

Grelin - peptid, ki poveča apetit

Grelin - appetite enhancing peptide

Mojca Lunder

Povzetek: Leta 1999 je japonski znanstvenik Kojima odkril in poimenoval peptidni hormon grelin, ki je vpleten v regulacijo izločanja ravnega hormona v hipotalamusu. Kmalu so odkrili, da ima pomembno vlogo tudi pri regulaciji apetita in energijskega ravnovesja. Grelin sestavlja 28 aminokislin. Njegova posebnost je oktanoilna skupina na hidroksilni skupini serina na položaju 3. Kljub temu, da je receptor za grelin v možganih (hipotalamus, hipofiza), je glavno mesto nastanka grelina v steni želodca. Gre torej za periferno signalno molekulo (kot leptin), ki sproži vnos hrane in obvešča centralno živčevje o prehranbenem stanju organizma. V zadnjem času mu pripisujejo tudi številne druge vloge kot je vpliv na izločanje želodčne kisline in praznjenje želodca, vpliv na delovanje srčno žilnega sistema in druge. Poznavanje delovanja grelina in njegovega receptorja, je povezano z različnimi možnostmi za farmakološko intervencijo.

Ključne besede: grelin, rastni hormon, energijsko ravnovesje

Abstract: In 1999 Japanese scientist Kojima discovered and named peptide hormone grelin, which is involved in regulation of hypothalamic growth hormone secretion. An important role in appetite regulation and energy balance was also soon discovered. It consists of 28 amino acids and is posttranslationally modified with an octanoyl group on serine at position 3. Although grelin receptor is found in the brain (hypothalamus, pituitary), grelin was surprisingly identified in the stomach wall. It is a peripheral signal molecule (like leptin) that initiates food intake and informs central nervous system about nutritional status of organisms. Recently new roles are emerging connected with new clinical applications, such as modulation of gastric acid secretion and gastric motility, diverse cardiovascular effects and others. Understanding the mechanism of grelin and its receptor leads to various possibilities for pharmacological intervention.

Keywords: grelin, growth hormone, energy balance

1 Odkritje

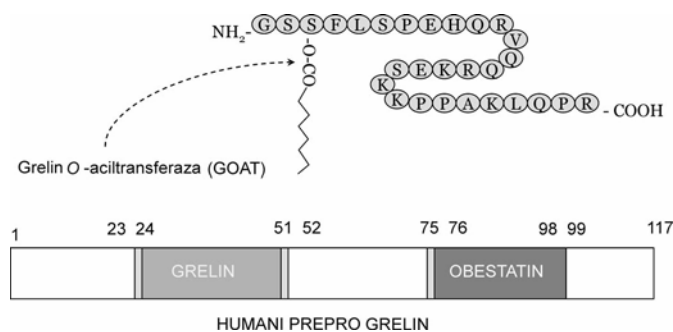
Pri iskanju učinkovin, ki poleg hormona somatoliberina spodbujajo sproščanje ravnega hormona (RH) iz hipofize, so leta 1977 raziskovalci našli na peptide, izpeljane iz endorfina. To je vodilo v razvoj peptidnih in nepeptidnih sinteznih molekul, ki so jih poimenovali sekretagogi ravnega hormona (1). Medtem ko mehanizem sproščanja RH zaradi delovanja somatoliberina poteka preko cAMP, delujejo sekretagogi RH preko inozitoltrifosfat/kalcijeve poti. In sicer preko receptorja, sklopljenega s proteinom G v hipotalamusu in hipofizi, ki so ga odkrili šele leta 1996 (2). Naravni ligand ni bil poznan vse do leta 1999, ko ga je odkril japonski znanstvenik Masayasu Kojima in ga poimenoval grelin («ghre» je proto-indoevropski koren besede »rasti») (3). Čeprav se receptor nahaja v možganih, je najpomembnejše mesto nastanka grelina stena želodca. Od tam se izloča v kri in potuje na mesto delovanja v možgane.

2 Struktura

Grelin je sestavljen iz 28 aminokislin in oktanoilne skupine, ki je pripeta na hidroksilni skupini serina na tretjem mestu. Oktanoilna skupina je posebnost tega peptida in je obvezna za njegovo delovanje na receptor in za biološko aktivnost (4), čeprav lahko določene učinke sproži tudi neacilirana oblika grelina (5). Na serin pripne oktanoilno skupino membranski encim grelin O-aciltransferaza (GOAT), ki se nahaja v steni želodca in črevesja in so ga odkrili šele nedavno (6).

Po odcepitvi signalnega zaporedja z grelinskega prekursorja, nastane progrelin in peptidni hormon obestatin (Slika 1), ki nasprotno od grelina povzroči zmanjšanje apetita in vnosa hrane (7).

Kot posledica alternativnega izrezovanja, povezovanja intronov in eksonov ter postranslacijskih modifikacij, nastanejo v manjši meri tudi druge oblike grelina: des-Gln¹⁴-grelin, dekanoilgrelin (1-28), decenoilgrelin (1-28), oktanoilgrelin (1-27), dekanoilgrelin (1-27) in deacilirani grelin (1-27) (8).



Slika 1: Struktura grelina in njegovega prekursorja.

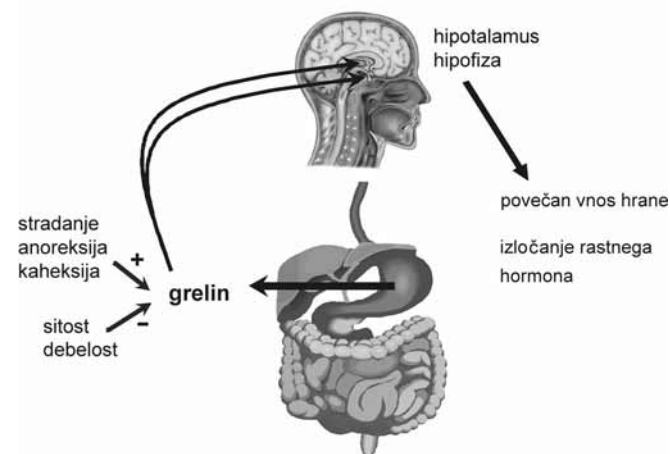
Figure 1: Structure of grelin and its precursor.

3 Izločanje in regulacija

Grelin nastaja pretežno v enteroendokrinih celicah podsluznice želodca, od koder se skozi steno kapilar izloča v plazmo. Stena želodca je torej glavni vir grelina v krvi, kar dokazuje tudi izrazit upad koncentracije, do katerega pride pri gasterektomiji. V manjši meri se njegovo nastajanje zasledili tudi v drugih delih prebavnega trakta (dvanajstnik, ozko črevo, debelo črevo) pa tudi v žlezah slinavkah, pljučih, srcu, jetrih, trebušni slinavki, ledvicah, placenti, testisih, nadledvični žlezi, ščitnici in centralnem živčevju (hipofiza, hipotalamus). Nivo izražanja v ostalih tkivih je precej nižji kakor v želodcu, zato je endokrino delovanje grelina, ki nastane izven prebavnega trakta, malo verjetno (5,9).

Struktura grelina pri različnih sesalskih vrstah je izredno ohranjena, še posebej 10 aminokislin na N-končnem delu. Tako se na primer človeški grelin od podganjega razlikuje le v dveh aminokislinah (8). Grelin ni prisoten le pri živalskih vrstah. Nedavno so podoben peptid našli tudi v rastlinah. Zaradi te obsežne prisotnosti v živih organizmih, mu pripisujejo pomembno vlogo v preživetju vrst (10).

Plazemski nivo grelina je pod nadzorom različnih dejavnikov, med njimi je najpomembnejši vnos hrane (Slika 2). Pri stradanju se plazemski nivo poveča in upade po obroku kot odziv na zvišano koncentracijo glukoze. Po obroku, bogatem z ogljikovimi hidrati, koncentracija grelina upade hitreje, kakor po maščobnem obroku, medtem ko beljakovinska hrana izzove različne, nasprotujoče si učinke. Koncentracija grelina v plazmi je obratno sorazmerna z indeksom telesne mase. Povišana je pri anoreksiji in kahesiji in znižana pri debelosti. Ob dosegu idealne telesne teže se normalizira. Edina izjema pri tem obratnem sorazmerju je sindrom Prader-Willi (genska bolezen, ki jo spremljata nenasična lakota in debelost), kjer je kljub debelosti nivo grelina v plazmi povišan.



Slika 2: Grelin je periferna signalna molekula, ki obvešča centralno živčevje o prehranbenem stanju organizma in ima pomembno vlogo pri regulaciji apetita, energijskega ravnovesja ter izločanja ravnega hormona v hipotalamusu.

Figure 2: Grelin is a peripheral signal molecule that informs central nervous system about nutritional status of organisms and has an important role in appetite regulation, energy balance and regulation of hypothalamic growth hormone secretion.

Poleg vnosa hrane zmanjša izločanje grelina tudi aktivacija somatostatinskih receptorjev. Tvrstna regulacija poteka po sistemu negativne povratne zanke, saj povečana koncentracija grelina poveča izločanje somatostatina. Nadalje je sproščanje grelina pod nadzorom holinergičnega sistema. Agonisti muskarinskih receptorjev stimulirajo, antagonist pa zavirajo, njegovo izločanje. Na izražanje in/ali izločanje vplivajo tudi peptid YY, oksintomodulin, urokortin (peptidi, ki zmanjšajo apetit in vnos hrane), hormoni občitnice in steroidni hormoni (testosteron) (5).

4 Biološka vloga in mehanizem delovanja

4.1 Izločanje ravnega hormona

Sproščanje ravnega hormona je pod nadzorom somatoliberina, somatostatina in po novejših dognanjih tudi grelina. Na začetku je prevladovalo mišljenje, da je to tudi njegova glavna funkcija. Grelin še močneje stimulira izločanje RH kakor somatoliberin, skupaj pa delujeta sinergistično.

Čprav deluje neposredno na celice hipofize, je za izrazito delovanje potrebno posredovanje hipotalamusa, saj se pri bolnikih z organskimi lezijami hipotalamusa, RH ne sprošča v zadostnih količinah kljub delovanju grelina. Eden izmed možnih mehanizmov je, da grelin sproži izločanje RH iz hipofize preko aferentnih vagusnih živčnih povezav, ki sprožijo sproščanja somatoliberina v hipotalamusu (11).

4.2 Vnos hrane in uravnavanje energijskega ravnovesja

Regulacija apetita in vnosa hrane je druga pomembna vloga grelina, ki je kmalu vzbudila pozornost. Grelin sodeluje pri začetku hranjenja, saj je tik pred tem njegova koncentracija v plazmi močno povišana, nato pa hitro upade. V arkuatnem jedru hipotalamusa grelin sproži izločanje oreksigenih peptidov (neuropeptid Y in agoutiju sorodni peptid) in zavre izločanje anoreksigenih peptidov (proopiomelanokortin), kar vodi v povečanje apetita in vnosa hrane.

Za razliko od ostalih oreksigenih peptidov hipotalamusa, je grelin učinkovit tudi kadar ga ne damo neposredno v možganske ventrikle. Tako pri živalih (12) kot pri človeku (13) sproži pri sistemskem vnosu občutek lakote in začetek hranjenja.

Povečanje apetita in sproščanje RH lahko sprožijo tudi periferni grelini signali iz želodca preko vagusa v možgane, kar dokazuje prisotnost receptorjev za grelin na aferentnih nevronih vagusa in dejstvo, da vagotomija ali senzorna denervacija vagusnih živčnih končičev prepreči učinke grelina (14).

Kronični vnos grelina (v možganske prekate ali subkutano) povzroči povečanje vnosa hrane, zmanjšanje porabe energije, zmanjšanje izčrpanja maščobnih zalog in povečanje izčrpanja zalog ogljikovih hidratov, kar vodi v povečanje telesne mase predvsem na račun maščobnega tkiva (15). Vendar proti pričakovanju miši brez gena za grelin niso manjše in nimajo manjše telesne mase. Od normalnih miši se ne razlikujejo po velikosti, hitrosti rasti, vnosu hrane, telesni sestavi, razmnoževanju, splošnem obnašanju in tkivni patologiji, za kar verjetno poskrbijo neuroendokrini kompenzacijski mehanizmi (16).

Kljub temu pa lahko vnos hrane in povečanje telesne teže, ki ju sproži grelin (zaradi eksogenega vnosa ali endogenega izločanja ob stradanju), zavremo z različnimi farmakološkimi pristopi v njegovi signalni poti. Sem sodijo antagonisti receptorja za grelin (17), vnos protiteles proti grelinu v možganske prekate (18), protismiselni oligonukleotidi, usmerjeni proti mRNA grelinskega receptorja (19) in aptameri RNA (*L*-oligonukleotidi), ki z vezavo neposredno na grelin preprečijo njegove učinke (20).

4.3 Vpliv na prebavni trakt

Grelin sproži začetni vnos hrane in nadalje vpliva na izločanje želodčne kisline ter na praznjenje in krčenje želodca. Rezultati večine študij kažejo, da grelin spodbuja izločanje želodčne kisline. Kljub nekaterim manjšim odstopanjem, ki so posledica različnih eksperimentalnih pogojev in različnih živalskih modelov, študije kažejo, da grelin ne deluje direktno na parietalne celice (parakrino ali endokrino), temveč najverjetneje preko vagusnih eferentnih vlaken, pri čemer je povečano ali zmanjšano izločanje odvisno od količine grelina (21).

Praznjenje in krčenje želodca sproži peptidni hormon motilin, ki se izloča v tankem črevesu. Za biološko aktivnost je pomemben *N*-končni del, ki ima podobno aminokislinsko zaporedje kot grelin. Strukturno sta si podobna tudi receptorja za oba hormona, zato ni presenetljivo, da grelin pospeši krčenje in praznjenje želodca (22). Do učinka lahko pride preko centralne aktivacije eferentnih nevronov, preko aktivacije vagusnih aferentnih nevronov ali enteričnega živčnega pleteža.

4.4 Vloga v kardiovaskularnem sistemu

V zadnjem času postaja čedalje bolj jasno, da grelin in sekretagogi RH vplivajo na delovanje srčno-žilnega sistema. Mehanizem, s katerim grelin povzroči povečanje krčljivosti srčne mišice, še ni čisto razjasnjen in je lahko tudi sekundarna posledica vazodilatacije ali delovanja RH (23). *In vitro* so na celičnih linijah dokazali njegovo protivnetno delovanje ter povečano preživetje in proliferacijo miocitov. Vsi ti učinki so podlaga za kardioprotektivno delovanje pri ishemijskih poškodbah srca, ki so ga potrdil tudi pri ljudeh.

Na kardiomiocitih obstajajo posebna vezavna mesta za grelin in sekretagoge RH, kar dokazuje, da grelin in sekretagogi RH delujejo neposredno na srce in ožilje in ne preko povečanega izločanja RH. Tako predstavljajo obetajoče terapevtske učinkovine pri srčnem popuščanju in sočasni kaheksiji (24).

4.5 Druge vloge

V ospredje prihajajo še številne druge vloge grelina, med drugim vpliva na presnovo glukoze in lipidov (25), na delovanje trebušne slinavke (26), na povečanje mineralne gostote kosti (27), sodeluje pri regulaciji reproduktivnih mehanizmov (28), povezujejo pa ga tudi s protivnetnim delovanjem (29).

5 Možnosti za klinične aplikacije

Znotraj neuroendokrinega področja je grelin možno uporabiti kot diagnostično sredstvo za določanje pomanjkanja RH, saj skupen vnos grelina in somatoliberina sproži močno povečano izločanje RH. Kljub temu se grelin in analogi niso obnesli pri terapiji stanj, povezanih s pomanjkanjem RH (30).

Antagonisti grelina imajo pomembni mesto v razvoju terapije debelosti, agonisti pa pri terapiji kaheksije. Pri bolnikih s kaheksijo zaradi srčne odpovedi ali raka, je plazemska koncentracija endogenega grelina sicer kompenzatorno že povečana, a vnos eksogenega grelina še dodatno izboljša pridobivanje teže in vnos hrane (31). Po drugi stani pa antagonisti grelina in njegovi ligandi (*L*-oligonukleotidi) zmanjšujejo vnos hrane in telesno težo (20).

Zaradi vpliva na krčenje in praznjenje želodca (21), bi bil lahko uporaben pri paralitičnem ileusu in motnjah krčenja želodca po operacijah. Kardioprotektivni učinki grelina bi koristili pri kroničnemu popuščanju srca, aterosklerozi in preprečevanju poškodb srca, povezanimi z ishemijo med operacijami (24).

6 Zaključek

Odkritje grelina leta 1999 predstavlja prelomnico na področju poznavanja delovanja RH in nove vpogleda v regulacijo vnosa hrane, kopičenje telesne maščobe ter delovanje prebavnega trakta. Fiziološka vloga grelina pri rasti in energijski homeostazi še ni popolnoma razjasnjena, kar dokazujejo tudi miši brez gena za grelin, ki se ne razlikujejo od normalnih. Po tem se grelin pomembno razlikuje od leptina (debel fenotip pri miših brez leptina), vendar to še ne izključuje potencialne klinične uporabnosti grelina in njegovih analogov.

Zaradi širokega spektra učinkov, ki so jih dokazali za grelin, je potrebno njegovo fiziološko vlogo sistematično preučiti in razumeti, preden lahko zanesljivo govorimo o potencialnih terapevtskih možnostih pri boleznih.

7 Literatura

1. Feighner SD, Howard AD, Prendergast K et al. Structural requirements for the activation of the human growth hormone secretagogue receptor by peptide and nonpeptide secretagogues. *Mol Endocrinol* 1998; 12 (1): 137-45.
2. Howard AD, Feighner SD, Cully DF et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273 (5277): 974-7.
3. Kojima M, Hosoda H, Date Y et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999 ; 402 (6762): 656-60.
4. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M et al. Ghrelin - a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25 (1): 27-68.
5. Ghigo E, Broglio F, Arvat E et al. Ghrelin: more than a natural GH secretagogue and/or an orexigenic factor. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62 (1): 1-17.
6. Yang J, Brown MS, Liang G et al. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell* 2008 ; 132 (3): 387-96.
7. Gualillo O, Lago F, Casanueva FF et al. One ancestor, several peptides post-translational modifications of preproghrelin generate several peptides with antithetical effects. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 256 (1-2): 1-8.
8. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci* 2006; 100 (5): 398-410.
9. De Vriese C, Delporte C. Autocrine proliferative effect of ghrelin on leukemic HL-60 and THP-1 cells. *J Endocrinol* 2007; 192 (1): 199-205.
10. Aydin S. Ghrelin may be a universal peptide in all living organisms. *Turk J med Sci* 2007; 37 (2): 123-124.
11. Lengyel AM. From growth hormone-releasing peptides to ghrelin: discovery of new modulators of GH secretion. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50 (1): 17-24.
12. Wren AM, Small CJ, Ward HL et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141(11): 4325-8.

13. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (12): 5992.
14. Date Y, Murakami N, Toshinai K et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002; 123 (4): 1120-8.
15. Nakazato M, Murakami N, Date Y et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409 (6817): 194-8.
16. De Smet B, Depoortere I, Moechars D et al. Energy homeostasis and gastric emptying in ghrelin knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316 (1): 431-9.
17. Asakawa A, Inui A, Kaga T et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 2003; 52 (7): 947-52.
18. Carlson MJ, Cummings DE. Prospects for an anti-ghrelin vaccine to treat obesity. *Mol Interv* 2006; 6 (5): 249-52.
19. Shuto Y, Shibasaki T, Otagiri A et al. Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *J Clin Invest* 2002; 109 (11): 1429-36.
20. Shearman LP, Wang SP, Helmling S et al. Ghrelin neutralization by a ribonucleic acid-SPM ameliorates obesity in diet-induced obese mice. *Endocrinology* 2006; 147 (3): 1517-26.
21. Peeters TL. Ghrelin: a new player in the control of gastrointestinal functions. *Gut* 2005; 54 (11): 1638-49.
22. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 276 (3): 905-8.
23. Enomoto M, Nagaya N, Uematsu M et al. Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105 (4): 431-5.
24. Isgaard J, Barlund A, Johansson I. Cardiovascular effects of ghrelin and growth hormone secretagogues. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2008; 8 (2): 133-7.
25. Broglio F, Prodám F, Me E et al. Ghrelin: endocrine, metabolic and cardiovascular actions. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (5): 23-5.
26. Jaworek J. Ghrelin and melatonin in the regulation of pancreatic exocrine secretion and maintaining of integrity. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 (5): 83-96.
27. Lengyel AM. From growth hormone-releasing peptides to ghrelin: discovery of new modulators of GH secretion. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50 (1): 17-24.
28. García MC, López M, Alvarez CV et al. Role of ghrelin in reproduction. *Reproduction* 2007; 133 (3): 531-40.
29. Dixit VD, Taub DD. Ghrelin and immunity: a young player in an old field. *Exp Gerontol* 2005; 40 (11): 900-10.
30. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (5): 790-8.
31. DeBoer MD, Zhu XX, Levasseur P et al. Ghrelin treatment causes increased food intake and retention of lean body mass in a rat model of cancer cachexia. *Endocrinology* 2007; 148 (6): 3004-12.