their combined effects on food intake. *Int. J. Obes.* 33:S11-5.
- Grill HJ, Schwartz MW, Kaplan JM, Foxhall JS, Breininger J, Baskin DG (2002) Evidence that the caudal brainstem is a target for the inhibitory effect of leptin on food intake. *Endocrinology* 143(1):239-46.
- Grill HJ, Carmody JS, Amanda Sadacca L, Williams DL, Kaplan JM (2004) Attenuation of lipopolysaccharide anorexia by antagonism of caudal brain stem but not forebrain GLP-1-R. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 287:R1190-3.
- Gu W, Geddes BJ, Zhang C, Foley KP, Stricker-Krongrad A (2004) The prolactin-releasing peptide receptor (GPR10) regulates body weight homeostasis in mice. *J. Mol. Neurosci.* 22:93-103.
- Guan HZ, Li QC, Jiang ZY (2010) Ghrelin acts on rat dorsal vagal complex to stimulate feeding via arcuate neuropeptide Y/agouti-related peptide neurons activation. *Sheng Li Xue Bao.* 62(4):357-64.
- Harris RBS, Bartness TJ, Grill HJ (2007) Leptin responsiveness in chronically decerebrated rats. *Endocrinology* 148(10):4623-33.
- Hayes MR, Skibicka KP, Grill HJ (2008) Caudal brainstem processing is sufficient for behavioral,

sympathetic, and parasympathetic responses driven by peripheral and hindbrain glucagon-like peptide-1 receptor stimulation. *Endocrinology* 149:4059-68.

Hayes MR, Bradley L, Grill HJ (2009a) Endogenous hindbrain glucagon-like peptide-1 receptor activation contributes to the control of food intake by mediating gastric satiation signaling. *Endocrinology* 150(6):2654-9.

Hayes MR, Skibicka KP, Bence KK, Grill HJ (2009b) Dorsal hindbrain 5'-adenosine-monophosphate-activated protein kinase mediates counter-regulatory responses to hypoglycemia in rats. *Diabetologia* 48:2170-8.

Hayes MR, Leichner TM, Zhao S, Lee GS, Chowansky A, Zimmer D, De Jonghe BC, Kanoski SE, Grill HJ, Bence KK (2011) Intracellular signals mediating the food intake-suppressive effects of hindbrain glucagon-like peptide-1 receptor activation. *Cell Metab.* 13:320-30.

Hidasome K, Reimann F, Gribble FM, Trapp S (2010) Leptin directly depolarizes preproglucagon neurons in the nucleus tractus solitarius: electrical properties of glucagon-like peptide 1 neurons. *Diabetes* 59(8):1890-8.

Hinuma S, Habata Y, Fujii R, Kawamata Y, Hosoya M, Fukusumi S, Kitada C, Masuo Y, Asano T, Matsumoto H, Sekiguchi M, Kurokawa T, Nishimura O, Onda H, Fujino mM (1998) A prolactin-releasing peptide in the brain. *Nature* 393:272-6.

Hollst JJ (2007) The physiology of glucagon-like peptide-1. *Physiol. Rev.* 87:1409-39.

Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, Thurmon JJ, Marinelli M, DiLeone RJ (2006) Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* 51:801-10.

Hou Z, Miao Y, Gao L, Pan H, Zhu S (2006) Ghrelin-containing neuron in cerebral cortex and hypothalamus linked with the DVC of brainstem in rat. *Regul Pept.* 134(2-3):126-31.

Huo L, Maeng L, Bjorbaek C, Grill HJ (2007) Leptin and the control of food intake: neurons in the nucleus of the solitary tract are activated by both gastric distension and leptin. *Endocrinology* 148(5):2189-97.

Johnson PM, Kenny PJ (2010) Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat. Neurosci.* 13(5):635-41.

Judge MK, Zhang J, Tumer N, Carter C, Daniels MJ, Scarpace PJ (2008) Prolonged hyperphagia with high-fat feeding contributes to exacerbated weight gain in rats with adult-onset obesity. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 295:R773-80.

Kauer JA, Malenka RC (2007) Synaptic plasticity and addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 8(11):844-58.

Kaye WH, Fudge JL, Paulus M (2009) New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat. Rev. Neurosci.* 10:573-84.

Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF (2000) BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J.* 19(6):1290-300.

Kirchgessner AL, Sclafani A, Nilaver G (1988) Histochemical identification of a PVN-hindbrain feeding pathway. *Physiol. Behav.* 42:529-43.

Kublaoui BM, Gemelli T, Tolson PK, Wang Y, Zinn AR (2008) Oxytocin deficiency mediates hyperphagic obesity of Sim1 haploinsufficient mice. *Mol. Endocrinol.* 22:1732-4.

Lawrence CB, Celsi F, Brennan J, Luckman SM (2002a) Alternative role for prolactin-releasing peptide in the regulation of food intake. *Nat. Neurosci.* 3:645-6.

Lawrence CB, Ellacott KL, Luckman SM (2002b) PRL-releasing peptide reduces food intake and may mediate satiety signaling. *Endocrinology* 143:360-7.

Lebrun B, Bariohay B, Moysse E, Jean A (2006) Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and food intake regulation: a minireview. In "Up-dating the autonomic nervous system: from gene to behaviour", *Auton. Neurosci. (special issue)* 126-127(1-2): 30-38.

Lenard NR, Berthoud HR (2008) Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obesity* 16 (Suppl.3):S11-22.

Leng G, Onaka T, Caquineau C, Sabatier N, Tobin VA, Takayanagi Y (2008) Oxytocin and appetite. *Prog. Brain Res.* 170:137-50.

Ludwig M, Leng G (2006) Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviors. *Nat. Rev. Neurosci.* 7:126-36.

Lyons WE, Mamounas LA, Ricourte 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. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Dec 21;96(26):15239-44.
- Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, Kohno D, Onaka T, Takano E, Yoshida N, Koike M, Uchiyama Y, Fujiwara K, Yashiro T, Horvath TL, Dietrich MO, Tanaka S, Dezaki K, Oh-I S, Hashimoto K, Shimizu H, Nakata M, Mori M, Yada T (2009) Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signalling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metab*. 10:355-65.
- Mahaut S, Dumont Y, Fournier A, Quirion R, Moysé E (2010) Neuropeptide Y receptor subtypes in the dorsal vagal complex under acute feeding adaptation in the adult rat. *Neuropeptides* 44(2):77-86.
- Martin B, Mattson MP, Maudsley S (2006) Caloric restriction and intermittent fasting: two potential diets for successful brain aging. *Ageing Res. Rev.* 5(3):332-53.
- Mattson MP (2010) The impact of dietary energy intake on cognitive aging. *Front. Aging Neurosci.* 2:5.
- Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, Mu J, Fougère F, Ferré P, Birnbaum MJ, Stuck BJ, Kahn BB (2004) AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 428(6982):569-74.
- Monteleone P (2010) New frontiers in endocrinology of eating disorders. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 6:189-208.
- Morris DL, Rui L (2009) Recent advances in understanding leptin signalling and leptin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297:E1247-59.
- Morrison CD, White CL, Wang Z, Lee SY, Lawrence DS, Cefalu WT, Zhang ZY, Gettys TW (2007) Increased hypothalamic protein tyrosine phosphatase 1B contributes to leptin resistance with age. *Endocrinology* 148(1):433-40.
- Morrison CD, Huypens P, Stewart LK, Gettys TW (2009) Implications of crosstalk between leptin and insulin signalling during the development of diet-induced obesity. *Biochim. Biophys. Acta* 1792(5):409-16.
- Morton GJ, Blevins JE, Williams DL, Niswender KD, Gelling RW, Rhodes CJ, Baskin DG, Schwartz MW (2005) Leptin action in the forebrain regulates the hindbrain response to satiety signals. *J. Clin. Invest.* 115(3):703-10.
- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsch GS, Schwartz MW (2006) Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443:289-295.
- Münzberg H, Myers MG Jr (2005) Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci.* 8(5):566-70.
- Myers MG Jr, Münzberg H, Leininger GM, Leshan RL (2009) The geometry of leptin action: more complicated than a simple ARC. *Cell Metab.* 9(2):117-23.
- Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW (2010) Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol. Metab.* 21(11):643-51.
- Niemann B, Silber RE, Rohrbach S (2008) Age-specific effects of short- and long-term caloric restriction on the expression of adiponectin and adiponectin receptors: influence of intensity of food restriction. *Exp. Gerontol.* 43(7):706-13.
- Noble EE, Billington C, Kotz CM, Wang C (2011) The lighter side of BDNF. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* Online.
- Nosaka S (1984) Solitary nucleus neurons transmitting vagal visceral input to the forebrain via a direct pathway in rats. *Exp Neurol.* 85(3):493-505.
- Olson BR, Drutarosky MD, Stricker EM, Verbalis JG (1991) Brain oxytocin receptor antagonism blunts the effects of anorexigenic treatments in rats: evidence for central oxytocin inhibition of food intake. *Endocrinology* 129:785-91.
- Olson BR, Hoffman GE, Sved AF, Stricker EM, Verbalis JG (1992) Cholecystokinin induces c-fos expression in hypothalamic oxytocinergic neurons projecting to the dorsal vagal complex. *Brain Res.* 569:238-48.
- Palkovits M (1999) Interconnections between the neuroendocrine hypothalamus and the central autonomic system. Geoffroy Harris Memorial Lecture, Kitakyushu, Japan, October 1998. *Front. Neuroendocrinol.* 20:270-95.
- Pecchi E, Dallaporta M, Charrier C, Pio J, Jean A, Moysé E, Troadec JD (2007). Glial fibrillary acidic

- protein (GFAP)-expressing cells exhibiting a radial morphology are present in the nucleus of the solitary tract of adult rat. *J. Comp. Neurol.* 501(3):353-368.
- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Wellman CL (1995) Characteristics of BDNF-induced weight loss. *Exp Neurol.* 131(2):229-38.
- Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB (2001) Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus and hypothalamus. *J. Neurosci.* 21:6706-17.
- Peralta S, Carrascosa JM, Gallardo N, Ros M, Arribas C (2002) Ageing increases SOCS-3 expression in rat hypothalamus: effects of food restriction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 296:425-428.
- Picardi PK, Calegari VC, de Oliveira Prada P, Moraes JC, Araujo E, Gomes-Marcoendes MCC, Ueno M, Campello-Carvalho JB, Velloso LA, Abdallah Saad MJ (2008) Reduction of hypothalamic protein tyrosine phosphatase improves insulin and leptin resistance in diet-induced obese rats. *Endocrinology* 149(8):3870-3880.
- Potes CS, Lutz TA (2010) Brainstem mechanisms of amylin-induced anorexia. *Physiol. Behav.* 100:511-8.
- Prince AC, Brooks SJ, Stahl D et al (2009) Systematic review and meta-analysis of the baseline concentrations and physiological responses of gut hormones to food in eating disorders. *Am. J. Clin. Nutr.* 89:755-65.
- Proescholdt MG, Hutto B, Brady LS, Herkenham M (2000) Studies of cerebrospinal fluid flow and penetration into brain following lateral ventricle and cisterna magna injections of the tracer [<sup>14</sup>C]inulin in rat. *Neuroscience* 95(2):577-92.
- Rask-Andersen M, Olszewski PK, Levine AS, Schiöth HB (2010) Molecular mechanisms underlying anorexia nervosa: focus on human gene association studies and systems controlling food intake. *Brain Res. Rev.* 62:147-64.
- Ravussin E, Redman LM (2008) Adiposity and comorbidities: favourable impact of caloric restriction. *Nestlé Nutr. Inst. Workshop Ser. Pediatr. Program* 63:136-50.
- Renner E, Szabo-Meltzer KI, Puskas N, Toth ZE, Dobolyi A, Palkovits M (2010) Activation of neurons in the hypothalamic dorsomedial nucleus via hypothalamic projections of the nucleus of the solitary tract following refeeding of fasted rats. *Eur. J. Neurosci.* 31:302-14.
- Rinaman L (1998) Oxytocinergic inputs to the nucleus of the solitary tract and dorsal motor nucleus of the vagus in neonatal rats. *J. Comp. Neurol.* 399:101-9.
- Rinaman L (2001) Postnatal development of catecholamine inputs to the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *J. Comp. Neurol.* 438(4):411-22.
- Rinaman L (2003) Postnatal development of hypothalamic inputs to the dorsal vagal complex in rats. *Physiol. Behav.* 79:65-70.
- Rinaman L (2007) Visceral sensory inputs to the endocrine hypothalamus. *Front. Neuroendocrinol.* 28(1):50-60.
- Rinaman L (2010) Ascending projections from the caudal visceral nucleus of the solitary tract to brain regions involved in food intake and energy expenditure. *Brain Res.* 1350:18-34.
- Rinaman L, Hoffman GE, Dohanics J, Le WW, Stricker EM, Verbalis JG (1995) Cholecystokinin activates catecholaminergic neurons in the caudal medulla that innervate the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *J Comp Neurol.* 360(2):246-56.
- Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, Lechan RM, Jaenisch R (2001) Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol.* 15(10):1748-57.
- Ritter RC, Slusser PG, Stone S (1981) Glucoreceptors controlling feeding and blood glucose: location in the hindbrain. *Science* 213(4506): 451-452.
- Robertson SA, Leinninger GM, Myers Jr. GJ (2008) Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol. Behav.* 94:637-642.
- Ruffoli R, Giorgi FS, Pizzanelli C, Murri L, Paparelli A, Fornai F (2011) The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation. *J. Chem. Neuroanat.*, doi:10.1016/j.jchemneu.2010.12.002.
- Ruiter M, Duffy P, Simasko S, Ritter RC (2010) Increased hypothalamic signal transducer and activator

of transcription 3 phosphorylation after hindbrain leptin injection. *Endocrinology* 151:1509-19.

Saper CB, Loewy AD, Swanson LW, Cowan WM (1976) Direct hypothalamo-autonomic connections. *Brain Res.* 117:305-12.

Sawchenko PE, Swanson LW (1982) Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat. *J Comp Neurol.* 205(3):260-72.

Sawchenko PE, Swanson LW (1987) Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat. *J. Comp. Neurol.* 205:260-72.

Scarpace PJ, Matheny M, Moore RL, Tümer N (2000) Impaired leptin responsiveness in aged rats. *Diabetes* 49:431-435.

Scarpace PJ, Matheny M, Tümer N (2001) Hypothalamic leptin resistance is associated with impaired leptin signal transduction in aged obese rats. *Neuroscience* 104(4):1111-7.

Scarpace PJ, Zhang Y (2009) Leptin resistance: a predisposing factor for diet-induced obesity. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 296(3):R493-500.

Schiltz JC, Sawchenko PE (2007) Specificity and generality of the involvement of catecholaminergic afferents in hypothalamic responses to immune insults. *J Comp Neurol.* 502(3):455-67.

Schwartz MW, Porte D Jr (2005) Diabetes, obesity, and the brain. *Science* 307(5708):375-9.

Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG (2000) Central nervous system control of food intake. *Nature* 404:661-71.

Scott MM, Lachey JL, Sternson SM, Lee CE, Elias CF, Friedman JM, Elmquist JK (2009) Leptin targets in the mouse brain. *J. Comp. Neurol.* 514(5):518-32.

Shan X, Yeo GSH (2011) Central leptin and ghrelin signalling: comparing and contrasting their mechanisms of action in the brain. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* Doi 10.1007/s11154-011-9171-7.

Skibicka KP, Grill HJ (2008) Energetic responses are triggered by caudal brainstem melanocortin receptor stimulation and mediated by local sympathetic effector circuits. *Endocrinology* 149:3605-16.

Skibicka KP, Grill HJ (2009) Hypothalamic and hindbrain melanocortin receptors contribute to the feeding, thermogenic and cardiovascular action of melanocortins. *Endocrinology* 150:5351-61.

Swaab DF, Purba JS, Hofman MA (1995) Alterations in the hypothalamus paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *J. Clin. Endocr. Metab.* 80:573-9.

Swanson LW, Kuypers HG (1980) The paraventricular nucleus of the hypothalamus: cytoarchitectonic subdivisions and organization of projections to the pituitary, dorsal vagal complex, and spinal cord as demonstrated by retrograde fluorescence double-labeling methods. *J Comp Neurol.* 194(3):555-70.

Takayanagi Y, Kasahara Y, Onaka T, Takahashi N, Kawada T, Nishimori K (2008a) Oxytocin receptor-deficient mice developed late-onset obesity. *Neuroreport* 19:951-5.

Takayanagi Y, Matsumoto H, Nakata M, Mera T, Fukusumi S, Hinuma S, Ueta Y, Yada T, Leng G, Onaka T (2008b) Endogenous prolactin-releasing peptide regulates food intake in rodents. *J. Clin. Invest.* 118:4014-24.

Ter Horst GJ, Luiten PG, Kuipers F (1984) Descending pathways from hypothalamus to dorsal motor vagus and ambiguous nuclei in the rat. *J. Auton. Nerv. Syst.* 11(1):59-75.

Ter Horst GJ, de BP, Luiten PG, Van Willigen JD (1989) Ascending projections from the solitary tract nucleus to the hypothalamus. A *Phaseolus vulgaris* lectin tracing study in the rat. *Neuroscience* 31(3):785-97.

Trapp S, Hisadome K (2010) Glucagon-like peptide-1 and the brain: central actions – central sources? *Auton. Neurosci.* Doi:10.1016/j.autneu.2010.09.008.

Trevaskis JL, Turek VF, Wittmer C, Griffin PS, Wilson JK, Reynolds JM, Zhao Y, Mack CM, Parkes DG, Roth JD (2010) Enhanced amylin-mediated body weight loss in estradiol-deficient diet-induced obese rats. *Endocrinology* doi:10.1210/en.2010-0590.

- Tung YC, Ma M, Piper S, Coll A, O'Rahilly S, Yeo GSH (2008) Novel leptin-regulated genes revealed by transcriptional profiling of the hypothalamic paraventricular nucleus. *J. Neurosci.* 19:12419-26.
- Tups A (2009) Physiological models of leptin resistance. *J. Neuroendocrinol.* 21:961-71.
- Unger TJ, Calderon GA, Bradley LC, Sena-esteves M, Rios M (2007) Selective deletion of BDNF in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behaviour and obesity. *J. Neurosci.* 27:14265-74.
- Van de Wall E, Leshan R, Xu AW, Balthasar N, Coppari R, Liu SM, Jo YH, MacKenzie RG, Allison DB, Dun NJ, Elmquist J, Lowell BB, Barsch GS, de Luca C, Myers MG Jr, Schwartz GJ, Chua SC Jr (2008) Collective and individual functions of leptin receptor modulated neurons controlling metabolism and ingestion. *Endocrinology* 149:1773-85.
- Villanueva EC, Myers MG Jr (2008) Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Int. J. Obes. (Lond.)* 32 (Suppl.7):S8-12.
- Vrang N, Hansen M, Larsen PJ, Tang-Christensen M (2007) Characterization of brainstem preproglucagon projections to the paraventricular and dorsomedial hypothalamic nuclei. *Brain Res.* 1149:118-26.
- Wan S, Browning KN, Coleman FH, Sutton G, Zheng H, Butler A, Berthoud HR, Travagli RA (2008) Presynaptic melanocortin-4 receptors on vagal afferent fibers modulate the excitability of rat nucleus tractus solitarius neurons. *J. Neurosci.* 28:4957-66.
- Wang C, Bomberg E, Billington C, Levine A, Kotz CM (2007a) Brain-derived neurotrophic factor in the hypothalamic paraventricular nucleus reduces energy intake. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 293:R1003-12.
- Wang C, Bomberg E, Levine A, Billington C, Kotz CM (2007b) Brain-derived neurotrophic factor in the ventro-medial nucleus of the hypothalamus reduces energy intake. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 293:R1037-45.
- White CL, Whittington A, Barnes MJ, Wang Z, Bray GA, Morrison CD (2009) HF diets increase hypothalamic PTP1B and induce leptin resistance through both leptin-dependent and -independent mechanisms. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 296:E291-9.
- Willett CJ, Rutherford JG, Gwyn DG, Leslie RA (1987) Projections between the hypothalamus and the dorsal vagal complex in the cat: an HRP and autoradiographic study. *Brain Res. Bull.* 18:63-71.
- Williams DL, Kaplan JM, Grill (2000) The role of the dorsal vagal complex and the vagus nerve in feeding effects of melanocortin 3-4 receptor stimulation. *Endocrinology* 141:1332-7.
- Wolden-Hanson T (2006) Mechanisms of the anorexia of aging in the Brown Norway rat. *Physiol. Behav.* 88:267-276.
- 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. *Nat Neurosci.* 6(7):736-42.
- Yan Q, Rosenfeld RD, Matheson CR, Hawkins N, Lopez OT, Bennett L, Welcher AA (1997) Expression of brain-derived neurotrophic factor protein in the adult rat central nervous system. *Neuroscience.* 78(2):431-48.
- Yang Y, Scott KA, Hyun J, Tamashiro KL, Tray N, Moran TH, Bi S (2009) Role of dorsomedial hypothalamic NPY in modulating food intake and energy balance. *J. Neurosci.* 29(1):179-90.
- You J, Yu Y, Jiang L, Li W, Gonzalez L, Yang G, Ke Z, Li W, Li C, Liu Y (2010) Signaling through Tyr<sup>985</sup> of leptin receptor as an age/diet-dependent switch in the regulation of energy balance. *Mol. Cell. Biol.* Doi:10.1128/MCB.01307-09.
- Yu BP (1994) How diet influences the aging process of the rat. *Proc Soc Exp Biol Med.* 205(2):97-105.
- Zeeni N, Chaumontet C, Moyse E, Fromentin G, Tardivel C, Tome D, Jean A, Darcel N (2009) A positive change in energy balance modulates TrkB expression in the hypothalamus and nodose ganglia of rats. *Brain Res.* 1289:49-55.
- Zhang J, Fogel R (2002) Glutamate mediates an excitatory influence of the paraventricular hypothalamic nucleus on the dorsal motor nucleus of the vagus. *J. Neurophysiol.* 88:49-63.
- Zheng H, Patterson LM, Phifer CB, Berthoud HR (2005a) Brainstem melanocortinergic modulation of meal size and identification of hypothalamic POMC

projections. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 289:R247-58.

Zheng H, Patterson LM, Morrison C, Banfield BW, Randall JA, Browning KN, Travagli RA, Berthoud HR (2005b) Melanin concentrating hormone innervations of caudal brainstem areas involved in gastrointestinal functions and energy balance. *Neuroscience* 135:611-25