

Received: 2010.10.21
Accepted: 2010.12.27
Published: 2011.01.21

Rola greliny w organizmie

The role of ghrelin in the organism

Beata Polińska, Joanna Matowicka-Karna, Halina Kemonia

Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Grelina została odkryta w 1999 r. jako endogeny ligand receptora hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHS-R). Około 60–70% greliny występującej we krwi jest uwalniana z komórek okładzinowych (tzw. X/A-like cells) trzonu i dna żołądka. Grelina działa poprzez swoiste receptory umiejscowione m.in. w podwzgórzu, przysadce mózgowej, trzustce, nerkach, mięśniu sercowym, naczyniach krwionośnych, tkance tłuszczowej, jajnikach i łożysku. Grelina jest bezpośrednio związana z kontrolą równowagi energetycznej przez pobudzanie apetytu, zwiększanie pobierania pokarmu i inicjowanie przyjmowania posiłków, a także przez oszczędzanie zgromadzonej tkanki tłuszczowej. Ponadto grelina zwiększa wydzielanie kwasu solnego i uwalnianie gastryny, reguluje aktywność motoryczną przewodu pokarmowego, a także działa ochronnie na błonę śluzową żołądka i jelit. Oprócz działania na przewód pokarmowy, grelina wpływa również na układ krążenia, metabolizm kości, wydzielanie insuliny, funkcje gonad, układ odpornościowy, wykazuje działanie przeciwzapalne czy hamuje apoptozę kardiomiocytów i komórek śródbłonna. Stężenie greliny w osoczu zależy od stanu odżywienia oraz od stylu życia. W pracy przedstawiono najważniejsze funkcje greliny w organizmie.

Słowa kluczowe:

grelina • kontrola równowagi energetycznej • *Helicobacter pylori* • wydzielanie insuliny • otyłość • metabolizm kości

Summary

Ghrelin was discovered in 1999 as an endogenous ligand of the growth hormone secretagogue receptor (GHS-R). About 60–70% of ghrelin in the blood is released from oxyntic cells (X/A-like cells) of the stomach body and fundus. Ghrelin acts via interactions with specific receptors located, for example, in the hypothalamus, pituitary gland, pancreas, kidneys, myocardium, blood vessels, adipose tissue, ovaries and placenta. Ghrelin is directly related to the control of energy balance through appetite stimulation, food intake increase and meal initiation as well as reduction of adipose tissue utilization. Moreover, ghrelin increases hydrochloric acid secretion and gastrin release, controls gastric motility, and also protects the mucous membrane of the stomach and intestine. Besides its effects on the gastrointestinal tract, ghrelin influences the cardiovascular system, bone metabolism, insulin secretion, gonad function and the immune system. It exerts anti-inflammatory effects and inhibits apoptosis of cardiomyocytes and endothelium. The plasma ghrelin level depends on the nutrition level and lifestyle factors. This article describes the most important functions of ghrelin in the organism.

Key words:

ghrelin • control of energy balance • *Helicobacter pylori* • insulin secretion • obesity • bone metabolism

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=931085>

Word count:	3323
Tables:	–
Figures:	–
References:	47

Adres autorki: dr hab. n. med. Joanna Matowicka-Karna, Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. J. Waszyngtona 15a, 15-269 Białystok; e-mail: matowic@umwb.edu.pl

WPROWADZENIE

W 1999 r. grupa japońskich badaczy w trakcie poszukiwań liganda receptora dla hormonu uwalniającego hormon wzrostu (growth hormone secretagogues-receptor – GHS-R) zidentyfikowała hormon peptydowy o strukturze podobnej do motyliny – grelinę [5,18]. Grelina zwiększa uwalnianie hormonu wzrostu (growth hormone – GH) działając na przysadkę mózgową bezpośrednio i pośrednio, synergistycznie z somatoliberyną. Dodatni wpływ greliny na ekspresję czynnika transkrypcyjnego Pit1, który jest transkrybowany w przednim płacie przysadki mózgowej prowadzi do ekspresji genu kodującego GH w komórkach somatotropowych [24]. Grelina jest jedynym hormonem obwodowym pobudzającym apetyt i pobieranie pokarmu przez stymulację komórek wydzielających neuropeptyd Y (neuropeptide Y – NPY) i białko z rodziny Agouti (Agouti-related protein – AgRP) w jądrze łukowatym podwzgórza oraz hamowanie anoreksygenne działania melanokortyny [5]. Odkryty w 1996 r. receptor greliny (GHS-R) ma siedem domen przezbłonowych i należy do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G. Gen kodujący ten receptor jest umiejscowiony na chromosomie 3 (3q26.2). W wyniku alternatywnego składania (splicing) powstają dwie postaci GHS-R: GHS-R1a – właściwy receptor greliny złożony z 366 aminokwasów oraz GHS-R1b – 289-aminokwasowy receptor, o którym nie wiadomo, czy istnieje *in vivo*. Receptory greliny zlokalizowano m.in. w podwzgórzu, przysadce mózgowej, trzustce, nerkach, tkance tłuszczowej, jajnikach, mięśniu sercowym i naczyniach krwionośnych [29,39]. Spowodowało to, że stała się ona przedmiotem licznych badań zarówno u zwierząt, jak i u ludzi.

POWSTAWANIE I BUDOWA GRELINY

Cząsteczka greliny składa się z 28 aminokwasów i powstaje z 117-aminokwasowego prekursora – preprogreliny [5,9]. Prekursor greliny jest kodowany przez gen *ghrl*, którego obecność stwierdzono u wszystkich kręgowców. U ludzi gen *ghrl* jest umiejscowiony na chromosomie trzecim w rejonie 3p25-26 i składa się z 5 eksonów i 4 intronów. Proteoliza preprogreliny prowadzi do powstania 23-aminokwasowej sekwencji sygnałowej i 94-aminokwasowej progreliny. Następnie prohormon ulega modyfikacji przez O-acetylotransferazę greliny (GOAT), która przyłącza grupę oktanylową do seryny w pozycji trzeciej łańcucha peptydowego. Po modyfikacji następuje enzymatyczne cięcie prohormonu przez proteazę PC1/3 w pozycji Arg²⁸/Ala²⁹ do 28-aminokwasowej N-końcowej cząsteczki biologicznie aktywnej greliny [5,19,24].

Wyróżniono co najmniej dwie postaci molekularne greliny: acylovaną grelinę, która ma przyłączoną grupę oktanylową do seryny w pozycji trzeciej łańcucha peptydowego oraz desacylovaną grelinę, która stanowi prawie 80%

całkowitej greliny krążącej w osoczu [1]. Inną izoformą greliny jest des-Gln¹⁴grelina, której prekursorem jest 117-aminokwasowa prepro-des-Gln¹⁴grelina [14]. Des-Gln¹⁴grelina powstaje jako produkt alternatywnego splicingu genu greliny i charakteryzuje się delecją aminokwasu glutaminy w pozycji 14 łańcucha polipeptydowego. Postać ta jest również acylovaną resztą kwasu *n*-oktanoilowego i – tak jak grelina – działa przez receptor GHS-R, czego następstwem jest napływ jonów wapnia do komórek, zwiększenie ekspresji genów GHS-R w komórkach żołądka i stężenia GH w surowicy [14].

Acylovaną greliną jest uwalniana głównie przez enteroendokryne komórki X/A w żołądku, a w mniejszych ilościach z jelit, podwzgórza, przysadki mózgowej i innych tkanek. Receptory GHS-Rs występują w ośrodkowym układzie nerwowym (podwzgórze, przysadka mózgowa, pień mózgu), a także w miokardium, przewodzie pokarmowym, tkance tłuszczowej, wątrobie, nerkach, łożysku i limfocytach T. Poza tym że acylovaną izoformą greliny jest ligandem receptora hormonu uwalniającego GH, utrzymuje dodatni bilans energetyczny przez pobudzenie apetytu i nasilenie pobierania pokarmu oraz oszczędzanie zużycia tkanki tłuszczowej [7]. Grelina zwiększa wydzielanie kwasu solnego i uwalnianie gastryny, reguluje aktywność motoryczną przewodu pokarmowego, zwiększając ruchy perystaltyczne żołądka i jelit w okresie trawiennym i międzytrawiennym, pośrednio poprzez udział włókien nerwu błędnego oraz bezpośrednio przez swoiste receptory w żołądku [9,28]. Ponadto grelina przyspiesza opróżnianie żołądka, przygotowując go na ponowne przyjęcie pokarmu. Zaobserwowano, że po wago-tonii wykonanej u pacjentów otyłych następowała zmiana w ich zachowaniach związanych z pobieraniem pokarmu, wcześniej odczuwali sytość i brak głodu, a następstwem tego była trwała redukcja masy ciała. Podobne wyniki uzyskano w badaniach przeprowadzonych na gryzoniach [28]. Dane te dowodzą, że zablokowanie w żołądku włókien nerwu błędnego, które są odpowiedzialne za tzw. fazę nerwową wydzielania soku żołądkowego i pełnią główną rolę w regulowaniu łaknienia, znosi indukowane przez grelinę pobieranie pokarmu.

Desacylovaną greliną jest również biologicznie aktywną cząsteczką, która *in vivo* pobudza adipogenezę bezpośrednio w szpiku kostnym badanych szczurów [28]. Efekt ten jest wywierany przez receptory inne niż GHS-R1a. Niektóre badania wykazują, że desacylovaną greliną wywołuje ujemny bilans energetyczny, gdyż hormon ten powoduje redukcję masy ciała przez zmniejszenie przyjmowania pokarmów i opóźnianie opróżniania żołądka u myszy. Najnowsze badania potwierdziły, że obie postaci greliny wykazują podobną, ale niezależną od GHS-R aktywność biologiczną. Działają cytoprotekcyjnie na hodowlę kardiomiocytów i komórek endotelium, hamując proliferację komórek ludzkiego raka piersi czy raka prostaty,

zmniejszają uwalnianie glicerolu z komórek tłuszczowych najądrzy szczurów [28].

Niedawno zidentyfikowano komórki epsilon (ϵ) wysepek Langerhansa trzustki, które wytwarzają grelinę [13,19]. Zarówno grelina jak i receptor GHS-R1a oraz mRNA tego receptora wykryto w wysepkach trzustkowych u ludzi i u zwierząt. Badania te dowodzą, że poznane postaci greliny uczestniczą w homeostazie glukozy i wpływają na wydzielanie insuliny [13,24]. U ludzi podanie dużych ilości acylowanej greliny powoduje szybki wzrost stężenia glukozy i insuliny. U zdrowych ludzi, fizjologiczny wzrost osocznego stężenia greliny nie zmieniał stężeń krążącej glukozy, insuliny, peptydu C i glukagonu. Podanie dużej dawki desacylowanej greliny nie wpływało na wydzielanie insuliny. Zaobserwowano, że przy jednoczesnym podaniu obu postaci greliny desacylowana grelina zapobiegała wzrostowi stężeń glukozy i insuliny indukowanym przez acylowaną grelinę. Poza tym podanie obu izoform znacząco poprawia wrażliwość tkanek na insulinę, co stwarza nowe możliwości terapeutyczne dla zespołu metabolicznego, w którym jest zakłócona wrażliwość na insulinę. Obecnie wiadomo, że komórki ϵ wysepek trzustkowych w dużej liczbie występują podczas życia płodowego i we wczesnym okresie ciąży, natomiast po urodzeniu ich liczba zmniejsza się [13].

UWALNIANIE GRELINY

Około 60–70% greliny występującej we krwi jest uwalniana z komórek okładzinowych (tzw. X/A-like cells) trzonu i dna żołądka ściśle połączonych z siecią naczyń włosowatych [18]. Grelina nie jest wydzielana do światła przewodu pokarmowego. Mniejsze ilości greliny są syntetyzowane także w okolicy jądra łukowatego podwzgórza, przysadce mózgowej, jelitach, komórkach układu immunologicznego, płucach, nerkach, korze nadnerczy, gonadach, łożysku, kardiomiocytach i trzustce. Ponadto obecność greliny wykazano w tkankach zmienionych nowotworowo, m.in. w gruczolakach przysadki, guzach neuroendokrynych, rakach tarczycy (np. rak rdzeniasty tarczycy), guzach endokrynych trzustki czy guzach płuc.

Analizując dane literaturowe można wnioskować, że na wydzielanie greliny wpływają czynniki związane ze stylem życia [1]. Okazuje się, że stężenie greliny – które wzrasta w trakcie i po zakończeniu diety redukującej masę ciała – stymuluje apetyt i ochotę na przyjmowanie pokarmu, co może się przyczyniać do odzyskiwania utraconej masy ciała. W badaniu na szczurach wykazano, że wstrzyknięcie greliny do komór mózgowych (w zależności od dawki) wywoływało stres i zachowania podobne do lęku, a stres zarówno u ludzi, jak i u zwierząt stymulował wydzielanie greliny. Jak wiadomo stres zwiększa pobieranie pokarmu, dlatego zwiększone uwalnianie greliny może być jednym z mechanizmów, który zwiększa łaknienie i przyjmowanie pożywienia, a także może blokować działania mające na celu utrzymanie masy ciała po odchudzeniu [1]. Dożylna iniekcja syntetycznej ludzkiej greliny, zarówno u zwierząt jak i u ludzi, powodowała wzrost stężenia ACTH i kortyzolu. Rouach i wsp. [33] wykazali, że wśród pacjentów, u których wywołano stres w warunkach laboratoryjnych, wzrastało nie tylko stężenie kortyzolu, hormonu stresu, ale również stężenie greliny. W tym samym badaniu

stwierdzono, że wydzielanie greliny i nasilenie apetytu zależało od różnic osobniczych. Uważa się, że acylowana grelina jest mocniejszym stymulatorem apetytu niż postać desacylowana, która z kolei może wpływać na zmniejszenie zachowań związanych z odżywianiem. Naukowcy sugerują, że blokowanie enzymu O-acetylotransferazy greliny, zapobiegające acetylacji prohormonu, spowoduje zmniejszenie apetytu, co mogłoby pomóc w leczeniu otyłości i zapobiegałoby efektowi jo jo po zakończeniu diety redukującej masę ciała [1,46]. W dotychczasowych badaniach mierzono głównie stężenie całkowitej greliny krążącej w surowicy. Jak wiadomo acylowana grelina stanowi zaledwie 10–20%, dlatego obecnie badacze kładą nacisk na różnicowanie postaci acylowanej i desacylowanej greliny.

Stężenie greliny w krwiobiegu zależy od stanu odżywienia [8,9,43,47]. Grelina razem z innymi peptydami, tj. NPY, AgRP, OXA, OXB, reguluje przyjmowanie pokarmu [42,47]. Głód powoduje, że stężenie greliny w osoczu jest duże, najwyższe stężenia obserwuje się tuż przed posiłkiem, a w ciągu 90 min po posiłku jej stężenie obniża się [8,39,43]. Stężenie greliny spada głównie w odpowiedzi na węglowodany, następnie na białko i tłuszcz [9,28,45]. Stężenie greliny krążącej w ustroju zwiększa się u osób będących na diecie niskokalorycznej, u cierpiących na choroby nowotworowe, anoreksję, bulimie i inne schorzenia, które powodują wyniszczenie organizmu [39].

Grelina w krótkim czasie zwiększa apetyt i w dłuższym okresie powoduje wzrost masy ciała [7]. Podwyższone stężenia greliny występują w zespole Pradera-Williego, który charakteryzuje się uwarunkowanym genetycznie niekontrolowanym, nadmiernym apetytem i otyłością [1,5,12,19]. Ciekawym odkryciem jest oddziaływanie greliny na tzw. ośrodek nagrody w mózgu. Grelina zwiększa stężenie endogennych kannabinoidów w podwzgórzu, a one najprawdopodobniej powodują wzrost jej stężenia. Kannabinoidy działając przez receptory kannabinoidowe CB1 i CB2 – umiejscowione m.in. w ośrodkowym układzie nerwowym, przysadce, tkance tłuszczowej, przewodzie pokarmowym – wywołują dobre samopoczucie, spożywane pokarmy kojarzą się z czymś przyjemnym. U osób otyłych zaobserwowano nadmierną aktywność systemu endokannabinoidów zarówno w mózgu, jak i w innych tkankach [11]. W innych badaniach wykazano, że w czasie spożywania pokarmu stężenie endokannabinoidów było najniższe (przy jednoczesnym najwyższym stężeniu leptyny, a najniższym greliny), a w okresie głodu ich stężenie było najwyższe – przy najniższym stężeniu leptyny i najwyższym greliny [17].

Kolejnymi czynnikami wpływającymi na zmiany stężenia greliny są aktywność fizyczna oraz odpoczynek nocny [1]. Zaobserwowano, że czas trwania treningów nie wpływa na stężenie całkowitej greliny w osoczu. Broom i wsp. [3] odkryli, że bieganie na bieżni przez godzinę obniżało stężenie acylowanej greliny na co najmniej 9 godzin po treningu. Marzullo i wsp. [21] wykazali, że intensywne ćwiczenia (np. aerobik) obniżały stężenie acylowanej greliny, niezmieniając całkowitego stężenia greliny. Wyniki badań nad wpływem długotrwałego wysiłku fizycznego wskazują, że wraz ze spadkiem wskaźnika masy ciała (body mass index – BMI) i zawartości odsetka tkanki tłuszczowej, zwiększa się stężenie całkowitej i desacylowanej greliny, a stężenie postaci acylowanej nie ulega zmianie. Sugeruje się,

że stosowanie samej diety wywołuje wzrost stężenia acylowanej izoformy hormonu głodu, co kompensacyjnie nasila apetyt i pobieranie pokarmów. Połączenie diety i wysiłku fizycznego przynosi lepsze efekty w kontroli masy ciała, ponieważ stężenie acylowanej greliny pozostaje na stałym poziomie i zapobiega nadmiernemu objadaniu się. Badacze są zgodni, że ludzie pozbawieni snu mają podwyższone stężenia greliny, większy apetyt i wyższe wartości wskaźnika BMI. Bezsenność lub skrócenie czasu snu powoduje pobieranie większej ilości pokarmu w ciągu dnia, głównie produktów wysokokalorycznych w postaci przekąsek między głównymi posiłkami [1,35]. Wykazano, że poprawa jakości snu u osób cierpiących na obturacyjny bezdech nocny (obstructive sleep apnoea – OSA) powodowało zmniejszenie stężenia acylowanej greliny. Badana grupa osób z OSA miała wyższy wskaźnik BMI i wyższe stężenie greliny w osoczu w porównaniu do grupy osób zdrowych [40]. Dokładne poznanie mechanizmów regulujących zachowania związane z odżywianiem oraz korygowanie złych nawyków poprzez zmianę stylu życia może być alternatywną metodą walki z otyłością w porównaniu z inwazyjnymi i obciążonymi powikłaniami metod chirurgicznych czy niebezpiecznych dla zdrowia drastycznych diet redukujących masę ciała.

GRELINA I UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Receptory wiążące grelinę i inne związki pobudzające wydzielanie hormonu wzrostu (growth hormone secretagogues – GHSs) występują również w układzie sercowo-naczyniowym [24]. GH uwolniony pod wpływem greliny działa na serce bezpośrednio lub pośrednio powodując zwiększenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 (insulin-like growth factor). Następstwem działania greliny na układ krążenia jest wzrost frakcji wyrzutowej, co zwiększa wydolność mięśnia sercowego. Grelina hamuje apoptozę kardiomiocytów i komórek śródbłonna przez aktywację sygnału zewnątrzkomórkowego regulowanego przez kinazę ERK1/2 i PI3K-AKT oraz spadek ciśnienia tętniczego krwi bez jednoczesnego wzrostu tętna i niezależnie od funkcji nerek. Grelina powoduje wzrost stężenia tlenu azotu w komórkach śródbłonna przez co m.in. reguluje napięcie naczyń krwionośnych i ciśnienie tętnicze krwi, hamuje agregację płytek krwi i leukocytów w obwodowym układzie nerwowym działa jak neuroprzekaznik i wpływa na motorykę przewodu pokarmowego.

GRELINA I INFЕКЦЈА *HELICOBACTER PYLORI*

Interesującym jest, że na wydzielanie greliny mają wpływ niektóre czynniki środowiskowe. Infekcja *Helicobacter pylori* powoduje spadek stężenia greliny w surowicy krwi [15,27,34]. Badania prowadzone od czasu zidentyfikowania *Helicobacter pylori* potwierdzają, że jest to jeden z czynników biorących udział w etiopatogenezie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz rozwoju raka żołądka. Cechą charakterystyczną tej Gram-ujemnej, spiralnej bakterii jest zdolność wytwarzania ureazy, która umożliwia jej przebywanie w kwaśnym środowisku żołądka. Ureaza katalizuje rozkład mocznika do amoniaku i dwutlenku węgla. Nagromadzony amoniak alkalizuje środowisko powodując neutralizację soku żołądkowego. Amoniak nie wpływa na metabolizm bakterii, ale w sposób bezpośredni lub pośredni indukuje uszkodzenia komórek nabłonkowych żołądka,

hamuje syntezę DNA i proliferację tych komórek. W środowisku wodnym amoniak dysocjuje uwalniając nieszkodliwy jon amonowy i jony wodorotlenowe działające toksycznie na komórki. Obecność *Helicobacter pylori* oraz aktywność ureazy powodują aktywację komórek układu immunologicznego gospodarza, m.in. neutrofilów. W wyniku uruchomienia tlenowych mechanizmów zabijania drobnoustrojów powstaje nadtlenek wodoru, który utlenia jony chlorowe, a te reagują z amoniakiem uwalnianym po hydrolizie mocznika przez ureazę i tworzy się cytotoksyczna monochloramina. Monochloramina działa mutagenie na DNA komórek, co może wyjaśniać rozwój raka żołądka u osób z przewlekłą infekcją *Helicobacter pylori*. Ureaza może aktywować również monocyty, makrofagi, limfocyty, komórki NK i eozynofile. Wynikiem uruchomienia reakcji przeciwzapalnej jest wydzielanie cytokin, wolnych rodników tlenowych i innych mediatorów zapalenia, które nasilają i podtrzymują procesy uszkodzania komórek nabłonka żołądkowego.

Prawie 60–70% greliny występującej we krwi jest uwalniana z komórek okładzinowych (tzw. X/A cells) trzonu i dna żołądka ściśle połączonych z siecią naczyń włosowatych [18]. Grelina reguluje równowagę energetyczną organizmu, pobudza łaknienie, zwiększa wydzielanie kwasu żołądkowego, przyspiesza opróżnianie żołądka przez aktywację nerwu błędnego [10]. Grelina zwiększając miejscowy przepływ krwi i wydzielanie prostaglandyn działa ochronnie na błonę śluzową żołądka i jelit [25].

W ostatnich latach zaczęto prowadzić badania próbujące wyjaśnić zależność między kolonizacją błony śluzowej żołądka przez *Helicobacter pylori*, a stężeniem greliny w surowicy krwi [2,20]. Wyniki tych badań nie są jednoznaczne. Roper i wsp. [32] wykazali, że obecność *Helicobacter pylori* w błonie śluzowej żołądka nie wpływa istotnie statystycznie na stężenie greliny w surowicy krwi, soku żołądkowym i biopsatach komórek dna żołądka. W badaniach Cindoruka i wsp. [6] również stwierdzono, że zakażenie *Helicobacter pylori* nie wpływa na stężenie greliny w surowicy krwi. Jun i wsp. [16] badali 63 chorych na przewlekłe zapalenie żołądka, których podzielono na grupę chorych zakażonych *Helicobacter pylori* i grupę chorych bez infekcji. W obu grupach oznaczano stężenie greliny i leptyny w surowicy oraz ekspresję genów dla tych hormonów w pobranych wycinkach błony śluzowej jelita. Wykazano, że w grupie pacjentów z infekcją *Helicobacter pylori* stężenia greliny w surowicy są niższe, a leptyny wyższe w porównaniu do grupy chorych bez infekcji *Helicobacter pylori*. Stwierdzono też, że liczba kopii mRNA dla genu greliny w błonie śluzowej żołądka jest niższa u pacjentów z infekcją *Helicobacter pylori* niż u chorych bez zakażenia, jednak różnice te były nieistotne statystycznie. W przypadku leptyny wykazano znamienne wyższą liczbę kopii mRNA dla jej genu w biopsatach błony śluzowej żołądka w grupie pacjentów z infekcją *Helicobacter pylori*. Wyniki tych badań sugerują, że zakażenie *Helicobacter pylori* oraz objawy żołądkowo-jelitowe mogą być powiązane z ekspresją genów greliny i leptyny w błonie śluzowej żołądka [16].

Badania Liewa i wsp. [20] wykazały, że infekcja *Helicobacter pylori* powoduje zmniejszenie liczby komórek X/A żołądka wytwarzających grelinę, ponieważ bakteria obecna w błonie śluzowej żołądka indukuje aktywację

neutrofilów, rozwój reakcji zapalnej, która przechodzi w przewlekły stan zapalny. W konsekwencji dochodzi do uszkodzenia komórek i atrofii gruczołów w trzonie żołądka, co może tłumaczyć niższe stężenie greliny w surowicy. Natomiast w grupie pacjentów otyłych zakażonych *Helicobacter pylori* badania nie wykazały dodatniej korelacji między występowaniem infekcji *Helicobacter pylori*, a liczbą komórek X/A żołądka wytwarzających grelinę [20].

U chorych, którzy zostali poddani eradykacji *Helicobacter pylori* zaobserwowano wzrost stężenia greliny w osoczu spowodowany zwiększeniem uwalniania jej z komórek X/A żołądka. Efektem było polepszenie stanu odżywienia i wzrost masy ciała tych pacjentów [25,26]. Dane te sugerują, że kolonizacja błony śluzowej przez *Helicobacter pylori* ma wpływ na ekspresję hormonów regulujących masę ciała i pobieranie pokarmu.

Ponadto niektóre badania wskazują związek między stężeniem greliny w osoczu a stopniem atrofii błony śluzowej żołądka u chorych z infekcją *Helicobacter pylori*. Wielu autorów [27,37,41] wykazało w swoich badaniach, że im większy był stopień atrofii błony śluzowej żołądka u chorych z przewlekłym zapaleniem żołądka i infekcją *Helicobacter pylori* tym niższe były stężenia greliny w ich osoczu.

Aktualne dane wykazują, że stężenia greliny zmieniają się w przebiegu wielu chorób przewodu pokarmowego [22]. Grelina oraz jej receptor zostały wykryte m.in. w nowotworach przewodu pokarmowego. Ekspresję greliny i GHS-R wykryto w dobrze zróżnicowanym rakowiaku żołądka. W neuroendokrynnych nowotworach jelit stwierdzono ekspresję greliny i niską ekspresję jej receptora. Wykazano, że wysoka ekspresja greliny i GHS-R występuje w raku żołądka i raku jelita grubego. W przypadku raka żołądka stężenie greliny zmienia się w zależności od stopnia zaawansowania choroby nowotworowej, np. w badaniu Ji i wsp. stwierdzono istotnie statystycznie niższe stężenia greliny w grupie osób z rakiem wysoko zróżnicowanym w porównaniu do grupy chorych na raka w stadium nisko zróżnicowanym. W badaniach *in vivo* w grupie chorych na raka jelita grubego wykazano znamienne niższe stężenie greliny we krwi w porównaniu z grupą kontrolną [24]. Analizując zależność między ekspresją receptora GHS-R a stopniem zaawansowania procesu nowotworowego, wykazano wyższą ekspresję receptora w dobrze zróżnicowanym raku w porównaniu z rakiem niezróżnicowanym. W celu sklasyfikowania pacjentów w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu użyto skali TNM. TNM (T – tumor – wielkość guza pierwotnego, N – nodules – przerzuty w węzłach chłonnych, M – metastases – przerzuty odległe) jest systemem, który służy m.in. do określenia metod leczenia dla poszczególnych typów i lokalizacji nowotworów oraz rokowania. W klasyfikacji TNM wczesne stadia raka żołądka lub raka jelita grubego (I–II) charakteryzowały się wyższą ekspresją greliny w porównaniu do późniejszych stadiów choroby (III–IV), kiedy następował spadek ekspresji.

GRELINA I FUNKCJE GONAD

Sugeruje się, że grelina wpływa również na funkcje gonad i jest czynnikiem integrującym kontrolę bilansu

energetycznego i rozród [29]. Ekspresję receptora GHS-R1a wykazano w komórkach pęcherzyka jajnikowego, ciała żółtego i w łożysku [5,24,31]. Badania dotyczące funkcji hormonu wykazały hamujący wpływ na sekrecję testosteronu *in vitro*, modulujący wpływ na proliferację komórek Leydiga *in vivo*, a także ekspresję genów kodujących czynniki istotne w różnicowaniu komórek pnia. Ponadto stwierdzono działanie poza gonadalne greliny, zahamowanie sekrecji LH *in vivo* oraz spadek odpowiedzi na GnRH. Stężenie mRNA greliny jest zależne od fazy cyklu i jest najwyższe w fazie lutealnej [29]. Niektóre badania [38] wykazują bezpośredni wpływ greliny na komórki pęcherzyka jajnikowego świni. Stwierdzono, że grelina jest hormonem wydzielanym przez pęcherzyk oraz wykazano ekspresję funkcjonalnego receptora GHS-R1a w komórkach pęcherzyka jajnikowego [29]. Ponadto zaobserwowano bezpośredni wpływ greliny na regulację funkcji komórek pęcherzyka poprzez modulujący wpływ na proces steroidogenezy. Mitogenne i antyapoptotyczne działanie greliny w komórkach pęcherzyka jajnikowego jest wynikiem aktywacji kinazy fosfatydyloinozytolu (IP3) i kinaz ERK 1 i 2 [30]. Stwierdzono też, że lokalna sekrecja greliny koreluje z GH, który stymuluje sekrecję greliny, a ta z kolei wpływa na sekrecję GH nie wpływając jednak na stężenie tego hormonu w pęcherzyku jajnikowym (autokrynną regulację obu tych hormonów). Wykazano również brak interakcji greliny z GH w regulacji funkcji komórek pęcherzyka. Wskazuje się niezależne mechanizmy działania obu tych hormonów [29].

GRELINA I OBRÓT KOSTNY

Grelina jest również jednym z czynników uczestniczących w metabolizmie kości [23]. Bezpośrednie działanie greliny na chondrocyty polega najprawdopodobniej na stymulowaniu wytwarzania cAMP w chondrocytach, co jest związane ze zwiększeniem syntezy proteoglikanów i kwasu hialuronowego. Caminos i wsp. [4] wykazali, że grelina może pobudzać wytwarzanie cAMP, a także znamienne zwiększa ekspresję genu siarczanu chondroityny typu IV. Na uwagę zasługuje to, że grelina może hamować absorpcję kwasów tłuszczowych w chondrocytach. Kwasy tłuszczowe są prekursorami eikozanoidów uczestniczących w patogenezie wielu chorób zapalnych, dlatego nasuwa się hipoteza, że zastosowanie greliny jako inhibitora syntezy prostaglandyn i/lub leukotrienów może być wykorzystane w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych kości, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów czy artretyzm. Pośrednie działanie greliny na metabolizm kości jest związane z uwalnianiem GH, wpływem na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza i działanie kortykotropowe oraz na wydzielanie cytokin. Wykazano, że grelina działając poprzez receptory GHS-R obecne na ludzkich limfocytach T i monocytach hamuje ekspresję cytokin prozapalnych: IL-1 β , IL6, TNF- α . Przeciwwapalne działanie greliny stwarza możliwość wykorzystania jej w leczeniu różnych dolegliwości i chorób, m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów czy artretyzmu. W badaniach hodowli komórek HUVEC zaobserwowano, że acylowana grelina hamuje podstawowe i indukowane przez TNF- α uwalnianie IL-8 i MCP-I, blokuje aktywację czynnika NF- κ B, zapobiega przyleganiu mononuklearów krwi obwodowej do śródbłonna naczyniowego [23].

PODSUMOWANIE

Grelina jest hormonem – istotnym regulatorem gospodarki energetycznej organizmu. Wyniki wielu badań z różnych dziedzin medycyny, prowadzonych od czasu odkrycia greliny, ciągle odkrywają jej nowe oblicza. Grelina uczestniczy w wielu procesach biologicznych wpływając na czynność nie tylko przewodu pokarmowego, ale

również układu endokrynologicznego, immunologicznego, na procesy wzrastania i dojrzewania. Dokładne poznanie mechanizmów działania greliny i czynników wpływających na jej uwalnianie może stworzyć nowe możliwości w leczeniu np. otyłości czy chorób zapalnych. Dlatego konieczne są dalsze badania stężeń greliny, zarówno w stanach fizjologicznych, jak i w różnych chorobach.

PIŚMIENICTWO

- [1] Adams C.E., Greenway F.L., Brantley P.J.: Lifestyle factors and ghrelin: critical review and implications for weight loss maintenance. *Obes. Rev.* (w druku)
- [2] Blaser M.J., Atherton J.C.: *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J. Clin. Invest.*, 2004; 113: 321–333
- [3] Broom D.R., Stensel D.J., Bishop N.C., Burns S.F., Miyasashita M.: Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *Appl. Physiol.*, 2007; 102: 2165–2171
- [4] Caminos J.E., Gualillo O., Lago F., Otero M., Blanco M., Gallego R., Garcia-Caballero T., Goldring M.B., Casanueva F.F., Gomez-Reino J.J., Dieguez C.: The endogenous growth hormone secretagogue (ghrelin) is synthesized and secreted by chondrocytes. *Endocrinology*, 2005; 146: 1285–1292
- [5] Castaneda T.R., Tong J., Datta R., Culler M., Tschöp M.H.: Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism. *Frontiers in Neuroendocrinol.*, 2010; 31: 44–60
- [6] Cindoruk M., Yetkin I., Deger S.M., Karakan T., Kan E., Unal S.: Influence of *Helicobacter pylori* on plasma ghrelin in patients without atrophic gastritis. *World J. Gastroenterol.*, 2007; 13: 1595–1598
- [7] Cummings D.E.: Ghrelin and the short-time- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol. Behav.*, 2006; 89: 71–84
- [8] Cummings D.E., Purnell J.Q., Frayo R.S., Schmidova K., Wisse B.E., Weigle D.S.: A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes.*, 2001; 50: 1714–1719
- [9] Delzenne N., Blundell J., Brouns F., Cunningham K., De Graaf K., Erkner A., Lluch A., Mars M., Peters H.P., Westerterp-Plantenga M.: Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans. *Obes. Rev.*, 2010; 11: 234–250
- [10] Dornonville de la Cour C., Lindström E., Norlén P., Håkanson R.: Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul. Pept.*, 2004; 120: 23–32
- [11] Engeli S., Bohnke J., Feldpausch M., Gorzelnik K., Janke J., Bätke S., Pacher P., Harvey-White J., Luft F.C., Sharma A.M., Jordan J.: Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*, 2005; 54: 2838–2843
- [12] Goldstone A.P., Thomas E.L., Brynes A.E., Gastroman G., Edwards R., Ghatei M.A., Frost G., Holland A.J., Grossman A.B., Korbonits M., Bloom S.R., Bell J.D.: Elevated fasting plasma ghrelin in Prader-Willi Syndrome adults is not solely explained by their reduced visceral adiposity and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 1718–1726
- [13] Granata R., Baragli A., Settanni F., Scarlatti F., Ghigo E.: Unraveling the role of the ghrelin gene peptides in the endocrine pancreas. *J. Mol. Endocrinol.*, 2010; 45: 107–118
- [14] Hosoda H., Kojima M., Matsuo H., Kangawa K.: Purification and characterization of rat des-Gln14-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 21995–22000
- [15] Isomoto H., Nakazato M., Ueno H., Date Y., Nishi Y., Mukae H., Mizuta Y., Ohtsuru A., Yamashita S., Kohno S.: Low plasma ghrelin levels in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Am. J. Med.*, 2004; 117: 429–432
- [16] Jun D.W., Lee O.Y., Lee Y.Y., Choi H.S., Kim T.H., Yoon B.C.: Correlation between gastrointestinal symptoms and gastric leptin and ghrelin expression in patients with gastritis. *Dig. Dis. Sci.*, 2007; 52: 2866–2872
- [17] Kirkham T.C., Williams C.M., Fezza F., Di Marzo V.: Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br. J. Pharmacol.*, 2002; 136: 550–557
- [18] Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K.: Ghrelin is growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999; 402: 656–660
- [19] Kojima M., Kangawa K.: Ghrelin: more than endogenous growth hormone secretagogue. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2010; 1200: 140–148
- [20] Liew P.L., Lee Y.C., Chen W.Y.: Gastric ghrelin expression associated with *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in obese patients. *Obes. Surg.*, 2006; 16: 612–619
- [21] Marzullo P., Salvadori A., Brunani A., Verti B., Walker G.E., Fanari P., Tovaglieri L., de Medici C.D., Liuzzi A.: Acylated ghrelin decreases during acute exercise in the lean and obese state. *Clin. Endocrinol.*, 2008; 69: 970–971
- [22] Murawska S., Czerwionka-Szaflarska M.: Meaning of ghrelin and leptin in gastrointestinal tract diseases. *Pol. Merkur. Lek.*, 2010; 28: 75–78
- [23] Nikolopoulos D., Theocharis S., Kouraklis G.: Ghrelin, another factor affecting bone metabolism. *Med. Sci. Monit.*, 2010; 16: 147–162
- [24] Nikolopoulos D., Theocharis S., Kouraklis G.: Ghrelin: A potential therapeutic target for cancer. *Regul. Pept.*, 2010; 163: 7–17
- [25] Osawa H.: Ghrelin and *Helicobacter pylori* infection. *World J. Gastroenterol.*, 2008; 14: 6327–6333
- [26] Osawa H., Kita H., Ohnishi H., Nakazato M., Date Y., Bowls C.L., Ishino Y., Watanabe E., Shiiya T., Ueno H., Hoshino H., Satoh K., Sugano K.: Changes in plasma ghrelin levels, gastric ghrelin production, and body weight after *Helicobacter pylori* cure. *J. Gastroenterol.*, 2006; 41: 954–961
- [27] Osawa H., Nakazato M., Date Y., Kita H., Ohnishi H., Ueno H., Shiiya T., Satoh K., Ishino Y., Sugano K.: Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 10–16
- [28] Perboni S., Inui A.: Appetite and gastrointestinal motility: Role of ghrelin-family peptides. *Clin. Nutr.*, 2010; 29: 227–234
- [29] Rak A., Gregoraszczyk E.: Ghrelin levels in prepubertal pig ovarian follicles. *Acta Vet. Hung.*, 2009; 57: 109–113
- [30] Rak A., Gregoraszczyk E.: Modulatory effect of ghrelin in prepubertal porcine ovarian follicles. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2009; 59: 781–793
- [31] Rak A., Szczepankiewicz D., Gregoraszczyk E.: Expression of ghrelin receptor, GHSR-1a, and its functional role in the porcine ovarian follicles. *Growth Horm. IGF Res.*, 2009; 19: 68–76
- [32] Roper J., Francois F., Shue P.L., Mourad M.S., Pei Z., Olivares de Perez A.Z., Perez-Perez G.L., Tseng C.H., Blaser M.J.: Leptin and ghrelin in relation to *Helicobacter pylori* status in adult males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008; 93: 2350–2357
- [33] Rouach V., Bloch M., Rosenberg N., Gilad S., Limor R., Stern N., Greenman Y.: The acute ghrelin response to a psychological stress challenge does not predict the post-stress urge to eat. *Psychoneuroendocrinology*, 2007; 32: 693–702
- [34] Salles N., Menard A., Georges A., Salzmann M., de Ledinghen V., de Mascarel A., Emeriau J.P., Lamouliatte H., Megraud F.: Effects of *Helicobacter pylori* infection on gut appetite peptide (leptin, ghrelin) expression in elderly inpatients. *J. Gerontol. A Biol. Med. Sci.*, 2006; 61: 1144–1150
- [35] Schmid S.M., Hallschmid M., Jauch-Chara K., Born J., Schultes B.: A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men. *J. Sleep. Res.*, 2008; 17: 331–334
- [36] Shimada M., Date Y., Mondal M.S., Toshinai K., Shimbara T., Fukunaga K., Murakami N., Miyazato M., Kangawa K., Yoshimatsu H., Matsuo H., Nakazato M.: Somatostatin suppresses ghrelin secretion from the rat stomach. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 302: 520–525
- [37] Shiotani A., Miyaniishi T., Uedo N., Iishi H.: *Helicobacter pylori* infection is associated with reduced circulating ghrelin levels independent of body mass index. *Helicobacter*, 2005; 10: 373–378
- [38] Sirotkin A.V., Meszarosova M.: Comparison of effects of leptin and ghrelin on porcine ovarian granulosa cells. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2010; 39: 1–9

- [39] Suzuki K., Simpson K.A., Minnion J.S., Shillito J.C., Bloom S.R.: The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr. J.*, 2010; 57: 359–372
- [40] Takahashi K., Chin K., Akamizu T., Morita S., Sumi K., Oga T., Matsumoto H., Niimi A., Tsuboi T., Fukuhara S., Kangawa H., Mishima M.: Acylated ghrelin level in patients with OSA before and after nasal CPAP treatment. *Respirology*, 2008; 13: 810–816
- [41] Tatsuguchi A., Miyake K., Gudis K., Futagami S., Tsukui T., Wada K., Kishida T., Fukuda Y., Sugisaki Y., Sakamoto C.: Effect of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin expression in human gastric mucosa. *Am. J. Gastroenterol.*, 2004; 99: 2121–2127
- [42] Toshinai K., Date Y., Murakami N., Shimada M., Mondal M.S., Shimbara T., Guan J.L., Wang Q.P., Funahashi H., Sakurai T., Shioda S., Matsukura S., Kangawa K., Nakazato M.: Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology*, 2003; 144: 1506–1512
- [43] Toshinai K., Mondal M.S., Nakazato M., Date Y., Murakami N., Kojima M., Kangawa K., Matsukura S.: Upregulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001; 281: 1220–1225
- [44] Toshinai K., Yamaguchi H., Sun Y., Smith R.G., Yamanaka A., Sakurai T., Date Y., Mondal M.S., Shimbara T., Kawagoe T., Murakami N., Miyazato M., Kangawa K., Nakazato M.: Des-acyl ghrelin induces food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology*, 2006; 147: 2306–2314
- [45] Weigle D.S., Cummings D.E., Newby P.D., Breen P.A., Frayo R.S., Matthys C.C., Callahan H.S., Purnell J.Q.: Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 1577–1586
- [46] Yang J., Zhao T., Goldstein J.L., Brown M.S.: Inhibition of ghrelin O-acyltransferase (GOAT) by octanoylated pentapeptides. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2008; 10750–10755
- [47] Zizzari P., Longchamps R., Epelbaum J., Bluet-Pajot M.T.: Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinol.*, 2007; 148: 1648–1653

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.