

ARTUR DEMBIŃSKI, ZYGMUNT WARZECHA

*Zakład Fizjologii Klinicznej, Katedra Fizjologii
Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński
Grzegórzecka 16, 31-531 Kraków
E-mail: mpdembin@cyf-kr.edu.pl
mpwarzec@cyf-kr.edu.pl*

GRELINA – HORMON ŻARŁOCZNOŚCI?

WSTĘP

Przyjmowanie pokarmu i bilans energetyczny organizmu znajdują się pod kontrolą układu nerwowego i hormonalnego. Główną rolę w tej regulacji odgrywa podwzgórze. Według klasycznej już koncepcji, w części bocznej podwzgórza znajduje się ośrodek głodu (SUZUKI i współaut. 2010). Jego pobudzenie wyzwala mechanizmy poszukiwania i przyjmowania pokarmu. Natomiast w części środkowej podwzgórza (jądro brzuszno-przysłankowe) znajduje się ośrodek sytości, którego aktywacja hamuje przyjmowanie pokarmu.

Prawidłowa aktywność tych ośrodków umożliwia utrzymanie zrównoważonego bilansu energetycznego. Badania eksperymentalne wykazały, że zaburzenie czynności ośrodka głodu w postaci nadmiernej jego aktywności prowadzi do otyłości, natomiast uszkodzenie ośrodka głodu powoduje wystąpienie jadłowstrętu. W przypadku ośrodka sytości, jego nadmierna aktywność prowadzi do utraty łaknienia, podczas gdy uszkodzenie tego ośrodka powoduje nadmierne przyjmowanie pokarmu.

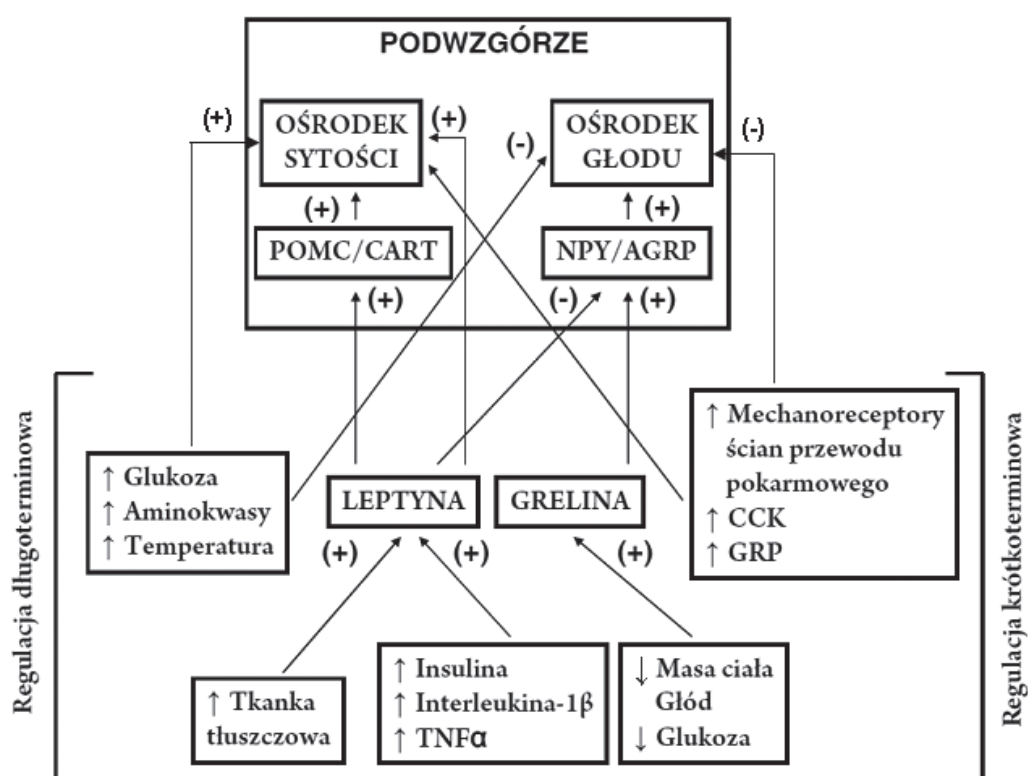
Na poziomie podwzgórza aktywność ośrodków głodu i sytości jest regulowana przede wszystkim przez neuromediatory uwalniane przez neurony jądra łukowatego. Ośrodek głodu jest pobudzany w wyniku aktywności neuronów uwalniających na swych zakończeniach neuropeptyd Y (NPY) i białko aguti-zależne (ang. aguti-related peptide, AgRP). Natomiast hamowanie ośrodka głodu i pobudzenie ośrodka sytości jest związane

z aktywnością neuronów uwalniających na swych zakończeniach proopiomelanokortynę (ang. proopiomelanocortin, POMC) i peptyd CART (ang. cocaine and amphetamine regulated transcript).

Aktywność podwzgórzowych ośrodków związanych z przyjmowaniem pokarmu podlega modyfikacji poprzez impulsacje docierające z wyższych ośrodków mózgowych (głównie układu limbicznego i kory mózgowej), jak też sygnały z tkanek obwodowych organizmu na drodze dośrodkowych nerwów czuciowych oraz czynników humoralnych i hormonalnych (DEMBIŃSKI i WARZECHA 2009). Regulację przyjmowania pokarmu dzieli się na regulację długoterminową i krótkoterminową (Ryc. 1).

Regulacja długoterminowa związana jest z utrzymaniem równowagi energetycznej ustroju. Opiera się ona na mechanizmach związanych z równowagą gospodarki węglowodanowej, aminokwasowej i lipidowej. W ramach tej regulacji do pobudzenia ośrodka sytości, a zahamowania ośrodka głodu dochodzi pod wpływem wzrostu poziomu glukozy i aminokwasów we krwi, jak też pod wpływem leptyny, hormonu produkowanego przez tkankę tłuszczową. Produkcja leptyny jest wprost proporcjonalnie zależna od ilości tkanki tłuszczowej. Z drugiej strony, spadek stężenia glukozy, aminokwasów, jak też leptyny we krwi prowadzi do pobudzenia ośrodka głodu i zahamowania ośrodka sytości.

Regulacja krótkoterminowa przyjmowania pokarmu, zwana też obwodową, związana



Ryc. 1. Rola podwzgórza i mechanizmów obwodowych w regulacji przyjmowania pokarmu.

NPY/AgRP – peptyderygiczne neurony jądra łukowego uwalniające na neuropeptyd Y i białko aguti-zależne; POMC/CART – peptyderygiczne neurony jądra łukowego uwalniające proopiomelanokortynę i peptyd CART (ang. cocaine and amphetamine regulated transcript).

na jest z obecnością treści pokarmowej w przewodzie pokarmowym. Obecność ta powoduje rozciąganie ścian przewodu pokarmowego i pobudzenie mechanoreceptorów, co na drodze nerwów błędnych prowadzi do zahamowania ośrodka głodu i pobudzenia ośrodka sytości. Obecność pokarmu w świetle przewodu pokarmowego prowadzi też do pobudzenia hormonalnie czynnych komórek serii APUD (ang. amine precursor uptake and decarboxylation). Hormony uwalniane pod wpływem pokarmu przez komórki APUD regulują czynności przewodu pokarmowego, jak też hamują przyjmowanie po-

karmu. Efekt ten jest wynikiem czynności takich hormonów jak cholecystokinina (CCK), peptyd uwalniający gastrynę (ang. gastrin releasing peptide, GRP), peptyd YY (PYY) oraz glukagonopodobny peptyd-1 (ang. glukagon-like peptide-1, GLP-1) (DEMBIŃSKI i WARZECHA 2009).

Badania ostatniej dekady wykazały, że komórki hormonalnie czynne przewodu pokarmowego, oprócz hormonów hamujących przyjmowanie pokarmu, produkują również hormon wykazujący działanie oreksogeniczne, czyli zwiększający przyjmowanie pokarmu. Hormonem tym jest grelina.

HISTORIA ODKRYCIA GRELINY

Sekwencja zdarzeń związanych z odkryciem greliny przebiegała nietypowo. W przypadku wcześniej odkrytych hormonów, najpierw dochodziło do wykrycia hormonu i określenia jego działania biologicznego. Potem odkrywano receptory, poprzez które ten hormon działa oraz ustalano strukturę

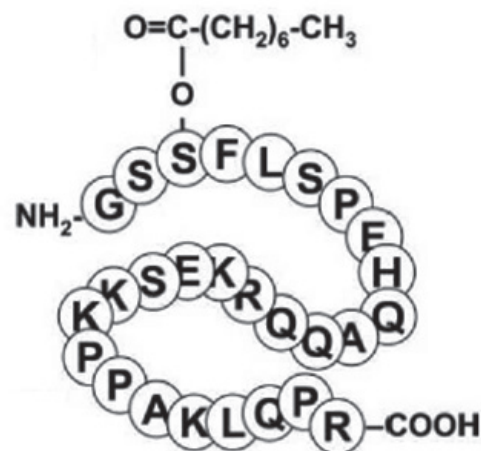
hormonu. Następnie dochodziło do tworzenia syntetycznych agonistów i antagonistów dla tych receptorów i ostatecznie określano strukturę receptorów, poprzez które hormon działa na komórki docelowe. W przypadku greliny, jej historia zaczęła się na przełomie lat 70. i 80. ubiegłego stulecia od zsynte-

tyzowania substancji najpierw o budowie peptydowej, a później również niepeptydowej, które pobudzały wydzielanie hormonu wzrostu z przedniego płata przysadki (VAN DER LELY i współaut. 2004). Substancje te nazwano czynnikami pobudzającymi wydzielanie hormonu wzrostu (ang. growth hormone secretagogues, GHS). Wcześniej odkryto, że wydzielanie hormonu wzrostu przez przedni płat przysadki jest pobudzane przez produkowany przez podwzgórze, hormon uwalniający hormon wzrostu (ang. growth hormone releasing hormon, GHRH). Okazało się, że GHS pobudzają wydzielanie hormonu wzrostu przez komórki przysadki, działając na swój własny, swoisty dla nich receptor GHS-R (ang. growth hormone secretagogue-receptor), różny od receptora, poprzez który działa GHRH (PONG i współaut. 1996). Następnie w 1996 r. receptor GHS-R został sklonowany (HOWARD i współaut. 1996) i dopiero w 1999 r. KOJIMA i współaut. odkryli endogenny peptyd działający na receptory GHS-R. Peptyd ten ze względu na zdolność do uwalniania hormonu wzrostu nazwano greliną („ghre” jest proto-indoeuropejskim rdzeniem wyrazu „wzrost”; przyrostek „relin” odpowiada znaczeniowo wyrazowi „uwalniać”) (KOJIMA i współaut. 1999). Grelina została pierwotnie wyizolowana w błonie śluzowej żołądka, gdzie jest produkowana przez komórki X/A, należące do komórek serii APUD (DATE i współaut. 2000). Żołądek jest też głównym (KOJIMA i współaut. 1999), ale nie jedynym źródłem endogennej greliny. Usunięcie żołądka powoduje obniżenie poziomu endogennej greliny o około 65% (ARIYASU i współaut. 2001).

Grelina występuje w kilku formach molekularnych. Główną jej formą jest 28-aminokwasowy peptyd, zawierający n-oktanylowy rodnik przyłączony do seryny w trzeciej pozycji (Ryc. 2). Obecność rodnika n-oktanylowego odpowiada za aktywność biologiczną greliny, natomiast grelina pozbawiona rodnika n-oktanylowego (acylowego) jest praktycznie nieaktywna biologicznie, poza wspólnym z formą acylowaną działaniem ochronnym na kardiomiocyty (BALDANZI i współaut. 2002), czy też zdolnością do pobudzenia odkładania tłuszczów w adipocytach (RODRÍGUEZ i współaut. 2009). Acylacja greliny odbywa się w trakcie obróbki potranslacyjnej przy udziale enzymu o-acyltransferazy (YANG i współaut. 2008). Oprócz formy 28-aminokwasowej występuje też acylowana grelina 27-aminokwasowa, różniącą się od

formy podstawowej brakiem glutaminy w pozycji 14. Ta forma greliny wykazuje pełną aktywność acylowanej greliny 28-aminokwasowej. Występują też w niewielkiej ilości formy acylowanej greliny, w których rodnik oktanylowy jest zastąpiony przez rodniki o dłuższej cząsteczce (VAN DER LELY i współaut. 2004). Grelina, posiadająca rodnik acylowy, wykazuje efekty biologiczne działając na receptory GHS-R typu 1a. Receptor GHS-R1a zbudowany jest z 366 aminokwasów, posiada siedem domen transbłonowych, a jego masa cząsteczkowa wynosi 41 kDa (VAN DER LELY i współaut. 2004). Oprócz receptorów GHS-R typ 1a, występują też receptory GHS-R typu 1b. Receptory GHS-R1b, w przeciwieństwie do receptorów GHS-R1a, nie posiadają szóstej i siódmej domeny transbłonowej, co czyni je nieaktywnymi biologicznie. Receptor GHS-R1a jest związany z białkiem G i transdukcja sygnału zachodzi za pomocą fosfolipazy C, aktywującej wewnątrzkomórkowy przekaźnik IP3 (trójfosfoinozytol), co następnie aktywuje kinazę C i uwalnia jony wapnia z magazynów wewnątrzkomórkowych (VAN DER LELY i współaut. 2004). Podejrzewa się, że działanie greliny pozbawionej rodnika acylowego zachodzi przy udziale receptora różnego od GHS-R1a (LEAR i współaut. 2010).

Grelina jest produkowana pierwotnie jako pre-pogrelina zawierająca 117 aminokwasów. Z pre-progreliny powstaje następnie aktywna acylowana forma greliny, jak i forma pozbawiona rodnika oktanylowego oraz kolejny hormon – obestatyna (KOJIMA i współaut. 1999, ZHANG i współaut. 2005).



Ryc. 2. Budowa molekularna podstawowej 28-aminokwasowej formy greliny posiadającej rodnik oktanylowy przyłączony do trzeciego aminokwasu, seryny.

Gen dla ludzkiej greliny zlokalizowano na chromosomie: 3q26.2 (VAN DER LELY i współaut. 2004). Okres biologicznego półtrwania aktywnej, acylowanej greliny wynosi około 11 min; dla greliny pozbawionej rodnika acylowego okres ten przedłuża się do około 29 min (AKAMIZU i współaut. 2004).

Oprócz żołądka, obecność greliny stwierdzono też w innych narządach, wśród których należy wymienić jelita, trzustkę, nerki, przysadkę mózgową i podwzgórze (KOJIMA i

współaut. 1999, DATE i współaut. 2000, GNANAPAVAN i współaut. 2002, PEETERS 2005).

Grelina, działając na receptory GHS-R1a, może wykazywać pewne efekty biologiczne na drodze parakrynnnej, ale uważa się, że większość jej efektów, jeżeli nie wszystkie, są związane z jej działaniem endokrynnym. Receptor GHS-R1a jest zlokalizowany głównie w przysadce i podwzgórze, ale w niewielkim stopniu występuje również w innych narządach (GNANAPAVAN i współaut. 2002, PEETERS 2005).

ROLA GRELINY W REGULACJI PRZYJMOWANIA POKARMU

Grelina zwiększa przyjmowanie pokarmu i odkładanie tłuszczu u dorosłych ludzi (WREN i współaut. 2001a) i zwierząt (WREN i współaut. 2001b). U zwierząt wzrost przyjmowania pokarmu jest obserwowany po podaniu greliny obwodowo, jak też po podaniu centralnym do komór mózgu (WREN i współaut. 2000). Efekt po podaniu dokomorowym jest silniejszy i zbliżony do tego, jaki obserwuje się po dokomorowym podaniu NPY, co wskazuje na centralny mechanizm działania greliny (WREN i współaut. 2000). Zwiększenie przyjmowania pokarmów przez szczury obserwowane jest po podaniu obwodowym niskich, mieszczących się w zakresie poziomów fizjologicznych, dawek greliny (WREN i współaut. 2001b). U ludzi dożylnie podanie greliny powoduje wystąpienie uczucia głodu i zwiększa kaloryczność przyjmowanych pokarmów o 20% (WREN i współaut. 2001a).

Z drugiej strony, badania na zwierzętach wykazały, że farmakologiczne blokowanie receptorów grelinowych GHS-R1a, jak i uwarunkowany genetycznie brak greliny lub receptorów GHS-R1a, zmniejsza przyjmowanie pokarmu i obniża masę ciała, jak też hamuje rozwój otyłości (CUMMINGS i OVERDUIN 2007).

Wpływ greliny na równowagę energetyczną ustroju związany jest nie tylko z jej działaniem pobudzającym przyjmowaniem pokarmu, ale również ze zmniejszeniem aktywności metabolicznej ustroju i zahamowaniem przemian katabolicznych lipidów (CUMMINGS i SHANNON 2003).

Należy jednocześnie zaznaczyć, że u młodych kurcząt (SAITO i współaut. 2002), jak i młodych zwierząt przed okresem dojrzewania płciowego (DEMBIŃSKI i współaut. 2005), podawanie greliny może hamować przyjmowanie pokarmu. Efekt ten jest prawdopodobnie związany z niedojrzałością podwzgórza.

Pobudzający wpływ greliny na apetyt jest wynikiem wpływu tego peptydu na podwzgórze, szczególnie na podwzgórzowe neurony uwalniające na swych zakończeniach neuropeptyd Y (NPY), białko aguti-zależne (AgRP) oraz oreksynę (TOSHINAI i współaut. 2003, PEETERS 2005). Jak przedstawiono wcześniej, neurony te odpowiadają za aktywację podwzgórzowego ośrodka głodu. Posiadają one receptory GHS-R1a i podanie ośrodkowe, jak i obwodowe greliny powoduje wzrost ekspresji mRNA kodującego NPY i AgRP w tych neuronach. Centralne podanie greliny powoduje też aktywację neuronów oreksynoergicznych (INUI i współaut. 2004). Udział powyższych neuronów w wywołanym greliną wzroście przyjmowania pokarmu, został dodatkowo potwierdzony przez obserwację, że blokowanie receptorów dla NPY, jak i immunoneutralizacja AgRP hamuje pobudzający apetyt efekt greliny. Stosowanie przeciwciał przeciwko oreksynie lub genetycznie uwarunkowany brak oreksyny również hamuje pobudzający wpływ greliny na przyjmowanie pokarmu (INUI i współaut. 2004).

Uwalnianie endogennej greliny zależy od równowagi energetycznej ustroju. Wykazano, że stężenie greliny w osoczu na czczo jest odwrotnie proporcjonalne do wskaźnika masy ciała (SHIYA i współaut. 2002). U osób otyłych jest niskie (TSCHÖP i współaut. 2001, SHIYA i współaut. 2002), podczas gdy w jadłowstręcie psychicznym wysokie (ARIYASU i współaut. 2001, SHIYA i współaut. 2002). Na stężenie greliny wpływa też przyjmowanie pokarmu, w głodzie jest wysokie, po przyjęciu pokarmu niskie (ARIYASU i współaut. 2001, SHIYA i współaut. 2002, TSCHÖP i współaut. 2001). Uważa się też, że grelina wpływa nie tylko na krótkotrwałą regulację przyjmowania pokarmu, ale

również odgrywa rolę w mechanizmach długoterminowych (CUMMINGS i SHANNON 2003).

Biorąc pod uwagę powyższe obserwacje nasuwa się pytanie, czy grelina jest odpowiedzialna za nadmierne przyjmowanie pokarmu i czy można nazwać ją hormonem żarłoczności? Obecny stan wiedzy nie pozwala na jednoznaczną odpowiedź. Opierając się na obserwacji, że stężenie greliny w osoczu jest odwrotnie proporcjonalnie do wskaźnika masy ciała i że w typowej otyłości stężenie greliny jest niskie (TSCHÖP i współaut. 2001, SHIYA i współaut. 2002), należałoby odpowiedzieć negatywnie na to pytanie. Za taką odpowiedzią przemawiają też obserwacje przeprowadzone u chorych z jadłowstrętem psychicznym (ang. anorexia nervosa) (ARIYASU i współaut. 2001). W chorobie tej dochodzi do znacznego spadku masy ciała, któremu towarzyszy dwukrotny wzrost poziomu endogennej greliny. Podwyższony poziom greliny nie jest jednak w stanie zapobiec rozwojowi tej choroby, ani pobudzić przyjmowania pokarmu. Z drugiej jednak strony nie wiemy, czy obserwowany w jadłowstręcie psychicznym podwyższony poziom greliny nie zapobiega dalszemu ograniczaniu przyjmowania pokarmu.

Dotychczasowe badania wskazują natomiast na udział greliny w patomechanizmie bulimii i zespołu Prader-Willi'ego. W bulimii, czyli żarłoczności psychicznej, dochodzi do okresowego, napadowego przyjmowania olbrzymich ilości pokarmów. U chorych na bu-

limię obserwowany jest podwyższony, w stosunku do osób zdrowych, poziom greliny w surowicy na czczo, jak też po posiłku (KOJIMA i współaut. 2005, BELLO i współaut. 2010).

Zespół Prader-Willi'ego jest uwarunkowany genetycznie i związany z zaburzeniem ekspresji licznych genów zlokalizowanych na 15 chromosomie. Zespół ten charakteryzuje się olbrzymią otyłością występującą już w okresie wczesnodziecięcym. W zespole tym obserwowany jest też niedobór hormonu wzrostu, hypogonadyzm i zaburzenia rozwoju fizycznego. W zespole Prader-Willi'ego, pomimo nadmiernego przyjmowania pokarmu, obserwowany jest podwyższony poziom greliny, który nie ulega obniżeniu (CUMMINGS i SHANNON 2003, INUI i współaut. 2004). Obserwacje te dowodzą, że typowo nadmierne przyjmowanie pokarmu nie jest związane z zaburzeniami wydzielania greliny, gdyż na zasadzie sprzężeń zwrotnych ujemnych dochodzi do kompensacyjnego spadku endogennej greliny. Natomiast w wybranych stanach chorobowych, takich jak bulimia, czy też zespół Prader-Willi'ego, gdzie obserwowane jest zaburzenie regulacji poziomu greliny, jej nadmierny poziom może odpowiadać za patomechanizm tych chorób.

Z drugiej strony, zależność pomiędzy przyjmowaniem pokarmu a poziomem greliny sugeruje, że zastosowanie syntetycznych antagonistów dla receptorów grelinowych może być w przyszłości skuteczną metodą leczenia otyłości.

INNE POZNANE EFEKTY DZIAŁANIA GRELINY

Jak przedstawiono wcześniej, grelina, działając na GHS-R w obrębie podwzgórza i przysadki, powoduje silnie i dawkozależnie pobudzenie wydzielania hormonu wzrostu z przedniej części przysadki (KOJIMA i współaut. 1999). Wzmaga też efekty GHRH na uwalnianie hormonu wzrostu (CUHNA i MAYO 2002). Poza wpływem na uwalnianie hormonu wzrostu, grelina pobudza też wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), kortykosteronu i prolaktyny (BROGLIO i współaut. 2003, PEETERS 2005).

Grelina jest produkowana przede wszystkim w przewodzie pokarmowym, ale przewód pokarmowy jest też jednym z narządów docelowych jej działania. Wpływ greliny na czynność zewnątrzwydzielniczą żołądka nie jest jasny. Część badań, przeprowadzona na szczurach będących w znieczuleniu ogólnym,

wykazała, że dożylne podawanie greliny (MASUDA i współaut. 2000), jak i grelina podawana do komór mózgu (DATE i współaut. 2001) pobudzają wydzielanie kwasu solnego przez żołądek. Z drugiej strony, badania przeprowadzone na szczurach z przewlekłymi przetokami żołądkowymi, jak i szczurach, u których podwiązywano odźwiernik, wskazywały, że grelina nie ma wpływu na czynność zewnątrzwydzielniczą żołądka (DORNONVILLE DE LA COUR i współaut. 2004). Do bardziej ustalonych efektów greliny na żołądek należy jej pobudzający wpływ na motorykę tego narządu (MASUDA i współaut. 2000).

Badania przeprowadzone na szczurach w okresie ich życia płodowego, jak i we wczesnym okresie życia pożałonowego wykazały, że komórki zawierające grelinę pojawiają się w żołądku od 18 dnia ciąży, a następnie ich

liczba wzrasta wraz z rozwojem zwierząt, aż do osiągnięcia dojrzałości (HAYASHIDA i współaut. 2002). Obserwacja ta, w połączeniu z informacjami, że grelina pobudza uwalnianie hormonu wzrostu (KOJIMA i współaut. 1999) i zwiększa przyjmowanie pokarmu (WREN i współaut. 2001a, b) sugeruje, że grelina może uczestniczyć w regulacji rozwoju przewodu pokarmowego. Ponadto, badania przeprowadzone u dzieci przed osiągnięciem dojrzałości płciowej wykazały, że w tej grupie wiekowej stężenie greliny w surowicy nie podlega obniżeniu po przyjęciu pokarmu (BELLONE i współaut. 2004). Wskazuje to, że regulacja poziomu greliny, jak i ewentualne efekty działania na narządy mogą być różne w różnych okresach życia.

Badania *in vivo* i *in vitro* wykazały, że grelina hamuje czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki (ZHANG i współaut. 2001). Natomiast wpływ greliny na czynność wewnątrzwydzielniczą trzustki budzi kontrowersje. Część badań sugeruje, że grelina hamuje wydzielanie insuliny w perfundowanych, izolowanych szczurzych trzustkach (EGIDO i współaut. 2002), u będących w narkozie myszy, jak i w izolowanych mysich wyspach trzustkowych (REIMER i współaut. 2003), a także w badaniach *in vivo* u ludzi (BROGLIO i współaut. 2001, 2003). Potwierdzeniem tych obserwacji jest praca wskazująca, że genetyczna blokada produkcji endogennej greliny prowadzi u myszy do zwiększenia uwalniania insuliny po pobudzeniu glukozą (DEZAKI i współaut. 2006). Z drugiej strony, istnieją też badania wskazujące, że grelina pobudza wydzielanie insuliny w izolowanych szczurzych wyspach trzustki (DATE i współaut. 2002), jak i u szczurów będących w znieczuleniu ogólnym (LEE i współaut. 2002).

Obecność greliny w trzustce zależy od okresu życia. W trzustce płodów szczurzych,

ekspresję greliny stwierdza się w znaczącej części komórek wysp trzustki (WIERUP i współaut. 2002). U dojrzałych szczurów oraz u dorosłych ludzi liczba komórek trzustki wykazujących obecność greliny ulega zmniejszeniu (WIERUP i współaut. 2002) i uważa się, że produkcja greliny w trzustce zachodzi w komórkach α wysp trzustkowych (DATE i współaut. 2002). Nie jest jednak znany wpływ greliny na rozwój trzustki u młodych zwierząt.

Wcześniejsze badania wykazały, że podanie greliny przed ekspozycją na czynniki uszkodzające ma działanie ochronne na wiele narządów. Wykazano m.in., że grelina chroni serce (FRASCARELLI i współaut. 2003), nerki (TAKEDA i współaut. 2006) i mózg (LIU i współaut. 2006) przed uszkodzeniami wywołanymi niedotlenieniem, jak też zmniejsza uszkodzenia płuc i śmiertelność w przebiegu uogólnionego zakażenia (WU i współaut. 2007). W obrębie przewodu pokarmowego wykazano ochronne działanie greliny na żołądek (SIBILIA i współaut. 2003) i trzustkę (DEMBIŃSKI i współaut. 2003, 2006).

Oprócz działania ochronnego na narządy, podawanie greliny ma też efekt leczniczy. Wykazano m.in., że podawanie greliny po wywołaniu zawału serca poprawia jego czynność mechaniczną, zapobiega apoptozie kardiomiocytów oraz zmniejsza rozległość blizny pozawałowej (HUANG i współaut. 2009). Leczniczy efekt greliny wykazano też w gojeniu eksperymentalnych wrzodów żołądka i dwunastnicy (CERANOWICZ i współaut. 2009) oraz w przebiegu ostrego zapalenia trzustki (WARZECHA i współaut. 2010). Wykazano ponadto, że efekty ochronne, jak i lecznicze greliny, przynajmniej w części, są związane z jej działaniem przeciwzapalnym (DIXIT i współaut. 2004).

IS GHRELIN A HORMONE OF GLUTTONY?

Summary

The hypothalamus plays a major role in the control of energy balance and food intake. It integrates hormonal, neural and metabolic signals pertaining to body-energy status and, in response to these inputs, coordinates adaptive alterations of energy intake and expenditure. Ghrelin, a peptide produced mainly in the stomach, stimulates feeding and fat deposition. Plasma level of ghrelin is increased under negative energy balance. Ghrelin strongly and dose-dependently stimulates growth hormone release, as

well as a release of prolactin and adrenocorticotropin. Moreover, pretreatment with ghrelin exhibits protective effect against damage evoked by different noxious agents. This protective effect has been found, between others, in the heart, kidney, brain, stomach, intestine and the pancreas. Apart from protective effect, administration of ghrelin exhibits also therapeutic effect in experimental heart infarct, acute pancreatitis or gastric and duodenal ulcers.

LITERATURA

- AKAMIZU T., TAKAYA K., IRAKO T. i współaut., 2004. *Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects*. Eur. J. Endocrinol. 150, 447–455.
- ARIYASU H., TAKAYA K., TAGAMI T. i współaut., 2001. *Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 4753–4758.
- BALDANZI G., FILIGHEDDU N., CUTRUPI S. i współaut., 2002. *Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT*. J. Cell Biol. 159, 1029–1037.
- BELLO N. T., COUGHLIN J. W., REDGRAVE G. W., MORAN T. H., GUARDA A. S., 2010. *Oral sensory and cephalic hormonal responses to fat and non-fat liquids in bulimia nervosa*. Physiol. Behav. 99, 611–617.
- BELLONE S., CASTELLINO N., BROGLIO F. i współaut., 2004. *Ghrelin secretion in childhood is refractory to the inhibitory effect of feeding*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 89, 1662–1665.
- BROGLIO F., ARVAT E., BENSO A. i współaut., 2001. *Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 5083–5083.
- BROGLIO F., BENSO A., CASTIGLIONI C. i współaut., 2003. *The endocrine response to ghrelin as a function of gender in humans in young and elderly subjects*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 88, 1537–1542.
- CERANOWICZ P., WARZECHA Z., DEMBIŃSKI A. i współaut., 2009. *Treatment with ghrelin accelerates the healing of acetic acid-induced gastric and duodenal ulcers in rats*. J. Physiol. Pharmacol. 60, 87–98.
- CUMMINGS D. E., SHANNON M. H., 2003. *Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight*. Arch. Surg. 138, 389–396.
- CUMMINGS D. E., OVERDUIN J., 2007. *Gastrointestinal regulation of food intake*. J. Clin. Invest. 117, 13–23.
- CUNHA S. R., MAYO K. E., 2002. *Ghrelin and growth hormone (GH) secretagogues potentiate GH-releasing hormone (GHRH)-induced cyclic adenosine 3',5'-monophosphate production in cells expressing transfected GHRH and GH secretagogue receptors*. Endocrinology 143, 4570–4582.
- DATE Y., KOJIMA M., HOSODA H. i współaut., 2000. *Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans*. Endocrinology 141, 4255–4261.
- DATE Y., NAKAZATO M., MURAKAMI N., KOJIMA M., KANGAWA K., MATSUKURA S., 2001. *Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 280, 904–907.
- DATE Y., NAKAZATO M., HASHIGUCHI S. i współaut., 2002. *Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion*. Diabetes 51, 124–129.
- DEMBIŃSKI A., WARZECHA Z., CERANOWICZ P. i współaut., 2003. *Ghrelin attenuates the development of acute pancreatitis in rat*. J. Physiol. Pharmacol. 54, 561–573.
- DEMBIŃSKI A., WARZECHA Z., CERANOWICZ P. i współaut., 2005. *Variable effect of ghrelin administration on pancreatic development in young rats*. Role of insulin-like growth factor-1. J. Physiol. Pharmacol. 56, 555–570.
- DEMBIŃSKI A., WARZECHA Z., CERANOWICZ P. i współaut., 2006. *Role of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the protective effect of ghrelin in ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis*. Growth Horm. IGF Res. 16, 348–356.
- DEMBIŃSKI A., WARZECHA Z., 2009. *Fizjologia przewodu pokarmowego*. [W:] Wykłady z fizjologii człowieka. TAFIL-KLAWE M., KLAWE J. J. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 931–1037.
- DEZAKI K., SONE H., KOIZUMI M. i współaut., 2006. *Blockade of pancreatic islet-derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high-fat diet-induced glucose intolerance*. Diabetes 55, 3486–3493.
- DIXIT V. D., SCHAEFFER E. M., PYLE R. S. i współaut., 2004. *Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells*. J. Clin. Invest. 114, 57–66.
- DORNONVILLE DE LA COUR C., LINDSTROM E., NORLEN P., HAKANSON R., 2004. *Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells*. Regul. Pept. 120, 23–32.
- EGIDO E. M., RODRIGUEZ-GALLARDO J., SILVESTRE R. A., MARCO J., 2002. *Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion*. Eur. J. Endocrinol. 146, 241–244.
- FRASCARELLI S., GHELERDONI S., RONCA-TESTONI S., ZUCCHI R., 2003. *Effect of ghrelin and synthetic growth hormone secretagogues in normal and ischemic rat heart*. Basic Res. Cardiol. 98, 401–405.
- GNANAPAVAN S., KOLA B., BUSTIN S. A. i współaut., 2002. *The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 87, 2988–2991.
- HAYASHIDA T., NAKAHARA K., MONDAL M. S. i współaut., 2002. *Ghrelin in neonatal rats: distribution in stomach and its possible role*. J. Endocrinol. 173, 239–245.
- HOWARD A. D., FEIGNER S. D., CULLY D. F. i współaut., 1996. *A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release*. Science 273, 974–977.
- HUANG C. X., YUAN M. J., HUANG H. i współaut., 2009. *Ghrelin inhibits post-infarct myocardial remodeling and improves cardiac function through anti-inflammation effect*. Peptides 30, 2286–2291.
- INUI A., ASAKAWA A., BOWERS C. Y., MANTOVANI G., LAVIANO A., MEGUID M. M., FUJIMIYA M., 2004. *Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ*. FASEB J. 18, 439–456.
- KOJIMA M., HOSODA H., DATE Y., NAKAZATO M., MATSUO H., KANGAWA K., 1999. *Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach*. Nature 402, 656–660.
- KOJIMA S., NAKAHARA T., NAGAI N. i współaut., 2005. *Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa*. Clinical Endocrinol. (Oxf.) 62, 74–78.
- LEAR P. V., IGLESIAS M. J., FEIJÓO-BANDÍN S. i współaut., 2010. *Des-acyl ghrelin has specific binding sites and different metabolic effects from ghrelin in cardiomyocytes*. Endocrinology 151, 3286–3298.

- LEE H. M., WANG G., ENGLANDER E. W., KOJIMA M., GREELEY G. H. Jr. i współa. 2002. *Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations*. *Endocrinology* 143, 185–190.
- LIU Y., WANG P.S., XIE D., LIU K., CHEN L., 2006. *Ghrelin reduces injury of hippocampal neurons in a rat model of cerebral ischemia/reperfusion*. *Chin. J. Physiol.* 49, 244–250.
- MASUDA Y., TANAKA T., INOMATA N. i współa. 2000. *Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 276, 905–908.
- PEETERS T. L., 2005. *Ghrelin: a new player in the control of gastrointestinal functions*. *Gut* 54, 1638–1649.
- PONG S. S., CHAUNG L. Y. P., DEAN D., NARGUND R. P., PATCHETT A. A., SMITH R. G., 1996. *Identification of new G-protein-linked receptor for growth hormone secretagogues*. *Mol. Endocrinol.* 10, 57–61.
- REIMER M. K., PACINI G., AHREN B., 2003. *Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse*. *Endocrinology* 144, 916–921.
- RODRÍGUEZ A., GÓMEZ-AMBROSI J., CATALÁN V. i współa. 2009. *Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes*. *Int. J. Obes. (London)* 33, 541–552.
- SAITO E. S., KAIYA H., TAKAGI T. i współa. 2002. *Chicken ghrelin and growth hormone-releasing peptide-2 inhibit food intake of neonatal chicks*. *Eur. J. Pharmacol.* 453, 75–79.
- SHIYA T., NAKAZATO M., MIZUTA M. i współa. 2002. *Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 240–244.
- SIBILIA V., RINDI G., PAGANI F. i współa. 2003. *Ghrelin protects against ethanol-induced gastric ulcers in rats: studies on the mechanisms of action*. *Endocrinology* 144, 353–359.
- SUZUKI K., SIMPSON K. A., MINNION J. S., SHILLITO J. C., BLOOM S. R., 2010. *The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation*. *Endocr. J.* 57, 359–372.
- TAKEDA R., NISHIMATSU H., SUZUKI E. i współa. 2006. *Ghrelin improves renal function in mice with ischemic acute renal failure*. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17, 113–121.
- TOSHINAI K., DATE Y., MURAKAMI N. i współa. 2003. *Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway*. *Endocrinology* 144, 1506–1512.
- TSCHÖP M., WEYER C., TATARANNI P. A., DEVANARAYAN V., RAVUSSIN E., HEIMAN M. L., 2001. *Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity*. *Diabetes* 50, 707–709.
- VAN DER LELY A. J., TSCHÖP M., HEIMAN M. L., GHIO E., 2004. *Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin*. *Endocrine Rev.* 25, 426–457.
- WARZECHA Z., CERANOWICZ P., DEMBIŃSKI A. i współa. 2010. *Therapeutic effect of ghrelin in the course of cerulein-induced acute pancreatitis in rats*. *J. Physiol. Pharmacol.* 61, 419–427.
- WIERUP N., SVENSSON H., MULDER H., SUNDLER F., 2002. *The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas*. *Regul. Pept.* 107, 63–69.
- WREN A. M., SMALL C. J., WARD H. L., i współa. 2000. *The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion*. *Endocrinology* 141, 4325–4328.
- WREN A. M., SEAL L. J., COHEN M. A. i współa. 2001a. *Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 5992–5995.
- WREN A. M., SMALL C. J., ABBOTT C. R. i współa. 2001b. *Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats*. *Diabetes* 50, 2540–2547.
- WU R., DONG W., ZHOU M. i współa. 2007. *Ghrelin attenuates sepsis-induced acute lung injury and mortality in rats*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 176, 805–813.
- YANG J., BROWN M. S., LIANG G., GRISHIN N. V., GOLDSTEIN J. L., 2008. *Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone*. *Cell* 132, 387–396.
- ZHANG W., CHEN M., CHEN X., SEGURA B. J., MULHOLLAND M. W., 2001. *Inhibition of pancreatic protein secretion by ghrelin in the rat*. *J. Physiol.* 537, 231–236.
- ZHANG J. V., REN P. G., AVSIAN-KRETCHMER O. i współa. 2005. *Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake*. *Science* 310, 996–999.