

Grelina y autofagia: nuevas perspectivas terapéuticas en enfermedades neurodegenerativas

Ghrelin and autophagy: new therapeutic perspectives in neurodegenerative diseases

Recepción del artículo: 30/04/2025 • Aceptación para publicación: 09/05/2025 • Publicación: 12/05/2025

<https://doi.org/10.32870/e-cucba.vi25.389>

Mónica Ayub Ayala^{1*}

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3028-8482>

Kenia Pardo Peña¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7414-0124>

Consuelo Ventura Mejía

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1612-9051>

Juan Carlos Salazar Sánchez¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1381-9280>

Laura Guadalupe Medina Ceja¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0345-2216>

¹ Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Departamento de Biología Celular y Molecular. Laboratorio de Neurofisiología. Zapopan, Jalisco, México.

*Autor para correspondencia:

monica.ayub@academicos.udg.mx

Resumen

La grelina es una hormona peptídica que se produce en el estómago, identificada en 1999 como una señal clave en la regulación del apetito. No obstante, estudios recientes revelan que su función va más allá del sistema endocrino, ya que participa en procesos fundamentales como la homeostasis energética, la neurogénesis, la plasticidad sináptica, la cognición y la regulación emocional. En el sistema nervioso central, la grelina atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa sobre el receptor GHS-R1a en estructuras como el hipotálamo, el hipocampo y la corteza cerebral, donde modula tanto la ingesta alimentaria como procesos de memoria y aprendizaje. Además, promueve la autofagia a través de las vías AMPK/mTOR y el sistema ubiquitina-proteasoma, lo que favorece la eliminación de proteínas mal plegadas y el mantenimiento de la homeostasis neuronal. Estas acciones resultan especialmente relevantes la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, donde la grelina ha mostrado reducir la acumulación de β -amiloide y proteger neuronas dopaminérgicas. Su acción antioxidante, antiinflamatoria y reguladora de la ferroptosis refuerza su potencial terapéutico. En esta revisión se analizan las evidencias experimentales y preclínicas sobre el efecto neuroprotector de la grelina, enfocándose en la autofagia como una estrategia emergente en el tratamiento de estas patologías.

Palabras clave: Grelina, GHS-R1a, neuroprotección, autofagia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson.

Abstract

Ghrelin is a peptide hormone produced in the stomach, identified in 1999 as a key signal in appetite regulation. However, recent studies reveal that its role goes beyond the endocrine system, as it participates in fundamental processes such as energy homeostasis, neurogenesis, synaptic plasticity, cognition, and emotional regulation. In the central nervous system, ghrelin crosses the blood-brain barrier and acts on the GHS-R1a receptor in structures such as the hypothalamus, hippocampus, and cerebral cortex, where it modulates both food intake and processes related to memory and learning. Furthermore, it promotes autophagy through the AMPK/mTOR pathways and the ubiquitin-proteasome system, which facilitates the elimination of misfolded proteins and the maintenance of neuronal homeostasis. These actions are particularly relevant in diseases such as Alzheimer's and Parkinson's, where ghrelin has been shown to reduce β -amyloid accumulation and protect dopaminergic neurons. Its antioxidant, anti-inflammatory, and ferroptosis-regulating actions further reinforce its therapeutic potential. This review analyzes the experimental and preclinical evidence on the neuroprotective effect of ghrelin, focusing on autophagy as an emerging strategy in the treatment of these pathologies.

Keywords: Ghrelin, GHS-R1a, neuroprotection, autophagy, Alzheimer disease, Parkinson disease.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP), representan un creciente problema de salud pública debido al envejecimiento poblacional y a la limitada disponibilidad de tratamientos efectivos que retrasen sus procesos neurodegenerativos. Estas patologías se caracterizan por la pérdida progresiva de neuronas y funciones sinápticas, asociadas a procesos multifactoriales que incluyen estrés oxidativo, neuroinflamación, acumulación de proteínas mal plegadas y disfunción mitocondrial (Akalu *et al.*, 2020; Moujalled *et al.*, 2021). En este contexto, ha surgido un creciente interés por explorar mecanismos celulares de defensa como la autofagia, proceso mediante el cual las células degradan componentes dañados o innecesarios, siendo esencial para la homeostasis neuronal y la prevención del daño celular (Wan *et al.*, 2023; Xu *et al.*, 2021).

La grelina, una hormona orexigénica producida principalmente en el estómago, ha demostrado tener funciones más allá de la regulación del apetito y la secreción de hormona del crecimiento. Gracias a su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, puede actuar sobre receptores secretagogo de la hormona de crecimiento en su variante “a” (GHS-R1a) presentes en regiones cerebrales clave como el hipocampo y la corteza cerebral (Shiimura *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2022). Estudios recientes han revelado que la grelina modula procesos como la neurogénesis, la plasticidad sináptica, el estrés oxidativo y la inflamación, mostrando efectos neuroprotectores en modelos de enfermedades como la EA y la EP (Reich y Hölscher, 2020; Guo y Zhang, 2023). En particular, es relevante su papel en la regulación de la autofagia neuronal, a través de rutas como AMPK/mTOR y el sistema ubiquitina-proteasoma, promoviendo la eliminación de proteínas neurotóxicas como el péptido β -amiloide y la proteína tau hiperfosforilada (Cecarini *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2021). Estos mecanismos sugieren que tanto la grelina como sus análogos podrían representar nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (Mengr *et al.*, 2025; Moon *et al.*, 2014), aunque aún se requieren más investigaciones clínicas para validar su efectividad en humanos (Seigny *et al.*, 2008).

En este sentido, resulta fundamental consolidar y actualizar el conocimiento sobre el vínculo entre grelina, autofagia y neuroprotección, considerando su impacto potencial en la prevención o ralentización del deterioro cognitivo. La creciente evidencia preclínica resalta la necesidad de integrar estos hallazgos para orientar futuras investigaciones clínicas, con el objetivo de desarrollar intervenciones

farmacológicas basadas en la modulación del sistema grelina y los procesos autofágicos como estrategias innovadoras frente a enfermedades neurodegenerativas.

Grelina, estructura molecular y tipos

La grelina, un péptido de 28 aminoácidos descubierto en 1999 por Kojima *et al.*, es reconocida como la única hormona circulante con acción orexigénica (estimulante del apetito). Sintetizada principalmente en células epiteliales parietales enteroendocrinas tipo X/A (también llamadas P/D1 en humanos) que se encuentran en el fondo gástrico del estómago, esta hormona ejerce sus efectos a través de la activación del receptor acoplado a proteína G de clase A conocido como GHS-R1a, ya que, las células que expresan GHS-R1a también expresan GHS-R1b, una variante truncada del GHS-R1a que carece algunos dominios transmembrana lo que le impide unir a la grelina.

Actualmente se reconoce a la grelina por su participación en la secreción de hormona de crecimiento (GH) y en la regulación del apetito (Skoracka *et al.*, 2025), sin embargo, sus funciones van más allá de esto, puesto que también regula procesos clave como el metabolismo de la glucosa y el balance energético (Yin *et al.*, 2020), sueño y ritmos circadianos (Segers *et al.*, 2020), motilidad gastrointestinal y secreción gástrica (Gupta y Mitra, 2021), funciones renales (Ibrahim *et al.*, 2023), salud cardiovascular (Yuan *et al.*, 2021) y particularmente interesante para este artículo, neuroprotección y funciones cerebrales (Nutma *et al.*, 2024).

La grelina es un derivado del procesamiento proteolítico de su precursor inactivo, la preprogrelina, codificada por el gen GHRL (Gahete *et al.*, 2014). Estructuralmente, presenta una modificación postraduccional única en el residuo de serina en posición 3 (S3), donde la enzima ghrelin O-aciltransferasa (GOAT) cataliza la adición de un grupo acilo, predominantemente octanoilo (C8:0), mediante un enlace éster. Esta acilación es esencial para su actividad biológica, ya que permite la unión de alta afinidad (en el rango nanomolar) al GHS-R1a, un receptor acoplado a proteínas Gq/11 (Davis *et al.*, 2021). La secuencia conservada en el extremo N-terminal (GSSFL) actúa como dominio crítico de unión al receptor, mientras que la región C-terminal, aunque menos conservada, contribuye a la estabilidad molecular y a la interacción con proteínas plasmáticas. Desde una perspectiva bioquímica, la grelina exhibe un plegamiento estructural flexible en solución, adoptando una conformación extendida que facilita su interacción con GHS-R1a (Ferré *et al.*, 2019).

Estudios de resonancia magnética nuclear han identificado que los residuos 4-10 (FLSPEHQ) forman una hélice α ,

transitoria en entornos hidrofóbicos, lo que optimiza el reconocimiento molecular. La presencia de residuos cargados positivamente (Arg11, Lys12) en la región central media permite la interacción electrostática con dominios extracelulares del receptor, mientras que la hidrofobicidad del grupo acilo en S3 favorece su inserción en la membrana plasmática. Esta arquitectura molecular explica su rápida degradación in vivo (vida media <30 minutos) por esterasas séricas y proteasas como la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (Thomas *et al.*, 2022).

La heterogeneidad molecular de la grelina incluye isoformas con distintos grados de acilación (C6:0 a C14:0), siendo la forma octanoilada la más abundante y fisiológicamente relevante en humanos. Sin embargo, la grelina desacilada (DAG), representa >90% de la grelina circulante pero no activa GHS-R1a (Heppner *et al.*, 2012). Estudios recientes sugieren que DAG podría ejercer funciones independientes del receptor canónico, como la modulación de la vía PI3K/Akt en cardiomiocitos o la regulación de la liberación de insulina en células β pancreáticas. Además, variantes truncadas (p. ej., grelina-14 o grelina-21) han sido identificadas en tejidos específicos, aunque su significancia fisiológica permanece bajo investigación (Seim *et al.*, 2016).

Avances en espectrometría de masas han permitido caracterizar modificaciones adicionales, como la fosforilación en residuos de treonina o la glicación no enzimática en estados hiperglucémicos, que alteran su bioactividad. Estas modificaciones postraduccionales, junto con su procesamiento diferencial en tejidos periféricos y centrales, subrayan la complejidad de su regulación molecular. La comprensión detallada de estos mecanismos es crucial para el desarrollo de terapias dirigidas a enfermedades metabólicas, donde la grelina emerge como un eje farmacológico prometedor pero desafiante debido a su pleiotropía (Platz *et al.*, 2023).

La grelina existe en múltiples formas moleculares que difieren en su estructura postraducciona l y actividad biológica. La principal distinción se basa en la presencia o ausencia de la modificación de acilación en el residuo de S3, lo que determina su capacidad para activar el receptor GHS-R1a (Heppner *et al.*, 2012). La grelina acilada (AG) considerada la forma biológicamente activa, contiene un grupo acilo (principalmente octanoilo) unido covalentemente a la S3, lo que le permite unirse con alta afinidad a GHS-R1a y desencadenar respuestas orexigénicas y liberación de GH. Esta isoforma representa menos del 10% de la grelina circulante total, pero es la responsable de sus efectos endocrinos clásicos (Reich y Hölscher, 2020). Por el contrario, la DAG que carece de esta modificación, constituye más del 90% de la grelina en plasma. Aunque inicialmente se consideraba inactiva, evidencia reciente sugiere que la DAG participa en procesos

como la protección cardiovascular, la modulación de la inflamación y la regulación del metabolismo glucídico, posiblemente a través de mecanismos independientes de GHS-R1a (Veiga *et al.*, 2020).

Además de estas formas principales, existen variantes de grelina con diferentes longitudes de cadena de acilación. Estudios de espectrometría de masas han identificado grelinas aciladas con grupos de 6 a 14 átomos de carbono (C6:0 a C14:0), siendo la octanoilada (C8:0) la predominante en humanos (Shiimura *et al.*, 2025).

Otra variante notable es la obestatina, un péptido derivado del procesamiento alternativo del extremo C-terminal de la preprogreлина. Aunque inicialmente se propuso que la obestatina actuaba como un ligando anorexigénico a través del receptor GPR39, estudios posteriores han cuestionado esta función, generando controversia sobre su papel fisiológico (Cowan *et al.*, 2016). Sin embargo, evidencia reciente indica que la obestatina podría modular procesos como la motilidad intestinal, la proliferación celular y la respuesta al estrés oxidativo, sugiriendo acciones pleiotrópicas independientes del sistema grelina/GHS-R1a (Elhassan, 2023).

La existencia de estas isoformas refleja la complejidad del sistema de la grelina y su capacidad para regular múltiples procesos fisiológicos. Mientras que la AG media efectos agudos sobre el apetito y el metabolismo energético, la DAG y otras variantes podrían participar en funciones de largo plazo, como la homeostasis cardiovascular y la respuesta inflamatoria. Esta diversidad molecular plantea desafíos para el desarrollo de terapias dirigidas a la grelina, pero también ofrece oportunidades para diseñar moduladores selectivos con aplicaciones específicas en enfermedades metabólicas, neurodegenerativas y cardiovasculares.

Autofagia y vías de señalización en células del sistema nervioso

Durante el desarrollo neuronal normal pueden ocurrir eventos de señalización de muerte celular que son fuertemente orquestados en espacio y tiempo, con la finalidad de establecer una arquitectura neuronal adecuada y moldear al sistema nervioso (Moujalled *et al.*, 2021; Wan *et al.*, 2023). En la patogénesis de enfermedades neurológicas se pueden observar algunos cambios en las cascadas de señalización de muerte celular, que pueden dar como resultado la apoptosis, necroptosis, piroptosis, ferroptosis y la muerte celular asociada a la autofagia, así como la necrosis no programada. Estos tipos de muerte celular anormales pueden ser activados en respuestas a varias formas de estrés celular (producida por estímulos intracelulares o extracelulares) y por procesos inflamatorios.

La activación de las vías de señalización anormales se pueden encontrar comúnmente en diversas enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica, EA, EP y Huntington, lo que resulta en pérdida de células neuronales y funciones del sistema nervioso (Moujalled *et al.*, 2021).

En los diferentes tipos de muerte celular se tienen características morfológicas y bioquímicas asociadas. En la apoptosis se observa fragmentación nuclear, formación de vesículas en la membrana plasmática, piconosis, formación de cuerpos apoptóticos, producción de proteína principal de la membrana externa (MOMP) y especies reactivas de oxígeno (ROS), entre otros. En la necroptosis se observa pérdida de la integridad de la membrana plasmática, hinchazón en organelos citoplasmáticos, fosforilación y ubiquitinación de RIPK1, formación del complejo necrosoma en el citoplasma, producción de ROS y liberación de patrones moleculares asociados al daño (DAMP); mientras que en la autofagia observamos la acumulación de vacuolas autofágicas, vacuolización del citoplasma, cromatina descondensada, conversión de LC3-I a LC3-II entre otros (Moujalled *et al.*, 2021; Wan *et al.*, 2023); así podemos encontrar características morfológicas y bioquímicas de los demás tipos de muerte celular, sin embargo, en este apartado nos enfocaremos a la autofagia.

En el proceso de la autofagia, podemos distinguir que se genera la degradación de estructuras macromoleculares e incluso de

organelos enteros, que desempeñan un papel crucial en la homeostasis celular y tisular; diversos estímulos pueden potenciar la autofagia, incluyendo la privación de nutrientes, el estrés oxidativo y los agregados proteicos, en este sentido la autofagia reduce el estrés celular y proporciona metabolitos para la reparación, supervivencia y crecimiento de la célula (Moujalled *et al.*, 2021). En la autofagia se pueden distinguir 3 tipos o vías de señalización: macro-autofagia, micro-autofagia y autofagia mediada por chaperonas, aunque son procesos distintos, las tres vías convergen en el uso de lisosomas para la degradación de la carga y el reciclaje del contenido intracelular, y su diferencia radica en cómo se degradan los sustratos dentro del lisosoma (Figura 1) (Moujalled *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2021; Wan *et al.*, 2023).

La macro-autofagia consiste en que los agregados proteicos y organelos dañados son empaquetados por los autofagosomas y posteriormente fusionados con los lisosomas, para que finalmente las hidrolasas ácidas que contienen los lisosomas digieran el contenido y los productos degradados se liberen al citoplasma de la célula, donde se reutilizan como nutrientes. Esto también se puede resumir en cuatro pasos: la formación de la estructura del preautofagosoma, la formación del autofagosoma, la fusión del autofagosoma con el lisosoma y la liberación del contenido hidrolizado del autofagosoma (Wan *et al.*, 2023).

La autofagia es iniciada o inhibida por 2 sensores intracelulares de

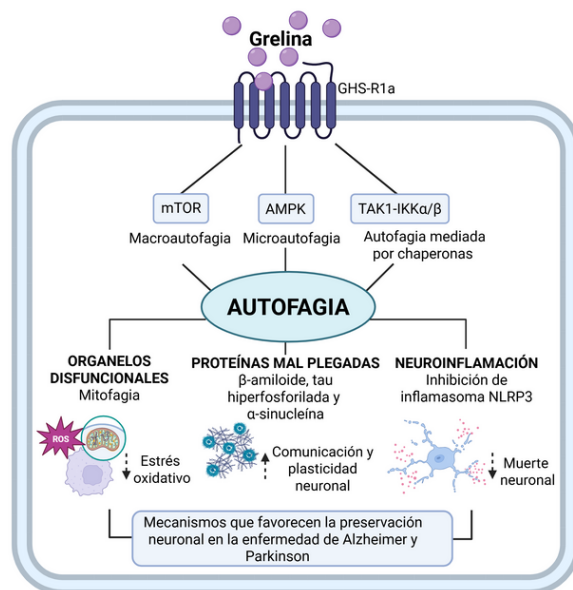


Figura 1. Mecanismos de señalización mediados por la grelina que inducen la autofagia neuronal. La grelina activa su receptor GHS-R1a que desencadena diversas vías de señalización (mTOR, AMPK, TAK1-IKK α/β) que promueven la macroautofagia, microautofagia y autofagia mediada por chaperonas. Estas rutas favorecen la eliminación de organelos disfuncionales (mitofagia), proteínas mal plegadas (β -amiloide, tau hiperfosforilada, α -sinucleína) y la inhibición de la neuroinflamación mediante la supresión del inflammasoma NLRP3. En enfermedades neurodegenerativas como la EA y EP, estos mecanismos contribuyen a reducir el estrés celular, preservar la función neuronal y ralentizar la progresión patológica.

energía que son rapamicina (mTOR) y la proteína quinasa activada por adenosina 5'-monofosfato (AMPK) (Figura 1), donde mTOR puede integrar cambios en la deficiencia de los aminoácidos intracelulares, hipoxia y otras señales para regular la presencia de la autofagia, también mTOR inhibe la autofagia al fosforilar ULK1 bajo una nutrición normal. En ausencia de energía, la célula activa AMPK al detectar aumento en la proporción de AMP con respecto a ATP, en este caso, AMPK fosforila directamente a ULK1 para iniciar la autofagia. Cuando hay suficiente energía intracelular, mTOR inhibe ULK1 al fosforilar sus diferentes sitios amino, suprimiendo de esta forma la autofagia (Wan *et al.*, 2023).

En un trabajo de Shen y colaboradores (2021), observaron que en pacientes con septicemia era común detectar disfunción cognitiva, en un modelo de septicemia en ratón macho adulto determinaron si la regulación de CXCR5 está involucrado en la vía de señalización de p38MAPK/NF- κ B/STAT3, observando que CXCR5 podría actuar mediante la vía de señalización p38MAPK/NF- κ B/STAT3 para inhibir la autofagia hipocampal durante la septicemia, y por consecuencia contribuir a la disfunción cognitiva. La regulación negativa del CXCR5 en células de la microglía puede restaurar la autofagia y aminorar el microambiente proinflamatorio en el hipocampo.

La autofagia mediada por chaperonas es una vía de degradación selectiva dependiente de lisosomas implicada en la patogénesis tanto del cáncer como de enfermedades neurodegenerativas, la autofagia mediada por chaperonas está ligada a múltiples procesos celulares, incluido el metabolismo, la reparación de ADN y la activación de células T. En un trabajo de Xu y colaboradores (2021), inducen la autofagia mediada por chaperonas a través de la vía de señalización TAK1-IKK α / β que conduce a la fosforilación de Ser85, modulador clave de la autofagia mediada por chaperonas y Hsc70. Además, la proteína precursora de β -amiloide es un sustrato para la autofagia mediada por chaperonas y se une a Hsc70 de manera dependiente de IKK α / β , en este trabajo se muestra una mecanismo de regulación de la autofagia mediada por chaperonas a través de la vía de señalización de TAK1-IKK α / β Hsc70 al utilizar metformina. Por otra parte, se encontró que la proteína p300 funciona de sustrato para activar la autofagia mediada por chaperonas, como consecuencia la degradación de p300 reduce la acetilación de la proteína p65, proceso que inhibe la transcripción de factores proinflamatorios y la activación del inflammasoma NLRP3 (Wu *et al.*, 2023).

Generalmente las células tumorales tienen requerimientos energéticos y nutricionales más altos que las células normales. Por lo tanto, las células tumorales sometidas a deficiencia de nutrientes, activan la autofagia protectora para ayudar a sobrevivir a la crisis nutricional. Por ejemplo,

esto pasa en pacientes con glioblastoma multiforme después del tratamiento con quimio-radioterapia, ya que con el tratamiento se producen grandes cantidades de organelos disfuncionales y proteínas dañadas (Wan *et al.*, 2023).

En enfermedades neurológicas la microglía está en un estado activo (Shen *et al.*, 2021), lo cual resulta en una liberación excesiva de factores proinflamatorios, en un trabajo de Festa y colaboradores (2023), encontraron en roedores que la liberación de CCL-3/-4/-5 de la microglía, se une a CCR5 en la neurona, lo que promueve a su vez la activación de mTOR-C1, generando la interrupción de la autofagia, lo que ayuda a disgregar las proteínas tóxicas con tendencia a la agregación. Tanto la microglía (Shen *et al.*, 2021; Festa *et al.*, 2023; Moujalled *et al.*, 2021) como las diferentes vías de señalización de la autofagia, pueden ser blancos terapéuticos a futuro, tomando en cuenta que la autofagia media principalmente la limpieza de células muertas, sin embargo, una sobre activación de la autofagia conlleva a la muerte de células neuronales y por consecuencia al desequilibrio funcional del sistema nervioso (Moujalled *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2021; Wan *et al.*, 2023).

Efecto protector de la grelina y la autofagia en la enfermedad de Alzheimer

La grelina una vez en circulación, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y unirse a su receptor, GHS-R1a (Shiimura *et al.*, 2020), presente en múltiples tejidos y expresado en diversas regiones del cerebro, como el hipotálamo, el hipocampo y la corteza cerebral (Li *et al.*, 2022). Aunque tradicionalmente se ha asociado su función a la regulación del apetito, la homeostasis energética y el metabolismo de la glucosa, su localización en el sistema nervioso central es especialmente relevante para su función neuroprotectora y moduladora (Akalu *et al.*, 2020). En particular, la grelina ha demostrado ejercer efectos protectores en enfermedades neurodegenerativas como la EA, en la eliminación de proteínas mal plegadas a través de la autofagia, como el péptido β -amiloide (A β) y la proteína tau hiperfosforilada, principales características patológicas de la enfermedad (Figura 1) (Reich y Hölscher 2020). La EA es la forma más común de demencia, con deterioro de las funciones cognitivas, como memoria, lenguaje, argumentación y toma de decisiones, todo lo cual se atribuye a los depósitos de placas de A β en el cerebro, especialmente en el hipocampo (Sarlaki *et al.*, 2022). Dos proteasas, la beta y la gamma-secretasa, producen el péptido A β mediante la degradación de la proteína precursora amiloide. El aumento de la producción o un defecto en la eliminación de A β provoca la acumulación en cantidades tóxicas en forma de placas en el cerebro, lo que causa daño nervioso y degeneración, que con el tiempo

provoca un deterioro irreversible de la memoria y demencia (Tian *et al.*, 2023b).

Numerosos estudios han demostrado que la grelina y los agonistas de GHS-R1a mejoran la patogénesis relacionada con la EA (Guo y Zhang 2023; Mengr *et al.*, 2025; Guo *et al.*, 2025). En este contexto, la grelina ha demostrado ejercer efectos beneficiosos mediante distintos mecanismos protectores, entre ellos, la modulación de la neurogénesis, mejora de la plasticidad sináptica, neuroinflamación, reducción del estrés oxidativo y la autofagia (Sarlaki *et al.*, 2022; Tian *et al.*, 2023a; Mengr *et al.*, 2025). Al respecto, la grelina influye en diversas vías implicadas en la neuroinflamación, la neurogénesis y la apoptosis. La neurogénesis, que incluye la proliferación, migración y diferenciación neuronal, se produce principalmente en el giro dentado y la grelina es un regulador clave de la neurogénesis hipocampal adulta y la función de la memoria. Además, estimula la diferenciación y la proliferación celular y ejerce efectos celulares protectores en las células progenitoras del hipocampo de la rata adulta (Davies, 2022). La grelina mejora la plasticidad sináptica, especialmente en el hipocampo, región central en los procesos de memoria y aprendizaje, a través de la potenciación de la liberación de neurotransmisores excitatorios y la regulación positiva de factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), además, favorece la potenciación a largo plazo, mecanismo sináptico fundamental para la consolidación de la memoria (Tian *et al.*, 2023b; Salaki *et al.*, 2022). Sin embargo, se ha observado un aumento en la expresión del GHS-R1a en el hipocampo tanto en pacientes como en modelos murinos de EA, lo que genera alteraciones en la memoria. En modelos genéticos de ratones knock-out, la expresión elevada de GHS-R1a suprime la excitabilidad en neuronas piramidales de CA1, lo que dificulta la capacidad para codificar la memoria espacial y reduce el tamaño del engrama neuronal (Zhang *et al.*, 2024). Mientras que, el aumento de la expresión de GHS-R1a en interneuronas de CA1 mejora la codificación de la memoria, lo que indica que el incremento en la expresión GHS-R1a, regula selectivamente diferentes poblaciones neuronales en el hipocampo con impacto diferencial sobre la memoria (Li *et al.*, 2021).

En modelos de EA, se ha observado que la grelina mitiga la neuroinflamación al aumentar la autofagia para inactivar el inflammasoma NLRP3, lo que resulta en una disminución del daño neuronal inducido por el péptido Aβ1-42 (Guo y Zhang 2023). La interacción con el receptor GHS-R1a conduce a la inhibición de la activación microglial y la reducción en la expresión de citocinas proinflamatorias como TNF-α, IL-1β e IL-6 (Tian *et al.*, 2023a). En un modelo transgénico de EA

de ratón, se observó un efecto antiinflamatorio vinculado a la inhibición de la vía TLR4, reduciendo el nivel de IKKβ, subunidad catalítica importante para la inhibición de NFκB (Mengr *et al.*, 2025). Por otro lado, estudios de neurodegeneración in vivo han demostrado cómo la administración de grelina previene la muerte neuronal inducida por ácido kaínico, lo que promueve la reducción de la astrogliosis y la microgliosis al regular la expresión de COX-2, TNF-α e IL-1β (Buckinx *et al.*, 2022).

Otro mecanismo protector relevante de la grelina es su propiedad antioxidante. La grelina ha demostrado aumentar la actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa, lo que resulta en una disminución de los niveles de ROS y una reducción del daño oxidativo neuronal. Estos efectos contribuyen a mantener la integridad de las membranas celulares y la funcionalidad mitocondrial, factores clave en la supervivencia neuronal (Wang *et al.*, 2020). En un modelo animal de EA, se ha observado que la grelina disminuye el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica causados por el péptido Aβ1-42, mejorando la preservación neuronal en el hipocampo y la memoria espacial (Sarlaki *et al.*, 2022). Por otro lado, la grelina también es capaz de reducir tanto la ferroptosis, mediante la regulación de sus proteínas asociadas como SLC7A11, GPX4, FTL1 y FTH1, como los niveles de ROS y lipoperoxidación, así como aumentar los niveles de glutatión deshidrogenasa y SOD a través de la vía BMP6/SMAD1. De esta manera, induce la polarización a M2 de la microglía, aliviando así la neuroinflamación (Guo *et al.*, 2025). Adicionalmente, en un modelo in vitro e in vivo de degeneración macular, la grelina redujo el daño oxidativo y preservó la función retiniana, demostrando así sus propiedades antioxidantes y antiapoptóticas (Bai *et al.*, 2024). Por lo que, la grelina ejerce mecanismos protectores a través de la acción antiinflamatoria, antioxidante y antiapoptótica en el sistema nervioso central con propiedades neuroprotectoras importantes en la EA.

Además, la grelina promueve la autofagia, un proceso celular altamente conservado mediante el cual, las células degradan y reciclan componentes citoplasmáticos dañados o disfuncionales como proteínas, macromoléculas y organelos (Figura 1). Mecanismo mediado por la fusión de lisosomas para formar autolisosomas, que pueden degradar el contenido en la vesícula para mantener el control de calidad celular, proporcionar una fuente alternativa de energía durante la inanición o renovar organelos (Zhang *et al.*, 2023). La grelina estimula la autofagia activando la AMPK en diferentes órganos diana (Davis *et al.*, 2020), a través del receptor GHS-R1a, que inhibe el complejo mTOR y fosforila la quinasa 1 tipo unc-51, posteriormente se activa el complejo LC3-II/Beclin-1 que interactúa con la fosfoinosítido 3 quinasa

de clase III (PI3K-III), que orchestra la formación del autofagosoma y promueve el tráfico de membrana, con el cual se da inicio al proceso autofágico (Wang *et al.*, 2021). Además, la grelina puede activar en las neuronas el sistema ubiquitina-proteasoma, que degrada proteínas mal plegadas (Yuan y Wang 2020). En el cerebro, la autofagia es necesaria para la homeostasis neuronal y la eliminación de proteínas mal plegadas como el A β y la proteína tau hiperfosforilada. Esta regulación es esencial, ya que la disfunción autofágica está ampliamente implicada en la acumulación de A β y tau, exacerbando el daño neuronal y el deterioro cognitivo asociado con el desarrollo de la EA (Akalu *et al.*, 2020). En un modelo in vitro de EA, la grelina mejora la viabilidad celular, aumenta la expresión de GHS-R1a de Parkinson forma dependiente del tiempo en células SH-SY5Y y regula las vías proteolíticas entre el sistema ubiquitina-proteasoma y la autofagia (Cecarini *et al.*, 2016). Al promover la autofagia, la grelina ayuda a limpiar el entorno neuronal y a reducir la neuroinflamación mostrando capacidad para restaurar la función cognitiva y la reducción del daño neuronal en modelos de EA (Zhang *et al.*, 2023).

Su capacidad para modular procesos clave como la neuroinflamación, el estrés oxidativo, la plasticidad sináptica y, especialmente, la autofagia, la posiciona como una posible herramienta terapéutica para preservar la función neuronal y la integridad cognitiva en la EA.

Efecto protector de la grelina y la autofagia en la enfermedad de Parkinson

La EP es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra del mesencéfalo. Esta condición se asocia con alteraciones motoras, como temblores, rigidez y bradicinesia así como síntomas no motores (Jhuo *et al.*, 2022). Por otra parte, la autofagia es un proceso celular esencial que permite la degradación y reciclaje de componentes intracelulares dañados o envejecidos, proteínas mal plegadas y orgánulos disfuncionales. Alteraciones en este proceso se han relacionado con diversas enfermedades neurodegenerativas incluidas la EP (Mizushima y Levine, 2020). La autofagia ha sido ampliamente reconocida como un proceso esencial para mantener la homeostasis neuronal. Se sabe que, en el contexto de la EP, su disfunción supone la acumulación de agregados de alfa-sinucleína, una proteína implicada en la patología de la enfermedad. En un estudio reciente se plantea que la activación de la autofagia de manera farmacológica como por señales endógenas como la grelina, pueden facilitar la eliminación de estos agregados proteicos para mejorar el mantenimiento neuronal (Zhang *et al.*, 2023b). Destaca entonces la relación del eje

estómago-cerebro en dicha enfermedad, pues al ser la grelina, una hormona gástrica, podría actuar como mediador clave de esta interacción lo que le permitiría influir en procesos del sistema inmune así como también ejercer efectos metabólicos que afectan directamente al cerebro. (Zhang *et al.*, 2023b).

Estudios recientes han explorado el papel de la grelina, en la neuroprotección y la regulación de la autofagia, lo que la hace relevante para el manejo de la EP. Un estudio realizado por Jhuo y colaboradores (2022), demostró que la administración de grelina en un modelo de EP inducido por MPTP (una neurotoxina que destruye neuronas dopaminérgicas), favorece una protección significativa de estas neuronas. El mecanismo de protección involucrado es la vía PINK1/Parkin, relacionada con la mitofagia, así como la vía AMPK/SIRT1/PGC1 α involucrada en la biogénesis mitocondrial. Lo que sugiere que la grelina previene la degeneración neuronal además de mejorar la función mitocondrial. Este efecto adquiere relevancia en la EP, que se caracteriza por la disfunción mitocondrial y la acumulación de proteínas tóxicas las cuales son factores clave de la degeneración neuronal. Un estudio realizado por Wang y colaboradores (2021), demostró que la grelina protege del efecto tóxico de la rotenona (toxina parkinsoniana) mediante la activación de la vía AMPK/SIRT1/PGC1 α . Esta vía es clave para la inducción de la autofagia y la función mitocondrial, dos procesos que se encuentran alterados en la EP.

Por tal motivo la activación de autofagia inducida por grelina protege a las neuronas dopaminérgicas y mejora la función motora en modelos experimentales de la enfermedad (Wang *et al.*, 2021). La modulación de la autofagia por medio de grelina ha generado evidencia que sustenta mejoría de la función mitocondrial, reducción del estrés oxidativo y un efecto antiapoptótico sobre las neuronas dopaminérgicas Reich y Hölscher, 2020), lo que permite proponer su potencial uso en el tratamiento de la EP (Wang *et al.*, 2020). Por otra parte, el estudio realizado por He y colaboradores (2020), demostró que la grelina mejora la función lisosomal y regula el flujo autofágico en modelos de neurotoxicidad inducida por 6-hidroxidopamina (6-OHDA), además de una reducción del daño neuroquímico y mejora de las funciones motoras en el modelo experimental. Así como una modulación dopaminérgica positiva en el cuerpo estriado, fortaleciendo el efecto neuroprotector de la grelina en la EP (Rees *et al.*, 2023). En este sentido la administración subcutánea de dosis bajas de grelina en modelos de ratones con EP ayudó a recuperar los niveles plasmáticos de grelina, evitó la pérdida de peso corporal y disminuyó la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, lo que establece un fuerte componente metabólico entre la hormona con las neuronas dopaminérgicas (Liu *et al.*, 2021). Los estudios han demostrado que la grelina regula positivamente

mecanismos intracelulares críticos para la supervivencia neuronal, y que puede revertir o atenuar los efectos patológicos observados en modelos experimentales de EP, que incluyen la reducción del estrés oxidativo así como la inducción de la autofagia para la eliminación de proteínas y organelos dañados (Rees *et al.*, 2023; Jhuo *et al.*, 2022). Estudios adicionales sugieren que la grelina puede inhibir la activación del inflammasoma NLRP3 al inducir un aumento en la autofagia, lo que podría contribuir a su efecto neuroprotector (Liu *et al.*, 2022). Aunque la mayoría de las evidencias se obtienen de estudios preclínicos, se han propuesto mecanismos por los cuales la grelina podría ofrecer beneficios terapéuticos en pacientes con la EP (Morgan *et al.*, 2018). La forma acilada de la grelina se ha propuesto como una terapia multiobjetivo para la EP debido a su capacidad para abordar múltiples aspectos de la patología (Reich y Hölscher, 2020). Las evidencias científicas recientes fortalecen el papel de la grelina como una molécula neuroprotectora con efectos importantes en modelos animales de EP. La grelina no solo previene la muerte neuronal, sino que también promueve procesos como la mitofagia y la biogénesis mitocondrial por la activación de vías celulares clave. Lo que la posiciona como una estrategia prometedora para impedir la acumulación de proteínas tóxicas. Sin embargo, su potencial terapéutico debe ser explorado en futuros estudios clínicos para confirmar su eficacia y seguridad en pacientes.

Grelina y análogos de la grelina, sus beneficios para el sistema nervioso central: ¿agentes prometedores para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas?

La grelina y los análogos de la grelina (naturales o sintéticos) han emergido como agentes prometedores para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la EA y EP, debido a sus propiedades neuroprotectoras observadas en estudios preclínicos (Jeon *et al.*, 2019; Reich y Hölscher, 2020; Wang *et al.*, 2025). Estos beneficios terapéuticos atribuidos a la grelina se deben principalmente a la modulación de la señalización producida al activar a su receptor GHSR-1a. Sin embargo, un hecho relevante que amplió la relación entre la grelina y la EA fue el hallazgo de que mutaciones puntuales en el gen de la grelina se asocian con un aumento en la propensión a desarrollar la enfermedad (Shibata *et al.*, 2011), lo que sugiere la posibilidad de que la deficiencia del sistema de grelina pueda ser un factor relacionado con la neurodegeneración.

En modelos animales de EA se ha mostrado que tanto la AG como desacilada, junto con sus análogos (naturales o sintéticos) presentan efectos benéficos, tal es el caso del estudio con el triple ratón transgénico (3xTg-AD) que en

combinación con la patología del A β y la proteína de unión a los microtúbulos tau, dos características representativas de la EA, han revelado que el análogo de la grelina Dpr3 puede reducir los depósitos intraneuronales de las placas amiloides en las regiones del hipocampo y la amígdala de estos ratones. Asimismo, Dpr3 reduce la neuroinflamación, ya que disminuye la activación de la microglía -células gliales que se activan durante la inflamación en el hipocampo, amígdala y corteza (Mengr *et al.*, 2025).

De igual manera otro estudio muestra el efecto neuroprotector de la propia grelina, al disminuir la pérdida neuronal en la región del hipocampo, cuando se induce el deterioro por el oligómero de A β , mejorando además la memoria en ratones (Moon *et al.*, 2011). También, se ha demostrado en el modelo de ratón transgénico 5XFAD (cinco mutaciones familiares de la EA) que la administración periférica de la grelina mejora el proceso de neurogénesis en hipocampo, (Moon *et al.*, 2014). Asimismo, en este mismo modelo se ha encontrado que el análogo de la grelina MK-0677 inhibe la neuroinflamación y neurodegeneración (Jeong *et al.*, 2018).

Un efecto destacado de la grelina en esta enfermedad es la capacidad de mejorar la función mitocondrial y reducir el estrés oxidativo como se demuestra en el estudio de Sarlaki *et al.*, 2022, donde se observó un aumento tanto de la actividad de catalasa en hipocampo como de la capacidad antioxidante.

A pesar de estos resultados es importante considerar que existen pocos estudios a nivel clínico sobre los efectos de la grelina o sus análogos (Kunath *et al.*, 2016; Sevigny *et al.*, 2008). Uno de estos trabajos mostró que el análogo MK-0677 (ibutamoren) administrado en pacientes con EA durante un periodo de 12 meses no mejoró la función cognitiva (Sevigny *et al.*, 2008).

En modelos animales de EP, la grelina y análogos han mostrado diferentes efectos benéficos. En varios estudios se ha demostrado el efecto protector de la propia grelina o la AG al disminuir la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y aumentar los niveles de dopamina en el cuerpo estriado (Jiao *et al.*, 2021; Rees *et al.*, 2023).

De igual manera se han observado efectos protectores de la grelina y la AG en la neuroinflamación, al disminuir la proliferación microglial y las citocinas proinflamatorias (Russo *et al.*, 2022), mientras que sus efectos sobre el estrés oxidativo se basan en el aumento de los niveles de SOD1, la disminución de la producción de ROS o la protección al daño mitocondrial (Morgan *et al.*, 2018).

Estas evidencias muestran resultados pre-clínicos prometedores, sin embargo, la traslación a tratamientos efectivos en humanos aún enfrenta grandes desafíos.

Como es el caso de la carencia de resultados benéficos en los pocos ensayos clínicos publicados. Por lo tanto, será necesario realizar más estudios a nivel clínico para valorar la eficacia y seguridad de los análogos de la grelina en humanos. De igual manera será necesario estudiar más a fondo las dosis óptimas, las mejores vías de administración y posibles efectos secundarios a largo plazo en pacientes con enfermedades neurodegenerativas o incluso observar el efecto combinado de los diferentes tipos de grelina y sus análogos para potenciar sus efectos benéficos.

Conclusión

La evidencia actual posiciona a la grelina como una molécula multifuncional con un papel central en la regulación de procesos fisiológicos y patológicos en el sistema nervioso central. Su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, activar vías intracelulares como AMPK/mTOR y el sistema ubiquitina-proteasoma, así como promover la autofagia y reducir la neuroinflamación y el estrés oxidativo, la convierten en una candidata prometedora en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la EA y la EP. La grelina y sus análogos han demostrado efectos neuroprotectores consistentes en modelos animales. La comprensión detallada del sistema grelina y su interacción con mecanismos celulares como la autofagia abrirá nuevas perspectivas terapéuticas, que podrían cambiar el paradigma actual en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

Literatura citada

- Akalu, Y., Molla, M. D., Dessie, G. y Ayelign, B. (2020). Physiological effect of ghrelin on body systems. *International journal of endocrinology*, 2020(1), 1385138. <https://doi.org/10.1155/2020/1385138>
- Bai, J., Wang, Y., Li, Y., Liu, Y. y Wang, S. (2024). Protective effect of ghrelin in oxidative stress-induced age-related macular degeneration in vitro and in vivo. *Molecular Medicine*, 30(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00920-w>
- Buckinx, A., De Bundel, D., Kooijman, R., & Smolders, I. (2021). Targeting the ghrelin receptor as a novel therapeutic option for epilepsy. *Biomedicine*, 10(1), 53. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10010053>
- Cecarini, V., Bonfili, L., Cuccioloni, M., Keller, J. N., Bruce-Keller, A. J. y Eleuteri, A. M. (2016). Effects of Ghrelin on the Proteolytic Pathways of Alzheimer's Disease Neuronal Cells. *Molecular Neurobiology*, 53(5), 3168-3178. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9227-x>
- Cowan, E., Burch, K. J., Green, B. D. y Grieve, D. J. (2016). Obestatin as a key regulator of metabolism and cardiovascular function with emerging therapeutic potential for diabetes. *British Journal of Pharmacology*, 173(14), 2165-2181. <https://doi.org/10.1111/bph.13502>
- Davies, J. S. (2022). Ghrelin mediated hippocampal neurogenesis. *Vitamins and Hormones*, 118, 337-367. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2021.12.003>
- Davis, E. A., Wald, H. S., Suarez, A. N., Zubcevic, J., Liu, C. M., Cortella, A. M., ... y Kanoski, S. E. (2020). Ghrelin signaling affects feeding behavior, metabolism, and memory through the vagus nerve. *Current Biology*, 30(22), 4510-4518. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.08.069>
- Davis, T. R., Pierce, M. R., Novak, S. X., & Houghland, J. L. (2021). Ghrelin octanoylation by ghrelin O-acyltransferase: Protein acylation impacting metabolic and neuroendocrine signalling. *Open Biology*, 11(7), 210080. <https://doi.org/10.1098/rsob.210080>
- Elhassan, Y. H. (2023). Anti-inflammatory, anti-apoptotic, and antioxidant effects of obestatin on the colonic mucosa following acetic acid-induced colitis. *Folia Morphologica*, 82(3), 641-655. <https://doi.org/10.5603/FM.a2022.0071>
- Festa, B. P., Siddiqi, F. H., Jimenez-Sanchez, M., Won, H., Rob, M., Djajdikerta, A., Stamatakou, E. y Rubinsztein, D. C. (2023). Microglial-to-neuronal CCR5 signaling regulates autophagy in neurodegeneration. *Neuron*, 111(13), 2021-2037.e12. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.04.006>
- Ferré, G., Louet, M., Saurel, O., Delort, B., Czaplicki, G., MKadmi, C., Damian, M., Renault, P., Cantel, S., Gavar, L., Demange, P., Marie, J., Fehrentz, J.-A., Floquet, N., Milon, A. y Banères, J.-L. (2019). Structure and dynamics of G protein-coupled receptor-bound ghrelin reveal the critical role of the octanoyl chain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(35), 17525-17530. <https://doi.org/10.1073/pnas.1905105116>
- Gahete, M. D., Rincón-Fernández, D., Villa-Osaba, A., Hormaechea-Agulla, D., Ibáñez-Costa, A., Martínez-Fuentes, A. J., Gracia-Navarro, F., Castaño, J. P. y Luque, R. M. (2014). Ghrelin gene products, receptors, and GOAT enzyme: Biological and pathophysiological insight. *Journal of Endocrinology*, 220(1), R1-R24. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0391>
- Guo, Y. y Zhang, L. (2023). Ghrelin inhibits NLRP3 inflammasome activation by upregulating autophagy to improve Alzheimer's disease. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*, 59(9), 665-673. <https://doi.org/10.1007/s11626-023-00818-7>
- Guo, Y., Zhao, J., Liu, X., Lu, P., Liang, F., Wang, X., Wu J. y Hai, Y. (2025). Ghrelin Induces Ferroptosis Resistance and M2 Polarization of Microglia to Alleviate Neuroinflammation and Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 20(1), 1-22. <https://doi.org/10.1007/s11481-024-10165-3>
- Gupta, S. y Mitra, A. (2021). Heal the heart through gut (hormone) ghrelin: a potential player to combat heart failure. *Heart Failure Reviews*, 26, 417-435. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10032-2>
- He, Q., Wang, L., Wang, F. y Zhang, H. (2020). Acylated Ghrelin is Protective Against 6-OHDA-induced Neurotoxicity by Regulating Autophagic Flux. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 586302. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.586302>
- Heppner, K. M., Chaudhary, N., Müller, T. D., Kirchner, H., Habegger, K. M., Ottaway, N., Smiley, D. L., Dimarchi, R., Hofmann, S. M., Woods, S. C., Sivertsen, B., Holst, B., Pfluger, P. T., Perez-Tilve, D. y Tschöp, M. H. (2012). Acylation type determines ghrelin's effects on energy homeostasis in rodents. *Endocrinology*, 153(10), 4687-4695. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1194>
- Ibrahim, M., Khalife, L., Abdel-Latif, R. y Faour, W. H. (2023). Ghrelin hormone: A new molecular modulator between obesity and glomerular damage. *Molecular Biology Reports*, 50(11), 10525-10533. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08866-8>
- Jeon, S. G., Hong, S. B., Nam, Y., Tae, J., Yoo, A., Song, E. J., Kim, K. I., Lee, D., Park, J., Lee, S. M., Kim, J. I. y Moon, M. (2019). Ghrelin in Alzheimer's disease: Pathologic roles and therapeutic implications. *Ageing research reviews*, 55, 100945. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100945>

- Jeong, Y. O., Shin, S. J., Park, J. Y., Ku, B. K., Song, J. S., Kim, J. J., Jeon, S. G., Lee, S. M. y Moon, M. (2018). MK-0677, a Ghrelin Agonist, Alleviates Amyloid Beta-Related Pathology in 5XFAD Mice, an Animal Model of Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1800. <https://doi.org/10.3390/ijms19061800>
- Jiao, L., Du, X., Jia, F., Li, Y., Zhu, D., Tang, T., Jiao, Q. y Jiang, H. (2021). Early low-dose ghrelin intervention via miniosmotic pumps could protect against the progressive dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease mice. *Neurobiology of aging*, 101, 70-78. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.01.011>
- Jhuo, C.F., Hsieh, S.K., Chen, C.J., Chen, W.Y. y Tzen, J.T.C. (2022). Teaghrelin protected dopaminergic neurons in MPTP-induced Parkinson's disease animal model by promoting PINK1/Parkin-mediated mitophagy and AMPK/SIRT1/PGC1- α -mediated mitochondrial biogenesis. *Neuropeptides*, 87, 102134. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2021.102134>
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H. y Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762), 656-660. <https://doi.org/10.1038/45230>
- Kunath, N., Müller, N. C. J., Tonon, M., Konrad, B. N., Pawlowski, M., Kopczak, A., Elbau, I., Uhr, M., Kühn, S., Repantis, D., Ohla, K., Müller, T. D., Fernández, G., Tschöp, M., Czisch, M., Steiger, A. y Dresler, M. (2016). Ghrelin modulates encoding-related brain function without enhancing memory formation in humans. *NeuroImage*, 142, 465-473. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.016>
- Li, N., Li, N., Xu, F., Yu, M., Qiao, Z. y Zhou, Y. (2021). Selectively increasing GHS-R1a expression in dCA1 excitatory/inhibitory neurons have opposite effects on memory encoding. *Molecular Brain*, 14, 1-4. <https://doi.org/10.1186/s13041-021-00866-8>
- Li, N., Xiao, K., Mi, X., Li, N., Guo, L., Wang, X., Sun, Y., Dong-Li, G. y Zhou, Y. (2022). Ghrelin signaling in dCA1 suppresses neuronal excitability and impairs memory acquisition via PI3K/Akt/GSK-3 β cascades. *Neuropharmacology*, 203, 108871. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108871>
- Liu, Y., Wang, W., Song, N., Jiao, L., Jia, F., Du, X. y Jiang, H. (2021). Early low-dose ghrelin intervention via miniosmotic pumps could protect against the progressive dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease mice. *Brain Research*, 1757, 147308. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147308>
- Liu, Y., Wang, W., Song, N., Jiao, L., Jia, F., Du, X., Chen, X., Yan, C., Jiao, J., Jiao, Q. y Jian, H. (2022). Ghrelin Bridges DMV Neuropathology and GI Dysfunction in the Early Stages of Parkinson's Disease. *Advanced Science*, 9(30), e2203020. <https://doi.org/10.1002/advs.202203020>
- Mengr, A., Šmotková, Z., Pačesová, A., Železná, B., Kuneš, J. y Maletínská, L. (2025). Reduction of Neuroinflammation as a Common Mechanism of Action of Anorexigenic and Orexigenic Peptide Analogues in the Triple Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 20(1), 18. <https://doi.org/10.1007/s11481-025-10174-w>
- Mizushima, N. y Levine, B. (2020). Autophagy in Human Diseases. *New England Journal of Medicine*, 383 (16), 1564-1576. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2022774>
- Moon, M., Choi, J. G., Nam, D. W., Hong, H. S., Choi, Y. J., Oh, M. S. y Mook-Jung, I. (2011). Ghrelin ameliorates cognitive dysfunction and neurodegeneration in intrahippocampal amyloid- β 1-42 oligomer-injected mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 23(1), 147-159. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101263>
- Moon, M., Cha, M. Y. y Mook-Jung, I. (2014). Impaired hippocampal neurogenesis and its enhancement with ghrelin in 5XFAD mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 41(1), 233-241. <https://doi.org/10.3233/JAD-132417>
- Morgan, A. H., Rees, D. J., Andrews, Z. B. y Davies, J. S. (2018). Ghrelin mediated neuroprotection - A possible therapy for Parkinson's disease?. *Neuropharmacology*, 136(Pt B), 317-326. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.027>
- Moujalled, D., Strasser, A. y Liddell, J. R. (2021). Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases. *Cell death and differentiation*, 28(7), 2029-2044. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00814-y>
- Nutma, S., Beishuizen, A., Van Den Bergh, W. M., Foudraïne, N. A., Le Feber, J., Filius, P. M. G., Cornet, A. D., Van Der Palen, J., Van Putten, M. J. A. M. y Hofmeijer, J. (2024). Ghrelin for Neuroprotection in Post-Cardiac Arrest Coma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 81(6), 603-610. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.1088>
- Platz, K. R., Rudisel, E. J., Paluch, K. V., Laurin, T. R. y Dittenhafer-Reed, K. E. (2023). Assessing the Role of Post-Translational Modifications of Mitochondrial RNA Polymerase. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16050. <https://doi.org/10.3390/ijms242216050>

- Rees, D., Beynon, A. L., Lelos, M. J., Smith, G. A., Roberts, L. D., Phelps, L., Dunnett, S. B., Morgan, A. H., Brown, R. M., Wells, T. y Davies, J. S. (2023). Acyl-Ghrelin Attenuates Neurochemical and Motor Deficits in the 6-OHDA Model of Parkinson's Disease. *Cellular and molecular neurobiology*, 43(5), 2377-2384. <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01282-9>
- Reich, N. y Hölscher, C. (2020). Acylated ghrelin as a multi-targeted therapy for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 614828. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.614828>
- Russo, C., Valle, M. S., Russo, A. y Malaguarnera, L. (2022). The Interplay between Ghrelin and Microglia in Neuroinflammation: Implications for Obesity and Neurodegenerative Diseases. *International journal of molecular sciences*, 23(21), 13432. <https://doi.org/10.3390/ijms232113432>
- Sarlaki, F., Shahsavari, Z., Goshadrou, F., Naseri, F., Keimasi, M. y Sirati-Sabet, M. (2022). The effect of ghrelin on antioxidant status in the rat's model of Alzheimer's disease induced by amyloid-beta. *BioMedicine*, 12(4), 44. <https://doi.org/10.37796/2211-8039.1341>
- Segers, A., Desmet, L., Sun, S., Verbeke, K., Tack, J. y Depoortere, I. (2020). Night-time feeding of Bmal1-/- mice restores SCFA rhythms and their effect on ghrelin. *Journal of Endocrinology*, 245(1), 155-164. <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0011>
- Seim, I., Jeffery, P. L., Thomas, P. B., Walpole, C. M., Maugham, M., O'Keeffe, A. J., Whiteside, E. J., Herington, A. C. y Chopin, L. K. (2016). Multi-species sequence comparison reveals conservation of ghrelin gene-derived splice variants encoding a truncated ghrelin peptide. *Endocrine*, 52(3), 609-617. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0848-7>
- Sevigny, J. J., Ryan, J. M., van Dyck, C. H., Peng, Y., Lines, C. R., Nessly, M. L. y MK-677 Protocol 30 Study Group (2008). Growth hormone secretagogue MK-677: no clinical effect on AD progression in a randomized trial. *Neurology*, 71(21), 1702-1708. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335163.88054.e7>
- Shen, Y., Zhang, Y., Du, J., Jiang, B., Shan, T., Li, H., Bao, H. y Si, Y. (2021). CXCR5 down-regulation alleviates cognitive dysfunction in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy: potential role of microglial autophagy and the p38MAPK/NF-κB/STAT3 signaling pathway. *Journal of neuroinflammation*, 18(1), 246. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02300-1>
- Shibata, N., Ohnuma, T., Kuerban, B., Komatsu, M. y Arai, H. (2011). Genetic association between ghrelin polymorphisms and Alzheimer's disease in a Japanese population. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 32(3), 178-181. <https://doi.org/10.1159/000333075>
- Shiimura, Y., Horita, S., Hamamoto, A., Asada, H., Hirata, K., Tanaka, M., Mori, K., Uemura, T., Kobayashi, T., Iwata S. y Kojima, M. (2020). Structure of an antagonist-bound ghrelin receptor reveals possible ghrelin recognition mode. *Nature Communications*, 11(1), 4160. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17554-1>
- Shiimura, Y., Kojima, M. y Sato, T. (2025). How the ghrelin receptor recognizes the acyl-modified orexigenic hormone. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 18, 1549366. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2025.1549366>
- Skoracka, K., Hryhorowicz, S., Schulz, P., Zawada, A., Ratajczak-Pawłowska, A. E., Rychter, A. M., Słomski, R., Dobrowolska, A. y Kreła-Kaźmierczak, I. (2025). The role of leptin and ghrelin in the regulation of appetite in obesity. *Peptides*, 186, 171367. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2025.171367>
- Tian, J., Du, E., Jia, K., Wang, T., Guo, L., Zigman, J. M. y Du, H. (2023a). Elevated Ghrelin Promotes Hippocampal Ghrelin Receptor Defects in Humanized Amyloid-β Knockin Mice During Aging. *Journal of Alzheimer's Disease*, 96(4), 1579-1592. <https://doi.org/10.3233/JAD-231002>
- Tian, J., Wang, T. y Du, H. (2023b). Ghrelin system in Alzheimer's disease. *Current opinion in neurobiology*, 78, 102655. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2022.102655>
- Thomas, A. S., Sassi, M., Angelini, R., Morgan, A. H. y Davies, J. S. (2022). Acylation, a conductor of ghrelin function in brain health and disease. *Frontiers in Physiology*, 13, 831641. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.831641>
- Veiga, L., Brito, M., Silva, C. y Silva-Nunes, J. (2020). Glucose homeostasis in obese women is not associated to unacylated ghrelin plasma levels. *Biomarker Insights*, 15, 1177271920928923. <https://doi.org/10.1177/1177271920928923>
- Wan, S., Zhang, G., Liu, R., Abbas, M. N. y Cui, H. (2023). Pyroptosis, ferroptosis, and autophagy cross-talk in glioblastoma opens up new avenues for glioblastoma treatment. *Cell communication and signaling: CCS*, 21(1), 115. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01108-1>
- Wang, H., Dou, S., Zhu, J. y Cheng, B. (2020). Ghrelin mitigates MPP+-induced cytotoxicity: Involvement of ERK1/2-mediated Nrf2/HO-1 and endoplasmic reticulum stress PERK signaling pathway. *Neuropeptides*, 83, 102075. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2020.102075>
- Wang, H., Dou, S., Zhu, J. y Cheng, B. (2021). Ghrelin protects against rotenone-induced cytotoxicity: Involvement of mitophagy and the AMPK/SIRT1/PGC1α pathway. *Neuropeptides*, 85, 102133. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2020.102133>

- Wang, C. H., Tseng, C. Y., Hsu, W. L. y Tzen, J. T. C. (2025). Nuezhenide of the fruits of Nuzhenzi (*Ligustrum lucidum* Ait.) is a functional analog of ghrelin. *Journal of ethnopharmacology*, 339, 119108. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.119108>
- Wu, J., Han, Y., Xu, H., Sun, H., Wang, R., Ren, H. y Wang, G. (2023). Deficient chaperone-mediated autophagy facilitates LPS-induced microglial activation via regulation of the p300/NF-κB/NLRP3 pathway. *Science advances*, 9(40), eadi8343. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adi8343>
- Xu, X., Sun, Y., Cen, X., Shan, B., Zhao, Q., Xie, T., Wang, Z., Hou, T., Xue, Y., Zhang, M., Peng, D., Sun, Q., Yi, C., Najafov, A. y Xia, H. (2021). Metformin activates chaperone-mediated autophagy and improves disease pathologies in an Alzheimer disease mouse model. *Protein & cell*, 12(10), 769-787. <https://doi.org/10.1007/s13238-021-00858-3>
- Yin, T. C., Bauchle, C. J., Rouault, A. A. J., Stephens, S. B. y Sebag, J. A. (2020). The insulinostatic effect of ghrelin requires MRAP2 expression in δ cells. *iScience*, 23(6), 101216. [https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101216​:contentReference\[oaicite:3\]{index=3}](https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101216​:contentReference[oaicite:3]{index=3})
- Yuan, M.-J., Li, W. y Zhong, P. (2021). Research progress of ghrelin on cardiovascular disease. *Bioscience Reports*, 41(1), BSR20203387. <https://doi.org/10.1042/BSR20203387>
- Yuan, M. J. y Wang, T. (2020). The new mechanism of Ghrelin/GHSR-1a on autophagy regulation. *Peptides*, 126, 170264. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170264>
- Zhang, X., Zeng, Z., Liu, Y. y Liu, D. (2023). Emerging relevance of ghrelin in programmed cell death and its application in diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24), 17254. <https://doi.org/10.3390/ijms242417254>
- Zhang, X., Tang, B. y Guo, J. (2023b). Parkinson's disease and gut microbiota: from clinical to mechanistic and therapeutic studies. *Translational Neurodegeneration*, 12(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00392-8>
- Zhang, M., Yang, L., Jia, J., Xu, F., Gao, S., Han, F., Deng, M., Wang, J., Li, V., Yu, M., Sun, Y., Yuan, H., Zhou, Y. y Li, N. (2024). Increased GHS-R1a expression in the hippocampus impairs memory encoding and contributes to AD-associated memory deficits. *Communications Biology*, 7(1), 1334. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06914-y>