

Forschungsschwerpunkt 2007: Regulation der Nahrungsaufnahme

ETH Zürich, Institut für Nutztierwissenschaften

Rolle und zentralnervöser Wirkmechanismus von Ghrelin bei der langfristigen Regulation der Energiehomöostase

Das Projekt untersuchte die Rolle des Magen hormons Ghrelin bei der langfristigen Regulation der Energiehomöostase. Die ursprüngliche Hypothese war, dass die Plasmakonzentrationen von Ghrelin während der dynamischen Phase einer durch vorangehenden Nahrungsentzug ausgelösten kompensatorischen Hyperphagie erhöht sein sollten. Diese Hypothese liess sich nicht bestätigen. Weder während der Restriktion noch während der folgenden Kompensation wurden gesicherte Unterschiede in den Plasmakonzentrationen von Ghrelin gefunden. Diese negative Daten sprechen dafür, dass Ghrelin nicht als sogenanntes “Adiposity-Signal” für das Gehirn fungiert. Vergleichbare negative Daten ergaben sich auch in einem parallel durchgeführten Experiment, in dem experimentell induziertes Übergewicht und die nachfolgende kompensatorische Hypophagie untersucht wurden. Ghrelin bindet an Rezeptoren im Nucleus arcuatus (Arc) des Hypothalamus und moduliert so die Aktivität eines neuronalen Netzwerks, welches Nahrungsaufnahme und Energieabgabe steuert. Veränderungen in der Empfindlichkeit dieser Rezeptoren könnten die neuronale Antwort auf Ghrelin trotz unveränderter Plasmakonzentrationen von Ghrelin modulieren. In situ Hybridisierungs-Studien während der kompensatorischen Hyperphagie und Hypophagie zeigten jedoch, dass auch die mRNA-Spiegel von NPY (Neuropeptid Y) und POMC (Proopiomelanocortin) nicht beeinflusst waren. NPY ist ein Neuropeptid im Arc und POMC ist die Vorstufe des Neuropeptids alpha-MSH (alpha Melanozyten-stimulierendes Hormon); beide Neurotransmitter tragen zur Vermittlung des Ghrelineffekts bei. Verändert waren die mRNA-Spiegel von CRH (Corticotropin-releasing hormone) im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus, der funktionell dem Arc nachgeschaltet ist. Diese Resultate bestätigen und erweitern frühere Befunde, die an Modellen geringerer Validität erhoben wurden, d.h. in Situationen, in denen Stress eine Rolle gespielt haben könnte oder in denen die Messungen nicht während dynamischer Kompensationsphasen durchgeführt wurden.

Role of ghrelin in long-term energy balance and central mechanisms of action

The project addressed the role of the gastric hormone ghrelin in the regulation of energy homeostasis. The original hypothesis was that during the dynamic period of compensatory overeating, in response to weight loss induced by restricted feeding, circulating ghrelin concentrations would be increased, and drive compensatory overeating. This hypothesis was not confirmed. We did not detect reliable changes in ghrelin during either the food restriction or the compensation period. These negative data indicate that basal plasma ghrelin levels do not function as an “adiposity signal” for the brain. Similarly negative data were obtained in a parallel experiment investigating forced weight gain and the subsequent compensatory reductions in eating. Ghrelin is thought to bind cognate receptors in the arcuate nucleus (Arc) of the hypothalamus and, hence, modulate activity of a neural network controlling eating and energy

expenditure. Changes in receptor sensitivity might alter the neural response to ghrelin despite unchanged levels of ghrelin in the circulation. In situ hybridization studies in both compensatory hyper- and hypophagia revealed, however, that mRNA levels of the “key” Arc signaling molecules NPY (a neuropeptide supposed to be involved in the mediation of ghrelin’s effect) and POMC (the precursor of the neurotransmitter alpha-MSH) were not altered. mRNA levels of CRH in the paraventricular nucleus of the hypothalamus, which is functionally downstream from the Arc, were changed. These findings extend some reports in which data were derived from less valid models, i.e., in situations in which stress might have played an important role or situations in which measurements were not tied to evidence of ongoing dynamic compensation.

Autor:

Dr Jacquelin Hillebrand, Principal Investigator

Prof Dr Wolfgang Langhans, Co-investigator