



rijksuniversiteit
 groningen

GHRELIN IN DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER

Universiteit: Rijksuniversiteit Groningen
Faculteit: Wiskunde en Natuurwetenschappen
Opleiding: Biomedische Wetenschappen

Auteur: Kaila Ronde
Datum: Juni 201

ABSTRACT

Van ghrelin is bekend dat het verschillende effecten heeft op het centraal zenuwstelsel. Onder andere het leren en geheugen worden door dit eiwit beïnvloed, wat in het verleden de vraag heeft opgeworpen of ghrelin een rol zou kunnen spelen in neurodegeneratieve ziekten. Inmiddels zijn hiervoor meerdere bewijzen gevonden. Via veroorzaking van een toename in synaptische plasticiteit en neurogenese in onder andere de hippocampus zorgt ghrelin voor een verbeterd vermogen tot leren en onthouden. Daarnaast heeft ghrelin neuroprotectieve eigenschappen die bewerkstelligd worden door vermindering van microgiale activatie en activatie van de ERK1/2 pathway. Hierdoor is er minder sprake van apoptose, ontstekingen en ROS. Verder is het ghrelin systeem blijvend beschadigd in AD. Des-acyl ghrelin kan dankzij haar metabole functies mogelijk diabetes-geïnduceerde AD voorkomen en misschien zelfs verminderen.

1. INLEIDING

Het uit 28 aminozuren bestaande peptide ghrelin werd voor het eerst beschreven in 1999 door Kojima et al. Het werd geïsoleerd uit de maagwand van de rat en geïdentificeerd als een ligand voor de groeihormoonsecretagogene 1a receptor ofwel GHSR-1a (box 1). Binding van ghrelin aan deze receptor heeft tot gevolg dat de hypofyse groeihormoon gaat afgeven. Aan dit effect heeft het peptide haar naam te danken (Kojima et al. 1999).

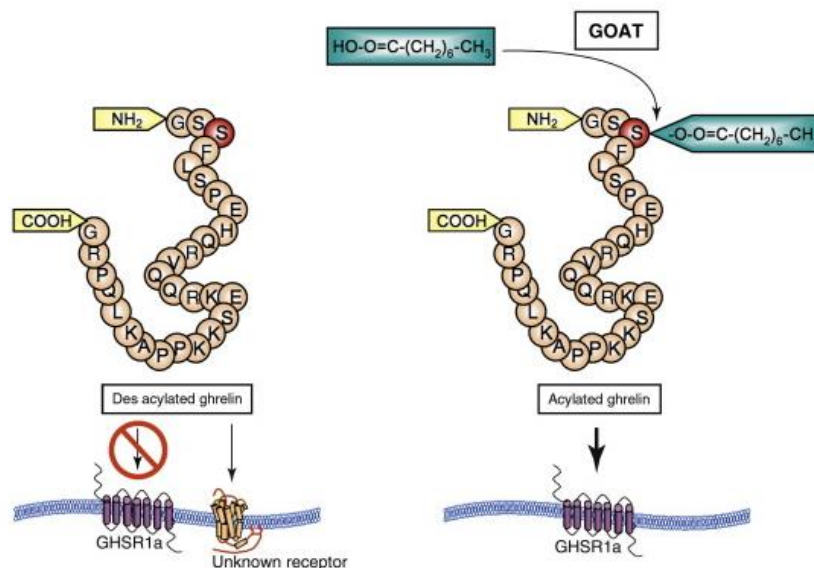
Ghrelin komt voor in een twee vormen, namelijk geacyleerd en ongeacyleerd (box 2). Geacyleerd ghrelin, ook wel AG of C-ghrelin genoemd, kan binden aan de GHSR-1a, terwijl ongeacyleerd ghrelin, ook wel des-acyl ghrelin of UAG genoemd, dit niet kan (figuur 1). Ghrelin wordt verondersteld haar meeste effecten te bereiken door binding aan de GHSR-1a (Kojima & Kangawa 2010), wat niet betekent dat des-acyl ghrelin niet functioneel is (Broglia et al. 2004, Delhanty et al. 2014, Thompson et al. 2004). Een des-acyl-ghrelin receptor is echter nog niet ontdekt, maar er zijn aanwijzingen voor het bestaan hiervan (Delhanty et al. 2014, Gauna et al. 2006).

Naast de eerst ontdekte toepassing van ghrelin zijn er verscheidene andere processen die gereguleerd worden door dit eiwit. Tegenwoordig staat ghrelin voornamelijk bekend als het enige orexigene hormoon van het menselijk lichaam, wat betekent dat het een toename van de eetlust en de voedselinname induceert (Tschöp et al. 2000). Daarnaast beïnvloedt ghrelin het metabolisme van zowel glucose als lipiden, de

motiliteit van het maag-darmstelsel, bescherming van cardiovasculaire cellen en regulatie van het immuunsysteem (Dezaki et al. 2013, Tschöp et al. 2000, Yin et al. 2014).

Toch schuilt er nog meer achter de ligand van de GHSR-1a. In 2002 werd voor het eerst gepostuleerd dat ghrelin een neuroprotectieve functie zou hebben (Frago et al. 2002). Dit werd in vervolgonderzoek niet alleen bewezen, ook werden er aanwijzingen gevonden van een rol van ghrelin in neurogenese (Kent et al. 2015), neurale plasticiteit (Mainardi et al. 2015), leren en geheugen (Carlini et al. 2010) en andere processen van het centraal zenuwstelsel (box 3). Voornoemde effecten van ghrelin doen vermoeden dat er een rol is van dit peptide in een of meerdere pathologieën, bijvoorbeeld in de ziekte van Alzheimer (AD). Een aangetoond verband tussen metabole aandoeningen als diabetes, waarbij ghrelin vaak een rol speelt, en deze neurodegeneratieve ziekte maken dit nog aannemelijker (Ferreira et al. 2014). De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie, in meer dan de helft van de gevallen van seniele dementie is er sprake van deze neurodegeneratieve ziekte (Blennow et al. 2006).

Omdat de prevalentie van deze ziekte net zo groot is als de inbreuk die het maakt op de levens van patiënten en hun naasten is het belangrijk dat er veel onderzoek wordt gedaan naar de onderliggende mechanismen van de ziekte. Wat brengt ghrelin teweeg in het brein en welke mechanismen liggen hieraan te gronde? Hoe heeft ghrelin invloed op het door AD getroffen



Figuur 1: De structuur en acylatie van ghrelin schematisch weergegeven (Andrews 2011).

brein? En is het mogelijk dat er in de toekomst een therapie voor AD voortkomt uit de mechanismen waarmee ghrelin werkt in het brein? Dit artikel zal een beeld geven van het effect van ghrelin op verschillende aspecten van de ziekte van Alzheimer aan de hand van het onderzoek van de laatste jaren.

2. DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER

De ziekte van Alzheimer (AD) is de meest voorkomende vorm van dementie, in meer dan de helft van de mensen die getroffen wordt door dementie is er sprake van deze neurodegeneratieve ziekte. AD veroorzaakt corticale en hippocampale neurodegeneratie, resulterend in een progressieve afname van cognitie en episodisch geheugen (West et al. 2000). De symptomen omvatten afasie, apraxie en/of agnosie in combinatie met cognitieve achteruitgang. Dit laatste kan zich uiten als verminderingen in spatiële en temporele

oriëntatie, beoordelingsvermogen en keuzes maken (Blennow et al. 2006).

AD vertoont een sterke correlatie met leeftijd; van de personen tussen de 60 en 64 jaar oud lijdt nog geen procent aan de ziekte, maar door een exponentiële groei van de prevalentie met leeftijd is tussen de 24% en 33% van de 85-jarigen in de geïndustrialiseerde landen patiënt. Leeftijd is dan ook de grootste risicofactor voor het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer (Blennow et al. 2006). Andere risicofactoren zijn een verminderde reservecapaciteit, roken, obesitas, diabetes en vasculaire ziekten zoals hypertensie, een verhoogd cholesterol, atherosclerose en coronaire hartziekten. Ook hoofdletsel kan een gevaar vormen, al is er niet bekend of dit rechtstreeks leidt tot de ziekte van Alzheimer of via een verlies aan reservecapaciteit (Mayeux 2003).

Neurodegeneratie begint vermoedelijk al 20-30 jaren voor het verschijnen van de eerste symptomen. In deze periode is er een opstapeling

Box 1 - De groeihormoonsecretagogene receptor

De ghrelin receptor, ook wel GHSR-1a, was al langere tijd bekend voordat diens ligand, ghrelin, ontdekt werd (Howard et al. 1996). Het is een typische G-eiwit gekoppelde receptor, die tot op de dag van vandaag wordt gezien als de enige bekende ghrelin receptor (Kojima et al. 1999, Wittekind en Kluge 2015).

De GHSR-1a is in hoge dichtheid te vinden in de hypothalamus en de hypofyse, wat spreekt voor de rol van ghrelin in groeihormoon afgifte en regulatie van het lichaamsgewicht en het metabolisme (Guan et al. 1997). Daarnaast is de receptor te vinden op de nervus vagus (op de afferente cellichamen en zenuwuiteinden) en in het maagarmstelsel (Castaneda et al. 2014, Page et al. 2007). Ook werd er een hoge expressie van GHSR-1a mRNA gevonden in de dentate gyrus (DG) en de CA2 en CA3 gebieden van de hippocampus, in de substantia nigra (SN), de ventrale tegmentale area (VTA), verschillende thalamische nuclei en hersenstam nuclei, waaronder de dorsale raphe nucleus (DRN). In het cerebellum en de cortex werd geen expressie van GHSR-1a mRNA gevonden (Guan et al. 1997). In recenter onderzoek bleken de cingulate gyrus en het sensorimotor gebied van de cortex wel degelijk ghrelin neuronen te bevatten (Hou et al. 2006). Het voorkomen van de ghrelin receptor in al deze hersengebieden is een aanwijzing voor ghrelin-gemedieerde functies van het centraal zenuwstelsel.

Naast de GHSR-1a is er een andere GHSR-gederiveerde receptor bekend, namelijk GHSR-1b. Deze receptor kan echter geen ghrelin binden en bezit geen bekende signaalactiviteit (Kojima en Kangawa 2005, Floquet et al. 2010).

Box 2 - Ghrelin synthese

Ghrelin wordt voornamelijk geproduceerd door oxyntische cellen, entero-endocriene cellen die tussen de maagzuurproducerende pariëtale cellen in de oxyntische mucosa van de maagwand liggen (Date et al. 2000, De La Cour et al. 2001). Deze cellen hebben nauw contact met de capillairen, wat een endocriene rol van ghrelin suggereert (Camiña et al. 2003). Behalve in de maag zijn er ook andere weefsels waarin ghrelin productie aangetoond is (Gnanapavan et al. 2002). Deze ghrelin-producerende cellen hebben waarschijnlijk een andere fysiologische rol dan de oxyntische cellen (Date et al. 2002).

De synthese van ghrelin verloopt in een aantal stappen. Het GHRL gen bevindt zich op het 3p26-p25 chromosoom van de mens. Hiervan wordt het uit 117 aminozuren bestaande proghrelin afgeschreven (Kanatomo et al. 2004, Seim et al. 2010).

Vervolgens wordt dit peptide gesplitst, waarbij proghrelin ontstaat, dat bestaat uit 94 aminozuren. Proghrelin wordt dan ook gesplitst, waardoor de ongeacyleerde vorm van ghrelin, ook wel des-acyl ghrelin of DAG genoemd, ontstaat. Daarnaast bestaat er een met een n-octanoyl of d-decanoyl groep geacyleerde vorm van ghrelin (AG of C-ghrelin), die ongeveer tien procent van het serum ghrelin uitmaakt (figuur 1). Deze acylgroep wordt toegevoegd aan het derde aminozuur van ghrelin; serine (Ariyasu et al. 2001, Hosoda et al. 2000, Kojima en Kangara 2005). Acyl-ghrelin ontstaat door acylatie van des-acyl ghrelin, gekatalyseerd door het enzym Ghrelin-O-acyl-transferase (GOAT), dat in de meeste weefsels aanwezig is (Sakata et al. 2009, Gutierrez et al. 2008).

Box 3 - Ghrelin en de bloed-hersenbarrière

Geacyleerd ghrelin wordt actief over de bloed-brein-barrière getransporteerd, dit systeem is verzadigbaar (Banks et al. 2002). Des-acyl ghrelin kan daarentegen passief diffunderen door de fenestrae in de capillairen in de hypothalamus (Schaeffer et al. 2013).

van plaques en tangles in de hersenen te zien, twee belangrijke hallmarks voor de ziekte van Alzheimer in de hersenen (Davies et al. 1988). Deze ontstaan voornamelijk in hersengebieden die te maken hebben met leren, geheugen en emotioneel gedrag, zoals de amygdala, de hippocampus, het basale voorbrein en de entorhinale cortex (Mattson 2004).

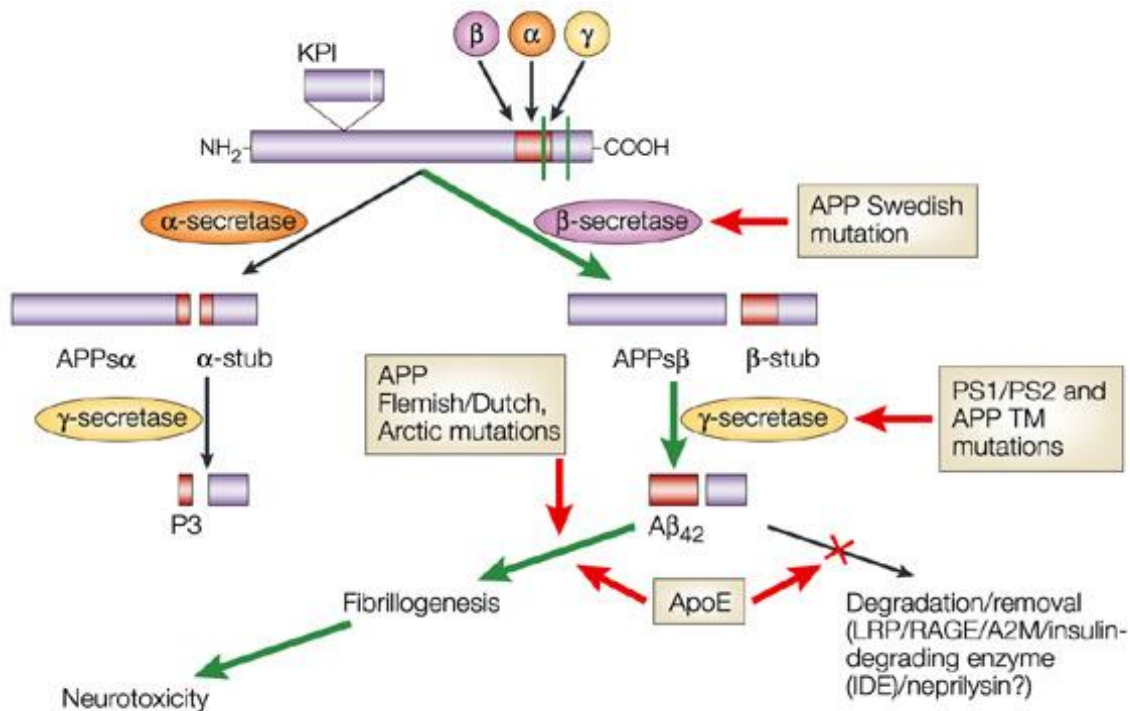
2.1 Hallmarks en mechanismen

De eerste van de hallmarks van de ziekte van Alzheimer is de accumulatie van neuritische plaques. Dit zijn extracellulaire opeenstapelingen van bèta-amyloïde ($A\beta$), een fragment van het amyloïde voorloper eiwit (APP). Dit grote eiwit zorgt voor de groei en reparatie van zenuwcellen. Wanneer het APP in de neuronen vervangen wordt, worden de oude eiwitten met behulp van proteases in kleine fragmenten geknipt (Selkoe 2001). Dit kan via verschillende pathways, de α -secretase pathway en de β -secretase pathway (figuur 2).

In het geval van de β -secretase pathway ontstaat er bèta-amyloïde, een eiwit dat de eigenschap heeft om te gaan samenklonteren (Blennow et al. 2006). Hierbij ontstaan draadvormige structuren,

die op hun beurt aan elkaar en aan zenuwuiteinden zullen gaan kleven. Hierdoor ontstaan grote, onoplosbare ophopingen van eiwit, de neuritische plaques (Selkoe 2001). Een activatie van de β -secretase pathway op zich is geen pathologisch verschijnsel; het ontstane bèta-amyloïde wordt onder normale omstandigheden namelijk opgeruimd door peptidases zoals neprilysine (Carson et al. 2002) of over de bloed-hersen barrière getransporteerd (Tanzi et al. 2004). Er zijn geen afwijkingen gevonden in de betrokken enzymen en transportmechanismen in Alzheimer patiënten (Blennow et al. 2006).

Een correlatie werd gevonden tussen de hoeveelheid plaques en de hevigheid van de dementie (Blessed et al 1968). Voornamelijk neuronen die glutamaat of acetylcholine als neurotransmitter gebruiken worden aangetast, maar ook de serotonerge en noradrenerge neuronen lopen schade op. Verder is er aangetoond dat er in gebieden met veel plaques verminderde hoeveelheden synapsen te vinden zijn en dat de neurieten hier vaker beschadigd zijn (Mattson 2004). Dit zou kunnen betekenen dat plaques de synapsen en neurieten beschadigd, maar er is nog altijd niet bewezen of neuritische



Figuur 2: Schematische weergave van de klieving van het amyloïde voorloper eiwit (APP). Dit kan via twee verschillende pathways, waarbij verschillende eindproducten ontstaan (Sisodia et al. 2002).

plaques een oorzaak of een gevolg zijn van de hersenschade in de ziekte van Alzheimer.

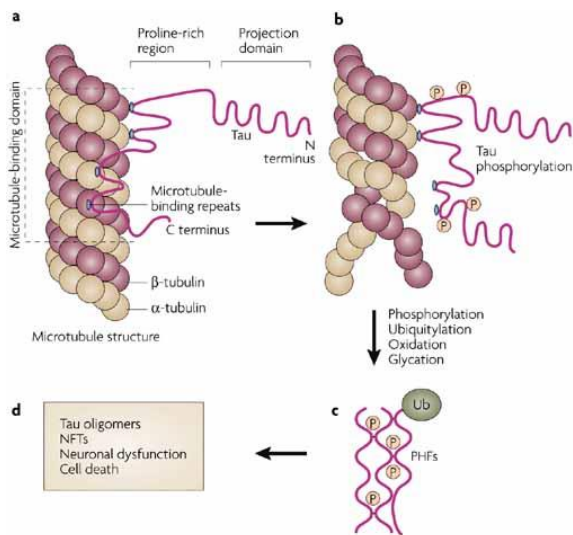
De tweede hallmark van de ziekte van Alzheimer is het ontstaan van neurofibrillaire tangles (NFTs). Dit zijn onoplosbare fibrillen die zich in de hersencellen bevinden. Onder de elektronenmicroscopie is te zien dat deze fibrillen voornamelijk bestaan uit paren van filamenten, die in helices om elkaar gewonden zijn. Deze gepaarde helicale filamenten (PHFs) bestaan uit twee tau-eiwit eenheden (Selkoe et al. 2001). Het tau-eiwit is in gezonde mensen in staat om te binden aan de tubuline eiwitten van microtubuli, die zorgen voor stevigheid en het vervoer van nutriënten in zenuwcellen (figuur 3A). Binding van het tau-eiwit zorgt ervoor dat de microtubuli gestabiliseerd worden. Kinases kunnen fosfaatgroepen toevoegen aan de serine- en threonine aminozuurgroepen van dit eiwit, resulterend in een eiwitvouwing die geschikt is voor binding hiervan aan de microtubuli (figuur 3B). In de ziekte van Alzheimer kan de binding van het tau-eiwit aan de microtubuli verminderd of niet tot stand komen, omdat het tau-eiwit gefosforyleerd wordt op aminozuren waar dit niet hoort. Hierdoor ondergaat het eiwit een structurele verandering (figuur 3C). Deze

hyperfosforylatie maakt dat het tau-eiwit abnormaal wordt gevouwen en geheel gedissocieerd raakt van de microtubuli. Er ontstaan ophopingen van geaggregeerd tau-eiwit in de neuronen, NFTs genoemd (figuur 3D), die worden geassocieerd met neuron disfunctie en celdood (Klein et al. 2004, Lee et al. 2005, Mazanetz & Fischer 2007). Verder dan deze associatie gaat het verband tussen neurofibrillaire tangles en AD nog niet; er is geen oorzakelijk verband aangetoond tot dusver.

Naast de vorming van plaques en tangles zijn er ook andere mechanismen die betrokken zijn bij de ziekte van Alzheimer. Dit is onder andere dat van oxidatieve stress en een hierop volgende disregulatie van energiemetabolisme in de cel door mitochondriale disfunctie (Mattson 2004). Oxidatieve stress in AD wordt mogelijk veroorzaakt door het aggregeren van A β tot oligomeren, waarbij zuurstof (H $_2$ O) door redox-actieve metalen als Fe $^{2+}$ en Cu $^{+}$ sterk gepotentieerd wordt. Waterstofperoxide (H $_2$ O $_2$) is hiervan het product (Bush et al. 2003, Butterfield et al. 2001, Smith et al. 1997). Het resultaat van de oxidatieve stress in AD is een verhoogde hoeveelheid van oxidatieve schade in de hersencellen, voornamelijk in de omgeving van plaques en tangles (Butterfield et al. 2001). Dit zou kunnen betekenen dat oxidatieve stress een rol speelt in neuronschade door toedoen van amyloïde- β en taupathologie. Verder worden de mitochondriën van de cellen aangetast door de oxidatieve stress; de ion huishouding en het energiemetabolisme raken hierdoor ontregeld, wat leidt tot extra gevoeligheid voor excitotoxiciteit en apoptose (Mattson 2004).

3. GHRELIN IN LEREN EN GEHEUGEN

Omdat de ziekte van Alzheimer veel van de hersengebieden aantast die betrokken zijn bij leren en geheugen (Carlini et al. 2010, Kent et al. 2015, Mainardi et al. 2015) is de functie van ghrelin in deze gebieden en de daarbij behorende



Figuur 3: A) Het tau-eiwit bindt de tubuline eiwitten van de microtubuli ter stabilisatie. B) Fosforylatie van het tau-eiwit door verscheidene kinases maakt binding met de tubuline eiwitten onmogelijk, resulterend in destabilisatie van microtubuli. Hier is geen sprake van een pathologisch verschijnsel. C) Hyperfosforylatie zorgt voor een volledige dissociatie van het tau-eiwit van de microtubuli en de eiwit filamenten zullen aggregereen en als PHFs neerslaan in de neuronen. D) Tau-oligomeren en NFTs ontstaan door een verkeerde vouwing van het gehyperfosforyleerde tau-eiwit. Dit zou bijdragen aan disfunctie van neuronen en celdood (Mazanetz & Fischer 2007).

processen interessant. Er zijn verschillende effecten van ghrelin ontdekt.

3.1 Synaptische plasticiteit

Een studie van Diano et al. heeft in 2006 aangetoond dat ghrelin in de CA1 regio van de hippocampus zorgt voor een toename van de vorming van dendritische spines in de muis. Dendritische spines zijn kleine uitstulpingen van de dendriet die in grote getalen postsynaptisch aanwezig zijn en een rol spelen in de vorming van neuronale netwerken. Omdat spines erg plastisch zijn kunnen nieuwe neuronale netwerken gevormd worden en oude juist verwijderd of behouden worden. Op deze manier spelen ze een belangrijke rol in het langetermijngeheugen (De Roo et al. 2008). Er zijn voornamelijk veel spines te vinden op hippocampale dendrieten. De hippocampus is een hersengebied dat bekend staat om haar betrokkenheid bij leren en geheugen en het wordt aangetast in de ziekte van Alzheimer. Ghrelin had dus een positief effect op de dendritische spine dichtheid van de hippocampus, wat een rol van ghrelin in langetermijngeheugen suggereert (Diano et al. 2006).

Naast een toename in synapsen werd ook een toename in langetermijnpotentiatie (LTP) waargenomen in muizen (Diano et al. 2006). Dit is een fenomeen dat door gelijktijdige activatie van de presynaptische en postsynaptische neuronen zorgt voor een langdurige versterking van synapsen (Cooke & Bliss 2006), leidend tot

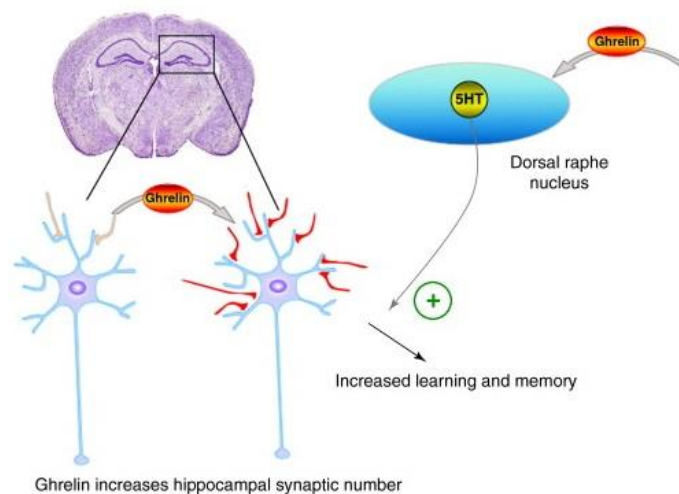
een toename in synaptische plasticiteit. De aanwezigheid van LTP kan worden aangetoond door de excitatoire postsynaptische potentiaal (EPSP) te meten. Er werd een significant verschil in EPSP gemeten tussen de testgroep die behandeld was met ghrelin en de controlegroep (Diano et al. 2006). Dit betekent dat het effect van ghrelin op synaptische plasticiteit in ieder geval gedeeltelijk via deze weg bereikt wordt.

Verder werd een effect van ghrelin op serotonerge neuronen (5HT) in de dorsale raphe nucleus (DRN) gevonden. De hippocampus heeft serotonerge input vanuit de DRN nodig om leren mogelijk te kunnen maken. Wanneer ghrelin direct in de DRN werd toegediend werd er gezien dat er een toename in leren en geheugen was. Dit spreekt voor een ghrelin-geïnduceerde toename in leren en behoud van geheugen via de serotonerge input van de dorsale raphe nucleus (Carlini et al. 2007).

3.2 Neurogenese

Er is al in verschillende studies aangetoond dat ghrelin neurogenese induceert. De eerste bewijzen hiervoor komen uit een publicatie van Zhang et al. in 2004, waarin ghrelin-geïnduceerde neurogenese werd aangetoond in de dorsale motor nucleus van de *nervus vagus* van de rat.

Inmiddels is er ook het een en ander bekend over ghrelin-geïnduceerde neurogenese in de hippocampus. Recent onderzoek heeft uitgewezen dat een dagelijkse intraperitoneale injectie met acyl-ghrelin een groei in het aantal



Figuur 4: Voorgesteld mechanisme van het effect van ghrelin op synaptische plasticiteit in de hippocampale regionen (Andrews 2011).

nieuwe neuronen in de dentate gyrus (DG) teweeg brengt in de volwassen rat (Kent et al. 2015). Neurogenese in de hippocampale DG is erg belangrijk in het proces van leren en geheugen (Zhao et al. 2008). Het effect van ghrelin op de toename van neurogenese in de hippocampus berust mogelijk op het versterken van het serotonerge systeem. Serotonine (5-HT) heeft een positief effect op de neurogenese en is nodig voor ghrelin-geïnduceerd leren (Carlini et al. 2007).

4. GHRELIN EN NEUROPROTECTIE

Een rol van ghrelin in neuroprotectie werd vrij snel na de ontdekking van het eiwit al voor het eerst gesuggereerd (Frago et al. 2002). Sindsdien is er veel onderzoek gedaan naar ghrelin in de hersenen en zijn er verschillende mechanismen van neuroprotectie ontdekt.

4.1 Onderdrukking van microglia activatie

De hoeveelheid geactiveerde microglia in het brein neemt toe in geval van neurotoxische situaties, waaronder neurodegeneratieve ziekten. Deze speciale immuuncellen fagocyteren beschadigde neuronen voordat er verdere schade ontstaat in gezonde cellen in de omgeving. Daarnaast produceren ze pro-inflammatoire cytokines (Dickson et al. 1993). Ongecontroleerde of chronische ontstekingen zijn schadelijk en leiden tot een progressief weefselverlies in degeneratieve ziekten (Ferreira et al. 2014).

Activatie van microglia is een resultaat van onder andere apoptose (Burguillos et al. 2011). Ghrelin onderdrukt de mitochondrium-afhankelijke apoptose cascade via verminderde caspase-3 activatie, upregulatie van expressie van anti-apoptotisch eiwit Bcl-2 en downregulatie van expressie van pro-apoptotisch eiwit Bax. (Dong et al. 2009, Zhang et al. 2016). Deze effecten worden bereikt door activatie van de GHSR-1a (Zhang et al. 2016).

Ook in corticale neuronen is een neuroprotectief effect van ghrelin te zien, dat geassocieerd wordt met inhibitie van pro-apoptotische moleculen die een rol spelen in mitochondriale pathways (Miao et al. 2007).

Voor genoemde studies suggereren een neuroprotectieve rol van ghrelin door het verminderen van apoptose en daaropvolgende

ontsteking door lagere caspase-gemedieerde microgliale activering en verhoogde mitochondriale biogenese.

4.2 ERK1/2 pathway activatie

Een tweede manier van ghrelin om te zorgen voor bescherming van neuronen is het activeren van de ERK1/2 pathway. Dit is een ERK/MAPK signaalcascade die resulteert in proliferatie. Een serie van reacties leidt tot activatie van MAPKs, die de activiteit en aanwezigheid van verschillende transcriptiefactoren veranderen. Het gevolg hiervan is een aanpassing in de afschrijving van verschillende genen die belangrijk zijn bij de celcyclus (Avruch et al. 2000). ERK is een MAPK dat in verband gebracht is met neuroprotectieve effecten en cel overleving (Kyriakis & Avruch 2001). Ghrelin zorgt in een upregulatie van de ERK1/2 pathway met neuroprotectie in de hippocampus als gevolg. Dit effect werd bereikt door verminderde apoptose via het verminderen van ROS (*reactive oxygen species*) synthese en door het stabiliseren van het mitochondriale transmembraan potentiaal (Chung et al. 2006).

5. GHRELIN IN DIABETES-GEÏNDUCEERDE ZIEKTE VAN ALZHEIMER

Metabole aandoeningen als diabetes mellitus (DM) en obesitas zijn geassocieerd met een verhoogde kans op het ontwikkelen van dementie en de ziekte van Alzheimer (Ferreira et al. 2014). Sommigen gaan zelfs zo ver als het omschrijven van AD als breintype DM (Hoyer 2002) of type 3 DM (Steen et al. 2005), omdat insuline, IGF-1, insuline-receptoren en signaalmechanismen net zozeer zijn aangetast in het brein van een AD patiënt als in dat van een DM patiënt.

Van ghrelin is bekend dat het verschillende metabole functies heeft (Tschöp et al. 2000) en een rol speelt in metabole aandoeningen als DM en obesitas (Ferreira et al. 2014).

In het geval van het diabetes-geassocieerde AD is voornamelijk des-acyl ghrelin een interessant stofje gezien de metabole functies hiervan. Zo induceert een toename in β -celmassa, functie en overleving (Granata et al. 2010), evenals een toename in insulinegevoeligheid en glucose metabolisme (Delhanty et al. 2010) en een

afname in vetmassa (Zhang et al. 2008). Deze eigenschappen maken dat des-acyl ghrelin mogelijk het diabetische type van neurodegeneratie kan voorkomen.

6. INVLOED VAN VEROUDERING EN AD OP GHRELIN

In voorgaande paragrafen is een beeld geschept van de invloeden van het ghrelin op de AD hersenen. Natuurlijk is het omgekeerde verhaal ook relevant: is het ghrelin systeem aangetast in veroudering en AD?

In gezonde veroudering wordt gezien dat de hoeveelheid serum ghrelin afneemt met de leeftijd, wat verschillende effecten teweeg brengt in het lichaam. Zo zou het aantal spine synapsen in het striatum afnemen, wat leidt tot een verminderd geheugen. Deze processen zijn reversibel; toediening van ghrelin doet het effect te niet (Levi et al. 1990).

In AD is het een ander verhaal. Het ghrelin systeem wordt door deze ziekte aangetast op verschillende vlakken. In de temporale kwab is bijvoorbeeld een drastische vermindering van de hoeveelheid GHSR-1a, ghrelin en GOAT te zien. Opvallend is dat de GHSR-1b daarentegen juist verhoogd tot expressie komt. Dit alles suggereert dat veranderingen in het ghrelin systeem mogelijk hun invloed hebben op de progressie van de ziekte van Alzheimer (Gahete et al. 2014).

7. DISCUSSIE

De ziekte van Alzheimer is een complexe ziekte waarover veel informatie te vinden is, maar waarvan tegelijkertijd nog veel onbekend is. De oorzaak ervan is bijvoorbeeld nog altijd een groot raadsel.

De laatste jaren is er in de wetenschap aandacht gekomen voor orexigeen eiwit ghrelin met betrekking tot deze ziekte. Al eerder was bekend dat vasten en calorische restrictie een positief effect hadden op de cognitie, waarschijnlijk door toedoen van ghrelin.

Ghrelin doet verschillende dingen met het brein. Zo wordt het behoudt van geheugen en het leren van nieuwe dingen vergemakkelijkt dankzij een stijging van neurogenese en synaptische plasticiteit. Deze beide effecten worden mogelijk bereikt door het induceren van serotonerge signalen richting hippocampus.

Een andere eigenschap van ghrelin is het beschermen van neuronen. Dit gebeurt via verschillende mechanismen, onder andere het onderdrukken van microglia activatie en het activeren van de ERK1/2 pathway. Dit zorgt voor een vermindering van apoptose en oxidatieve stress en een herstel van het mitochondriale energie metabolisme en de membraan potentiaal. In de ziekte van Alzheimer bij diabetes patiënten kan voornamelijk des-acyl ghrelin mogelijk neurodegeneratie voorkomen, vanwege de metabole functies van het eiwit.

Naast het effect van ghrelin in hersenen van Alzheimer patiënten is het natuurlijk belangrijk om te weten wat de verouderende en zieke hersenen in natuurlijke omstandigheden doen met deze stof. Er werd gezien dat er in gezonde veroudering een vermindering is in serum ghrelin, leidend tot een verminderd geheugen. In pathologische veroudering zijn de veranderingen drastischer; er zijn aanwijzingen voor een rol van ghrelin in de progressie van het ziektebeeld.

Al met al is ghrelin een eiwit met veelbelovende anti-Alzheimer eigenschappen, maar er moet niet vergeten worden dat het naast de positieve effecten op leren en geheugen ook een heleboel andere dingen laat gebeuren in het lichaam. Er is hier dus nog lang geen sprake van een medisch wondermiddel tegen de ziekte van Alzheimer, maar interessant voor toekomstig onderzoek is het zeker wel.

8. NAWOORD

Tijdens het onderzoeken krijg je ontzettend veel literatuur onder ogen, zowel oud als nieuw. De grootste onbekendheden van de vroege artikelen werden een paar jaar later in reviewartikelen genoemd als algemeen bekende feiten; oud nieuws. De wetenschap is altijd in beweging en de ontwikkelingen gaan ontzettend snel.

Het doen van literatuuronderzoek komt echter niet alleen neer op het vergaren van informatie, maar ook juist op het schrappen hiervan. Het onderwerp van dit artikel is van een heel algemeen “ghrelin en pathologie in de hersenen” via verschillende omwegen gekrompen tot een heel klein subonderdeel hiervan. Toch waren er nog altijd zeeën van informatie te vinden, zelfs over de kleinste details. Het is bijna onvoorstelbaar dat dit niet alleen geldt voor dit

onderzoek, maar voor ieder klein stukje mens, dier en aarde.

Eigenlijk weet men tegenwoordig dus heel veel, maar toch zijn er nog dingen onbekend. Zo ook in het onderzoeksgebied waar dit artikel zich om handelt. Vooral omtrent de oorzaak van de ziekte van Alzheimer zijn er nog een hoop vraagtekens. Om een ziekte te kunnen verhelpen of voorkomen is het belangrijk dat onderliggende mechanismen bekend zijn. Als dit niet het geval is, is er geen idee van wat er voorkomen of verhopend moet worden en kom je al snel uit bij symptoombestrijding.

Al met al zal er ondanks de vele kennis nog een hoop moet gebeuren in dit veld van de wetenschap. De koppeling tussen gliacellen, ghrelin en neurodegeneratieve ziekten is momenteel het onderwerp van de meeste onderzoeken naar ghrelin en de ziekte van Alzheimer. Het zou mooi zijn als het onderzoek zich deze kant op zou richten, waarschijnlijk zullen hier nog wel een aantal interessante ontdekkingen uit voortkomen.

REFERENTIES

- Andrews, Zane B. "The Extra-Hypothalamic Actions of Ghrelin on Neuronal Function." *Trends in neurosciences* 34.1 (2011): 31-40.
- Ariyasu, Hiroyuki, et al. "Stomach is a Major Source of Circulating Ghrelin, and Feeding State Determines Plasma Ghrelin-Like Immunoreactivity Levels in Humans." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86.10 (2001): 4753-8.
- Avruch, J., et al. "Ras Activation of the Raf Kinase: Tyrosine Kinase Recruitment of the MAP Kinase Cascade." *Recent progress in hormone research* 56 (2001): 127-55.
- Banks, W. A., et al. "Extent and Direction of Ghrelin Transport Across the Blood-Brain Barrier is Determined by its Unique Primary Structure." *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 302.2 (2002): 822-7.
- Blennow, K., M. J. de Leon, and H. Zetterberg. "Alzheimer's Disease." *Lancet (London, England)* 368.9533 (2006): 387-403.
- Blessed, Garry, Bernard E. Tomlinson, and Martin Roth. "The Association between Quantitative Measures of Dementia and of Senile Change in the Cerebral Grey Matter of Elderly Subjects." *The British Journal of Psychiatry* (1968)
- Broglio, Fabio, et al. "Non-Acylated Ghrelin Counteracts the Metabolic but Not the Neuroendocrine Response to Acylated Ghrelin in Humans." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89.6 (2004): 3062-5.
- Burguillos, Miguel A., et al. "Caspase Signalling Controls Microglia Activation and Neurotoxicity." *Nature* 472.7343 (2011): 319-24.
- Butterfield, D. Allan, et al. "Evidence of Oxidative Damage in Alzheimer's Disease Brain: Central Role for Amyloid β -Peptide." *Trends in molecular medicine* 7.12 (2001): 548-54.
- Camiña, Jesus P., et al. "Regulation of Ghrelin Secretion and Action." *Endocrine* 22.1 (2003): 5-12.
- Carlini, Valeria P., et al. "Ghrelin and Memory: Differential Effects on Acquisition and Retrieval." *Peptides* 31.6 (2010): 1190-3.
- Carson, Julie A., and Anthony J. Turner. "B-Amyloid Catabolism: Roles for Neprilysin (NEP) and Other Metallopeptidases?" *Journal of neurochemistry* 81.1 (2002): 1-8.
- Castaneda, TR, et al. "Ghrelin in the Regulation of Body Weight and Metabolism." *Frontiers in neuroendocrinology* 31.1 (2010): 44-60.
- Chung, Hyunju, et al. "Ghrelin Inhibits Apoptosis in Hypothalamic Neuronal Cells during Oxygen-Glucose Deprivation." *Endocrinology* 148.1 (2007): 148-59.
- Cooke, S. F., and T. V. Bliss. "Plasticity in the Human Central Nervous System." *Brain : a journal of neurology* 129.Pt 7 (2006): 1659-73.
- Date, Yukari, et al. "Ghrelin, a Novel Growth Hormone-Releasing Acylated Peptide, is Synthesized in a Distinct Endocrine Cell Type in the Gastrointestinal Tracts of Rats and Humans 1." *Endocrinology* 141.11 (2000): 4255-61.
- Date, Y., et al. "Ghrelin is Present in Pancreatic Alpha-Cells of Humans and Rats and Stimulates Insulin Secretion." *Diabetes* 51.1 (2002): 124-9.
- Davies, L., et al. "A4 Amyloid Protein Deposition and the Diagnosis of Alzheimer's Disease: Prevalence in Aged Brains Determined by Immunocytochemistry Compared with Conventional Neuropathologic Techniques." *Neurology* 38.11 (1988): 1688-93.
- De La Cour, C Dornonville, et al. "A-Like Cells in the Rat Stomach Contain Ghrelin and do Not Operate Under Gastrin Control." *Regulatory peptides* 99.2 (2001): 141-50.
- De Roo, Mathias, Paul Klausner, and Dominique Muller. "LTP Promotes a Selective Long-Term Stabilization and Clustering of Dendritic Spines." *PLoS Biol* 6.9 (2008): e219.
- Delhanty, Patric JD, et al. "Unacylated Ghrelin Rapidly Modulates Lipogenic and Insulin Signaling Pathway Gene Expression in Metabolically Active Tissues of GHSR Deleted Mice." *PLoS One* 5.7 (2010): e11749.
- Delhanty, P. J., S. J. Neggers, and A. J. van der Lely. "Should we Consider Des-Acyl Ghrelin as a Separate Hormone and if so, what does it do?" *Frontiers of hormone research* 42 (2014): 163-74.
- Dezaki, K. "Ghrelin Function in Insulin Release and Glucose Metabolism." *Endocrine development* 25 (2013): 135-43.
- Diano, Sabrina, et al. "Ghrelin Controls Hippocampal Spine Synapse Density and Memory Performance." *Nature neuroscience* 9.3 (2006): 381-8.
- Dickson, Dennis W., et al. "Microglia and Cytokines in Neurological Disease, with Special Reference to AIDS and Alzheimer's Disease." *Glia* 7.1 (1993): 75-83.
- Dong, Juanjuan, et al. "Ghrelin Antagonized 1-Methyl-4-Phenylpyridinium (MPP⁺)-Induced Apoptosis in MES23.5 Cells." *Journal of Molecular Neuroscience* 37.2 (2009): 182-9.
- Ferreira, Sergio T., et al. "Inflammation, Defective Insulin Signaling, and Neuronal Dysfunction in Alzheimer's Disease." *Alzheimer's & Dementia* 10.1 (2014): S76-83.
- Floquet, Nicolas, et al. "Activation of the Ghrelin Receptor is Described by a Privileged Collective Motion: A Model for Constitutive and Agonist-Induced Activation of a Sub-Class A G-Protein Coupled Receptor (GPCR)." *Journal of Molecular Biology* 395.4 (2010): 769-84.
- Frago, Laura M., et al. "Growth Hormone (GH) and GH-Releasing Peptide-6 Increase Brain Insulin-Like Growth Factor-I Expression and Activate Intracellular Signaling Pathways Involved in Neuroprotection." *Endocrinology* 143.10 (2002): 4113-22.
- Gahete, M. D., et al. "Ghrelin Gene Products, Receptors, and GOAT Enzyme: Biological and Pathophysiological Insight." *The Journal of endocrinology* 220.1 (2013): R1-24.
- Gauna, Carlotta, et al. "Unacylated Ghrelin is Active on the INS-1E Rat Insulinoma Cell Line Independently of the Growth Hormone Secretagogue Receptor Type 1a and the Corticotropin Releasing Factor 2 Receptor." *Molecular and cellular endocrinology* 251.1 (2006): 103-11.
- Gnanapavan, Sharmilee, et al. "The Tissue Distribution of the mRNA of Ghrelin and Subtypes of its Receptor, GHS-R, in Humans." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87.6 (2002): 2988-.
- Granata, R., et al. "Unacylated Ghrelin and Obestatin Increase Islet Cell Mass and Prevent Diabetes in Streptozotocin-Treated Newborn Rats." *Journal of Molecular Endocrinology* 45.1 (2010): 9-17.
- Guan, Xiao-Ming, et al. "Distribution of mRNA Encoding the Growth Hormone Secretagogue Receptor in Brain and Peripheral Tissues." *Molecular Brain Research* 48.1 (1997): 23-9.
- Gutierrez, J. A., et al. "Ghrelin Octanoylation Mediated by an Orphan Lipid Transferase." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105.17 (2008): 6320-5.
- Hosoda, Hiroshi, et al. "Ghrelin and Des-Acyl Ghrelin: Two Major Forms of Rat Ghrelin Peptide in Gastrointestinal Tissue." *Biochemical and biophysical research communications* 279.3 (2000): 909-13.
- Hou, Zhongchi, et al. "Ghrelin-Containing Neuron in Cerebral Cortex and Hypothalamus Linked with the DVC of Brainstem in Rat." *Regulatory peptides* 134.2 (2006): 126-31.
- Howard, A. D., et al. "A Receptor in Pituitary and Hypothalamus that Functions in Growth Hormone Release." *Science (New York, N.Y.)* 273.5277 (1996): 974-7.
- Hoyer, Siegfried. "The Brain Insulin Signal Transduction System and Sporadic (Type II) Alzheimer Disease: An Update." *Journal of neural transmission* 109.3 (2002): 341-60.
- Kanamoto, Naotetsu, et al. "Genomic Structure and Characterization of the 5'-Flanking Region of the Human Ghrelin Gene." *Endocrinology* 145.9 (2004): 4144-53.
- Kent, Brianne A., et al. "The Orexigenic Hormone Acyl-Ghrelin Increases Adult Hippocampal Neurogenesis and Enhances Pattern Separation." *Psychoneuroendocrinology* 51 (2015): 431-9.
- Klein, Ronald L., et al. "Rapid Neurofibrillary Tangle Formation After Localized Gene Transfer of Mutated Tau." *The American journal of pathology* 164.1 (2004): 347-53.
- Kojima, Masayasu, et al. "Ghrelin is a Growth-Hormone-Releasing Acylated Peptide from Stomach." *Nature* 402.6762 (1999): 656-60.

- Kojima, Masayasu, and Kenji Kangawa. "Ghrelin: More than Endogenous Growth Hormone Secretagogue." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1200.1 (2010): 140-8.
- Kojima, M., and K. Kangawa. "Ghrelin: Structure and Function." *Physiological Reviews* 85.2 (2005): 495-522.
- Kyriakis, J. M., and J. Avruch. "Mammalian Mitogen-Activated Protein Kinase Signal Transduction Pathways Activated by Stress and Inflammation." *Physiological Reviews* 81.2 (2001): 807-69.
- Lee, Hyoung-gon, et al. "Tau Phosphorylation in Alzheimer's Disease: Pathogen Or Protector?" *Trends in molecular medicine* 11.4 (2005): 164-9.
- Levi, S., et al. "Increased Energy Expenditure in Parkinson's Disease." *BMJ (Clinical research ed.)* 301.6763 (1990): 1256-7.
- Mainardi, M., S. Fusco, and C. Grassi. "Modulation of Hippocampal Neural Plasticity by Glucose-Related Signaling." *Neural plasticity* 2015 (2015): 657928.
- Mattson, Mark P. "Pathways Towards and Away from Alzheimer's Disease." *Nature* 430.7000 (2004): 631-9.
- Mayeux, Richard. "Epidemiology of Neurodegeneration." *Annual Review of Neuroscience* 26.1 (2003): 81-104.
- Mazanetz, Michael P., and Peter M. Fischer. "Untangling Tau Hyperphosphorylation in Drug Design for Neurodegenerative Diseases." *Nature reviews Drug discovery* 6.6 (2007): 464-79.
- Miao, Yanying, et al. "Ghrelin Protects Cortical Neuron Against Focal ischemia/reperfusion in Rats." *Biochemical and biophysical research communications* 359.3 (2007): 795-800.
- Page, A. J., et al. "Ghrelin Selectively Reduces Mechanosensitivity of Upper Gastrointestinal Vagal Afferents." *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 292.5 (2007): G1376-84.
- Sakata, I., et al. "Colocalization of Ghrelin O-Acyltransferase and Ghrelin in Gastric Mucosal Cells." *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 297.1 (2009): E134-41.
- Schaeffer, M., et al. "Rapid Sensing of Circulating Ghrelin by Hypothalamic Appetite-Modifying Neurons." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110.4 (2013): 1512-7.
- Seim, Inge, et al. "Ghrelin gene-related Peptides: Multifunctional endocrine/autocrine Modulators in Health and Disease." *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 37.1 (2010): 125-31.
- Selkoe, D. J. "Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy." *Physiological Reviews* 81.2 (2001): 741-66.
- Sisodia, Sangram S., and Peter H. St George-Hyslop. "T-Secretase, Notch, A β and Alzheimer's Disease: Where do the Presenilins Fit in?" *Nature Reviews Neuroscience* 3.4 (2002): 281-90.
- Smith, M. A., et al. "Iron Accumulation in Alzheimer Disease is a Source of Redox-Generated Free Radicals." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94.18 (1997): 9866-8.
- Steen, Eric, et al. "Impaired Insulin and Insulin-Like Growth Factor Expression and Signaling Mechanisms in Alzheimer's disease—is this Type 3 Diabetes?" *Journal of Alzheimer's Disease* 7.1 (2005): 63-80.
- Tanzi, RE, RD Moir, and SL Wagner. "Clearance of Alzheimer's A β Peptide: The Many Roads to Perdition." *Neuron* 43.5 (2004): 605-8.
- Thompson, Nichola M., et al. "Ghrelin and Des-Octanoyl Ghrelin Promote Adipogenesis Directly in Vivo by a Mechanism Independent of the Type 1a Growth Hormone Secretagogue Receptor." *Endocrinology* 145.1 (2004): 234-42.
- Tschöp, Matthias, David L. Smiley, and Mark L. Heiman. "Ghrelin Induces Adiposity in Rodents." *Nature* 407.6806 (2000): 908-13.
- Wenk, Gary L. "Neuropathologic Changes in Alzheimer's Disease." *Journal of Clinical Psychiatry* 64 (2003): 7-10.
- West, MJ, et al. "The CA1 Region of the Human Hippocampus is a Hot Spot in Alzheimer's Disease." *Annals of the New York Academy of Sciences* 908.1 (2000): 255-9.
- Wittekind, Dirk Alexander, and Michael Kluge. "Ghrelin in Psychiatric disorders—A Review." *Psychoneuroendocrinology* 52 (2015): 176-94.
- Yin, Yue, Yin Li, and Weizhen Zhang. "The Growth Hormone Secretagogue Receptor: Its Intracellular Signaling and Regulation." *International journal of molecular sciences* 15.3 (2014): 4837-55.
- Zhang, Chengshuo, et al. "Ghrelin Protects Against Dexamethasone-Induced INS-1 Cell Apoptosis Via ERK and p38MAPK Signaling." *International journal of endocrinology* 2016 (2016)
- Zhang, Weizhen, et al. "Effect of Des-Acyl Ghrelin on Adiposity and Glucose Metabolism." *Endocrinology* 149.9 (2008): 4710-6.
- Zhang, Weizhen, et al. "Ghrelin Stimulates Neurogenesis in the Dorsal Motor Nucleus of the Vagus." *The Journal of physiology* 559.3 (2004): 729-37.
- Zhao, Chunmei, Wei Deng, and Fred H. Gage. "Mechanisms and Functional Implications of Adult Neurogenesis." *Cell* 132.4 (2008): 645-60.