



Universiteit
Leiden
The Netherlands

It's about time: Circadian rhythm and metabolism

Schilperoort, M.

Citation

Schilperoort, M. (2020, April 9). *It's about time: Circadian rhythm and metabolism*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/137185>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/137185>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/137185> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Schilperoort, M.

Title: It's about time: Circadian rhythm and metabolism

Issue Date: 2020-04-09

Samenvatting

Chronische niet-overdraagbare ziekten vormen de belangrijkste doodsoorzaak wereldwijd en zijn verantwoordelijk voor bijna driekwart van de totale sterfte. Een belangrijke factor die bijdraagt aan het ontwikkelen van chronische ziekten is een verstoorde biologische klok. De biologische klok zorgt ervoor dat processen in het lichaam gelijk lopen met het ritme van dag en nacht. Dit gebeurt doordat er in het lichaam een ritme gegenereerd wordt van ongeveer 24 uur, net zolang als een etmaal. Dit 24-uurs ritme wordt ook wel het 'circadiane ritme' genoemd en is essentieel voor een gezond lichaam. Chronische aandoeningen van de stofwisseling (zgn. 'metabole aandoeningen') zoals hart- en vaatziekten en osteoporose, ofwel vorming van broze botten, komen vaker voor bij mensen met een verstoring in het circadiane ritme, bijvoorbeeld als gevolg van het werken in nachtdiensten. Dit proefschrift geeft inzicht in de rol van de biologische klok in de ontwikkeling van deze metabole aandoeningen. Hiernaast zijn verschillende preventie- en behandelopties onderzocht om ziekten in mensen met een verstoorde biologische klok tegen te gaan.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene introductie op de diverse onderwerpen die besproken worden in dit proefschrift. Hierin wordt onder andere beschreven dat iedere individuele cel in het lichaam een ritme heeft en dat dit ritme gesynchroniseerd wordt door een specifiek gebied in de hersenen, de zogenaamde 'suprachiasmatische nucleus'. Dit hersengebied ontvangt signalen van (zon)licht via de ogen en geeft deze informatie door aan cellen in de organen van het lichaam. Dit gebeurt op diverse manieren, zoals door het signaleren via hormonen en via het centrale zenuwstelsel. Als gevolg hebben de organen een 24-uurs ritme dat gelijk loopt met de omgeving. In **hoofdstuk 2** laten wij zien wat de consequenties zijn van een mismatch in het ritme van het lichaam en de omgeving. Hiervoor gebruikten wij een gevalideerd muismodel voor menselijke slagaderverkalking, de meest voorkomende oorzaak van hart- en vaatziekten. Dit muismodel werd blootgesteld aan herhaaldelijke wisselingen in de licht-donkeracyclus, om zo ploegendienst na te bootsen. Wij toonden aan dat verstoringen in de licht-donkeracyclus slagaderverkalking sterk verergerden, wat een direct oorzakelijk verband suggereert tussen verstoringen van het dag-nachtritme en risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Dit is waarschijnlijk het gevolg van schade aan de bloedvaten, aangezien verstoringen in de licht-donkeracyclus leiden tot een ontstoken en gestreste vaatwand. Het voorkomen van stress in de vaatwand is dus een veelbelovende strategie om hart- en vaatziekten veroorzaakt door ritmeverstoringen tegen te gaan.

In **hoofdstuk 3** gebruikten wij hetzelfde muismodel voor ploegendienst om de mogelijke relatie tussen ritmeverstoringen en osteoporose verder te onderzoeken. Wij vonden een sterk dag-nachtritme in het bot van de muizen, wat verstoord werd door wisselingen in de licht-donkeracyclus. Herhaaldelijke wisselingen in licht-donkeracyclus leidden tot verandering in botmarkers in het bloed van muizen, duidend op een verminderde botaanmaak. Hiernaast zagen we afwijkingen in de botstructuur en een verhoogde botverkalking, wat past bij de verlaagde botaanmaak in deze muizen. Een toename in de botverkalking is een bekende oorzaak van broze botten en kan mogelijk het verhoogde risico op botbreuken in mensen die in ploegendienst werken verklaren.

Nadat we hebben aangetoond dat er inderdaad een direct verband is tussen ritmeverstoringen en hart- en vaatziekten wilden wij de onderliggende mechanismes verder in kaart brengen. Hierbij hebben we ons vooral gericht op een weefsel waarvan we al wisten dat het betrokken was bij de relatie tussen ritmeverstoringen en slagaderverkalking, namelijk het bruine vetweefsel. In tegenstelling tot het klassieke witte vetweefsel dient het bruine vetweefsel niet voor vetopslag,

maar verbrandt het juist vetten om warmte te produceren. Door deze vetverbranding kan actief bruin vetweefsel hart- en vaatziekten voorkomen. Recent onderzoek heeft aangetoond dat de activiteit van het bruine vetweefsel verminderd is in het geval van ritmeverstoringen. Dit zou veroorzaakt kunnen worden door verstoringen in de ritmiek van signalerende hormonen. In **hoofdstuk 4** toonden wij aan dat het dag-nachtritme in corticosteron, het voornaamste glucocorticoïd hormoon in muizen, cruciaal is voor het ritme in de activiteit van bruin vetweefsel. Corticosteron bindt aan de glucocorticoïd receptor waardoor cellen in een kweekschaal ritmisch konden worden, maar dit bleek niet belangrijk voor het ritme van bruin vetweefsel in de muis. Onze resultaten suggereren dat corticosteron echter het centrale zenuwstelsel beïnvloedt en zo op een indirecte manier de activiteit van bruin vet reguleert. Hiernaast ontdekten we dat verstoring van het ritme in corticosteron, en zodoende een verstoring in bruin vet activiteit, leidde tot een toename in vetweefsel. Op basis van deze onderzoeksgegevens concluderen wij dat verstoringen in het ritme van glucocorticoïd hormoon als het gevolg van een verstoorde biologische klok kunnen bijdragen aan een verminderde werking van het bruine vet, wat mogelijk het risico op hart- en vaatziekten vergroot.

In **hoofdstuk 5** onderzochten wij of een verstoord ritme in glucocorticoïd hormoon ook kan bijdragen aan de ontwikkeling van osteoporose. Verstoring van het corticosteron ritme in muizen resulteerde in een verhoogde botafbraak ten opzichte van de botaanmaak, waardoor de totale hoeveelheid bot afnam. Dit verslechterde de kwaliteit van het bot, aangezien het sneller brak bij het uitoefenen van kracht op het bot. Deze resultaten tonen aan dat een verstoord ritme in glucocorticoïd hormoon het risico op osteoporose kan verhogen. Dit is niet alleen relevant voor mensen met een verstoorde biologische klok door het werken in ploegendienst, maar ook voor patiënten die glucocorticoïden toegediend krijgen. Glucocorticoïden worden namelijk veel gebruikt in de gezondheidszorg, aangezien deze ontstekingsreacties verminderen. Glucocorticoïd therapie verstoort echter ook het normale ritme in glucocorticoïd hormoon. Het aanpassen van deze therapie om verstoring van het ritme in glucocorticoïd hormoon tegen te gaan kan mogelijk negatieve bijwerkingen op bot verminderen.

10

Het is waarschijnlijk dat het aantal mensen dat in ploegendienst werkt en daardoor een verstoorde biologische klok heeft alleen maar zal toenemen. Daarom is het essentieel om nieuwe strategieën te ontwikkelen om ziekten die veroorzaakt worden door een verstoord ritme te voorkomen. In **hoofdstuk 6** onderzochten we een veelbelovende strategie, namelijk het aanpassen van het voedingspatroon. De juiste timing van voedselinname kan weefsels enerzijds direct en anderzijds indirect beïnvloeden, via modulatie van het hersengebied dat ritme coördineert in die weefsels. Dit zou kunnen helpen bij de aanpassing van de biologische klok aan een nieuw ritme en hierdoor ritmeverstoring beperken. Om dit te onderzoeken voerden wij muizen exclusief in het donker, waardoor de voedselinname en activiteit van de muizen samenvielen, aangezien muizen nachtdieren zijn. Wij ontdekten dat de muizen die exclusief in het donker mochten eten hun ritme sneller konden aanpassen dan muizen die continue toegang hadden tot het voer. Dit geeft aan dat de timing van voedselinname een veelbelovende strategie is om de negatieve effecten van ritmeverstoring te beperken. De toekomst zal moeten uitwijzen of dit inderdaad metabole ziekten die veroorzaakt worden door ritmeverstoringen kan voorkomen.

Wij vervolgden ons onderzoek naar strategieën om metabole ziekten als gevolg van ritmeverstoring te beperken door één van de aangedane weefsels direct aan te pakken. Hierbij richtten wij ons wederom op het bruine vetweefsel en ontwikkelden we een nieuwe therapeutische strategie om bruin vet te activeren, zoals beschreven in **hoofdstuk 7**. De vetzuurreceptor genaamd G-eiwit gekoppelde receptor 120 (GPR120) is sterk aanwezig in bruin vetweefsel

en kan vermoedelijk de activiteit van bruine vetcellen beïnvloeden. Wij ontwikkelden een activator van de GPR120 en ontdekten inderdaad dat deze de activiteit van bruin vetweefsel in muizen stimuleert. Als gevolg hiervan nam de vetverbranding toe en vielen de muizen sterk af. Proeven in gekweekte bruine vetcellen toonden aan dat GPR120 een stimulerend effect heeft op de vetverbranding in de mitochondriën, de energiefabrieken van de cel. Deze resultaten laten zien dat stimulering van bruin vetweefsel door GPR120 activatie een effectieve strategie kan zijn om metabole gezondheid te verbeteren en zo hart- en vaatziekten te verminderen. Vervolgonderzoek in muis en mens zal moeten aantonen of GPR120 activatie ook een effectieve manier is om metabole ziekten als gevolg van ritmeverstoring te voorkomen.

Het is bekend dat het geslacht de activiteit van het bruine vetweefsel beïnvloedt. Mannen hebben een lagere bruin vet activiteit dan vrouwen, wat mogelijk verklaard kan worden door de hogere aanwezigheid van het geslachtshormoon testosteron in mannen. In **hoofdstuk 8** hebben wij daarom onderzocht of testosteron een negatief effect kan hebben op de bruin vet activiteit. Mannetjesmuizen werden gecastreerd waardoor er geen testosteron meer geproduceerd kon worden door de teelballen. Een afname in testosteron werd vergezeld door een toename in bruin vet activiteit, wat inderdaad duidt op een negatief effect van testosteron op bruin vet. Dit effect kon plaatsvinden zonder de receptor voor testosteron op bruine vetcellen. Dit geeft aan dat testosteron bruin vet activiteit op een indirecte manier beïnvloedt, en we hebben aanwijzingen gevonden voor de betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel. Al met al concluderen we dat verschillen in het geslachtshormoon testosteron waarschijnlijk ten grondslag liggen aan geslachtsverschillen in de activiteit van bruin vetweefsel. Strategieën die het doel hebben om bruin vetweefsel te activeren om metabole ziekten te voorkomen zullen dus mogelijk niet even effectief zijn in mannen als in vrouwen.

Tot slot worden in **hoofdstuk 9** alle bevindingen van dit proefschrift bediscussieerd in context van de huidige wetenschappelijke literatuur. Hiernaast wordt de potentie van nieuwe strategieën om ziekten als gevolg van ritmeverstoringen te verminderen besproken. Samenvattend hebben de studies in dit proefschrift het belang van het circadiane ritme voor de metabole gezondheid aangetoond en ons meer inzicht gegeven in de mechanismes van ziekteontwikkeling in het nog steeds toenemend aantal mensen dat te maken heeft met ritmeverstoringen.

