

# Wpływ greliny na przewód pokarmowy

Influence of ghrelin on the gastrointestinal tract

Piotr Pietrzak<sup>1</sup>, Anna Kotunia<sup>2</sup>, Michał Marek Godlewski<sup>1</sup>, Romuald Zabielski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

<sup>2</sup>Instytut Fizjologii i Żywienia Zwierząt im. J. Kielanowskiego PAN w Jabłoncej

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (4): 185–191

**Słowa kluczowe:** jelito, żołądek, receptor grelinowy, noworodek.

**Key words:** intestine, stomach, ghrelin receptor, neonate.

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Romuald Zabielski, Katedra Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego, ul. Nowoursynowska 159, 02-766 Warszawa, e-mail: rzabielski@plusnet.pl

## Streszczenie

Grelina jest to 28-aminokwasowy peptyd z grupą oktanylową przyłączoną do 3. aminokwasu – seryny. Po raz pierwszy wyizolowano ją z żołądka człowieka oraz szczura w 1999 r. Grelina powstaje w procesie potranslacyjnej obróbki preproghreliny. Hormon ten poza żołądkiem jest obecny m.in. w przysadce mózgowej, nerkach, płucach, łożysku i trzustce. Do najważniejszych funkcji greliny u dorosłych zwierząt (szczurów) należy zwiększenie apetytu, stymulacja sekrecji hormonu wzrostu oraz motoryki przewodu pokarmowego. Grelina wzmacnia również efekt cytoprotekcyjny w przewodzie pokarmowym. Ostatnie badania na nowo narodzonych zwierzętach (prosiętach) pokazały, iż grelina powoduje zmniejszenie masy ciała, skrócenie długości jelita cienkiego oraz kosmków jelitowych i tym samym hamuje tempo rozwoju jelita u noworodków. Podobne efekty obserwowano w żołądku i jelicie cienkim u nowo narodzonych szczurów, jednakże po odsadzeniu uzyskano odwrotne efekty. Badania *in vitro* wykazały pozytywny wpływ greliny na proliferację komórek oraz ich przeżywalność.

## Rys historyczny – odkrycie greliny

W 1999 r. Kojima i wsp. [1] odkryli nowy endogenny ligand dla receptorów hormonu wzrostu GHS (ang. *growth hormone secretagogue*), który nazwano greliną. Część cząsteczka ta zbudowana jest z 28 aminokwasów oraz grupy oktanylowej przyłączonej do 3. aminokwasu – seryny [1]. W ludzkiej surowicy występuje również cząsteczka greliny pozbawiona grupy oktanylowej, która prawdopodobnie nie ma działania endokrynowego. Hosoda i wsp. [2] wyizolowali z żołądka człowieka 4 pochodne greliny, które sklasyfikowano ze względu na budowę grupy acylowej przy cząsteczce seryny. Peptydy, które wyróżniono, albo nie miały żadnego podstawnika (najliczniejsze), albo miały ja-

## Abstract

Ghrelin is a 28-amino-acid acylated peptide with an octanoic group on the serine residue. Ghrelin was primarily isolated from the rat and human stomach in 1999. Ghrelin is derived from a preproghrelin by posttranslational processing. Ghrelin has also been detected in the pituitary gland, kidney, lung, placenta and pancreas. The most important function of ghrelin in adult animals (rats) is to stimulate food intake, growth hormone secretion and motility. Ghrelin also enhances the cytoprotective effect in the gastrointestinal tract. Recent studies on newborn piglets showed that ghrelin reduces body weight and small intestine and villi length, and therefore slows the development of the neonatal intestine. Similar effects were observed in the stomach and small intestine in newborn rats but after weaning the results were quite the opposite. Studies *in vitro* showed a positive effect of ghrelin on cell proliferation and survival.

ko podstawnik grupę oktanylową (C8:0 – forma aktywna), dekanoylową (C10:0) lub decenoylową (C10:1). Poza wymienionymi formami Kojima i wsp. zidentyfikowali również cząsteczkę greliny, którą nazwali grelina-des-Gln14. Forma ta również podlega procesowi acylacji, lecz w jej cząsteczce brakuje glutaminy w pozycji 14., dlatego zamiast 28 aminokwasów ma 27. Tomesetto i wsp. [3] określili ludzką grelinę jako peptyd spokrewniony z motyliną (ang. *motylin-related peptide*) ze względu na wysoką – 36% – homologię ze strukturą motyliny. Zaobserwowano także podobieństwo w aktywności biologicznej między tymi hormonami. Prekursor peptydu spokrewnionego z motyliną (ang. *pre-promotylin-related peptide*) jest wytwarzany

przez komórki endokryne występujące w błonie śluzowej żołądka i wykazuje pełne podobieństwo do preprogreliny, z wyjątkiem grupy oktanylowej, która nie występuje w cząsteczce prepromotyliny. W wyniku potranslacyjnej obróbki progreliny poza właściwą greliną powstaje też aktywny 23-aminokwasowy peptyd o działaniu przeciwnym do greliny [4], nazwany obestatyną.

### Ekspresja greliny w organizmie

Największe nasilenie procesów translacji mRNA kodującego sekwencję greliny obserwuje się w żołądku [1, 5]. W innych narządach, takich jak przysadka mózgowa, nerki, płuca, łożysko, jądra i trzustka, mRNA kodujący grelinę występuje w niższym stężeniu. Śladową ilość grelinowego mRNA wykryto również w adipocytach, mięśniach szkieletowych, wątrobie i skórze [6]. Ilość mRNA kodującego grelinę w przewodzie pokarmowym maleje w miarę oddalania się od żołądka. U płodów silną ekspresję mRNA greliny wykazano w żołądku, jelicie i trzustce [6]. Znaczne ilości greliny całkowitej i aktywnej wykryto także w sierze i mleku loch [7], co zrodziło pytanie o możliwości regulacji przez ten hormon rozwoju przewodu pokarmowego u noworodków od strony światła jelita. Głównym źródłem greliny u dorosłych zwierząt i ludzi są komórki endokryne typu X/A, występujące w błonie śluzowej dna żołądka [5]. Zalicza się je do komórek typu zamkniętego, gdyż nie mają fizycznego kontaktu ze światłem przewodu pokarmowego. Stężenie greliny we krwi jest zróżnicowane i zależy od budowy cząsteczki. U ludzi poziom aktywnej greliny waha się 10–20 fmol/l, podczas gdy greliny całkowitej 100–150 fmol/l. Stężenie greliny całkowitej we krwi szczurów jest znacznie wyższe niż u ludzi i wynosi  $1780 \pm 535$  fmol/l [8]. U dorosłego człowieka osoczowe stężenie aktywnej greliny w okresie międzytrawiennym wynosi 650 pg/ml, po spożyciu posiłku 400 pg/ml, a u ludzi otyłych odpowiednio 450 pg/ml i 300 pg/ml [9]. Głodzenie 4-krotnie podnosi stężenie greliny we krwi obwodowej u szczurów [10]. Przeprowadzone przez Kojimę i wsp. [1] analizy immunohistochemiczne wykazały obecność niewielkiej liczby neuronów wytwarzających grelinę w jądrach łukowatych podwzgórza (ang. *arcuate nucleus* – ARC) w ośrodkowym układzie nerwowym.

### Receptor grelinowy

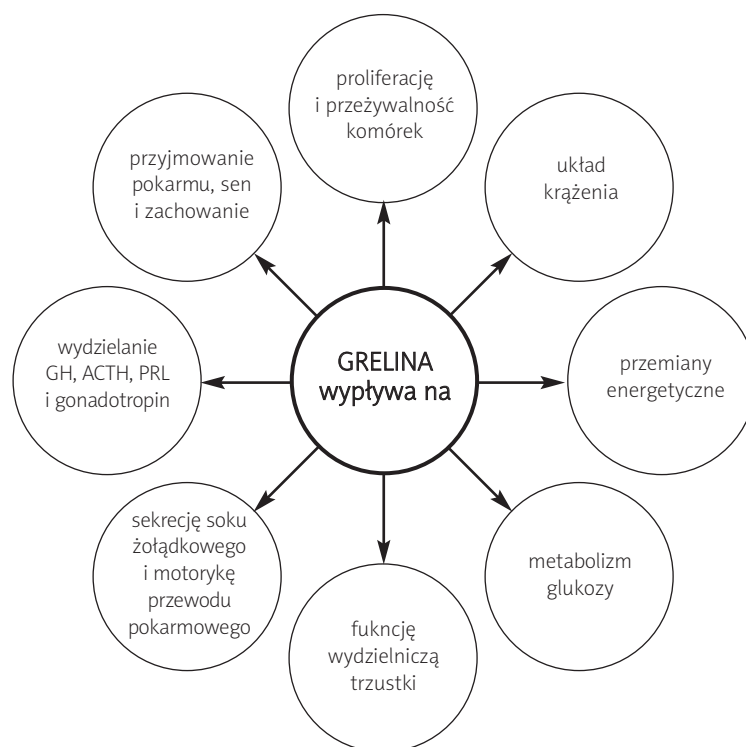
Grelina jest naturalnym agonistą receptora GHS (ang. *growth hormone secretagogue receptor* – GHS-R). Wyróżniono 2 izoformy tego receptora, tj. GHS-R1a, zbudowany z 366 aminokwasów i o masie molekularnej 41 kDa, oraz GHS-R1b, składający się z 289 aminokwasów. Receptory GHS różnią się od siebie budową, GHS-R1a jest pełnowymiarowym transkryptem, natomiast w receptorze GHS-R1b brak 6. i 7. domeny transbł-

nowej. Grelina wiąże się wyłącznie z receptorem GHS-R1a. Do jego pełnej aktywacji wystarczy sekwencja pierwszych czterech bądź pięciu aminokwasów (Gly-Ser-Ser (grupa oktanylowa)-Phe) znajdujących się przy N-końcu łańcucha greliny, a obecność hydrofobowego podstawnika w cząsteczce seryny jest kluczowa w celu jego uaktywnienia. Połączenie greliny z GHS-R1a powoduje aktywację fosfolipazy C, prowadzącej do wzrostu fosforanu inozytoli ( $IP_3$ ), później następuje aktywacja białkowej kinazy C i uwolnienie  $Ca^{2+}$  z magazynów wewnątrzkomórkowych. Równolegle aktywacja GHS-R prowadzi do zahamowania aktywności kanałów potasowych, umożliwiając wyjście jonów wapnia przez regulowany napięciem kanał typu L. Receptory GHS występują praktycznie w każdym miejscu w organizmie, począwszy od mózgu (w jądrach podwzgórza, hipokampie, substancji szarej), poprzez serce, trzustkę, nerki, komórki układu odpornościowego (limfocyty B i T), aż do płuc, gonad, wątroby, mięśni szkieletowych oraz żołądka; lokalizowano je także na komórkach raka piersi [11, 12].

### Biologiczna aktywność greliny

Biologiczna aktywność greliny wiąże się z metabolizmem oraz bilansem energetycznym organizmu (ryc. 1). U ludzi i zwierząt grelina pobudza sekrecję hormonu wzrostu (GH), stymuluje uwalnianie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), prolaktyny (PRL), kortyzonu i aldosteronu [11], zwiększa apetyt, pobudza motorykę przewodu pokarmowego, hamuje natomiast sekrecję hormonu tyreotropowego (TSH). Według niektórych autorów stężenie greliny jest powiązane z poziomem krążącej glukozy, na który wpływa, pośrednio poprzez uwalnianie GH, wzrost stężenia osoczowej insuliny oraz stymulację glukoneogenezy [13].

Englander i wsp. [14] prowadząc badania na szczurach Fisher-344, wykazali, iż produkcja i sekrecja greliny jest znacznie wyższa u osobników starych, 25-miesięcznych, niż u osobników młodych i w średnim wieku. Ilość mRNA kodującego grelinę była 4 razy wyższa niż u młodych (5-miesięcznych), a stężenie peptydu było 1,5 razy wyższe. Podanie egzogennej greliny (1  $\mu$ g/kg oraz 5  $\mu$ g/kg) wzmogło sekrecję GH u starych szczurów do istotnie wyższego poziomu niż u młodych. U prosiąt po odsadzeniu grelina powoduje krótkotrwały wyrzut GH do krwi w ciągu 15 min po podaniu. Nakahara i wsp. [15] przeprowadzili doświadczenie na szczurach, mające wykazać wpływ egzogennej greliny podawanej matkom na przebieg laktacji oraz na noworodki. W doświadczeniu brały udział 2 grupy zwierząt – grupa badana, w której matki otrzymywały grelinę drogą iniekcyjną, oraz kontrolna, w której matkom podawano sól fizjologiczną. W 4. dniu doświadczenia połowę noworodków zamie-



Ryc. 1. Biologiczna aktywność greliny

Fig. 1. Biological activity of ghrelin

niono między grupami. Zauważono wzrost apetytu i produkcji mleka u matek otrzymujących grelinę, a masa ich potomstwa była wyższa niż w grupie kontrolnej. Gdy młode odstawiono od matek otrzymujących grelinę i dołączono do matki otrzymującej sól fizjologiczną, masa ciała nadal rosła szybciej niż w grupie kontrolnej, lecz pod koniec doświadczenia (8. dzień laktacji) była niższa niż u młodych, które cały czas utrzymywano z matkami *grelinowymi*. Sugeruje się, iż egzogenna grelina podawana w czasie laktacji stymuluje syntezę mleka przez wzrost przepływu krwi przez gruczoł mlekowy. Analogicznie u szceniąt suk, którym podawano grelinę we wczesnej fazie laktacji oraz prosiąt, obserwowano stymulację wzrostu masy ciała [15]. Eksperymenty i badania kliniczne prowadzone na osobnikach dorosłych dowiodły, że grelina podawana ludziom i szczurom powoduje zwiększony apetyt oraz zapoczątkowuje uczucie głodu [16]. Niestety, zauważono, że indukowany podaniem greliny wzrost masy ciała następuje głównie poprzez odkładanie tkanki tłuszczowej, bez zmian w układzie kostnym i mięśniowym [17]. Okazało się, iż podanie greliny do ośrodkowego układu nerwowego (do komór mózgu) wywołuje silniejszy efekt niż podanie obwodowe [17]. Bowers [18] pokazał, że obwodowe podanie syn-

tetycznej greliny i analogów receptorów grelinowych powoduje efekt oreksygeny i adipogeny, jakiego nie zaobserwowano po obwodowym podaniu innych oreksygennych substancji, takich jak NPY (ang. *neuropeptyd Y*) i AgRP (ang. *agouti-related peptide*), działających w ośrodkowym układzie nerwowym. Nasunęło to przypuszczenia dotyczące zdolności przechodzenia greliny przez barierę krew-mózg za pośrednictwem neuronów wykazujących ekspresję receptorów GHS w jądrach podwzgórza [18]. Hipotezę tę potwierdza fakt, iż obwodowe podanie greliny powoduje wzrost ekspresji NPY i AgRP w jądrach łukowatych. Grelina, jako hormon regulujący homeostazę energetyczną organizmu, działa poprzez 2 główne drogi podwzgórzowe. Jedna obejmuje neurony NPY, druga receptory melanokortykoidowe oraz antagonistyczne i agonistyczne ligandy, tj. anoreksygeny POMC i oreksygeny AgRP, produkowany w neuronach NPY. Askawa i wsp. [19] oraz Date i wsp. [20] udowodnili udział greliny w przekazywaniu informacji w neuronach aferentnych (czuciowych) i eferentnych nerwu błędnego. Zablockowanie przewodnictwa nerwu błędnego powodowało zniesienie stymulacji apetytu, sekrecji GH, aktywacji produkcji NPY i neuronów produkujących GHRH po podaniu greliny. Z kolei Masuda i wsp. [21]

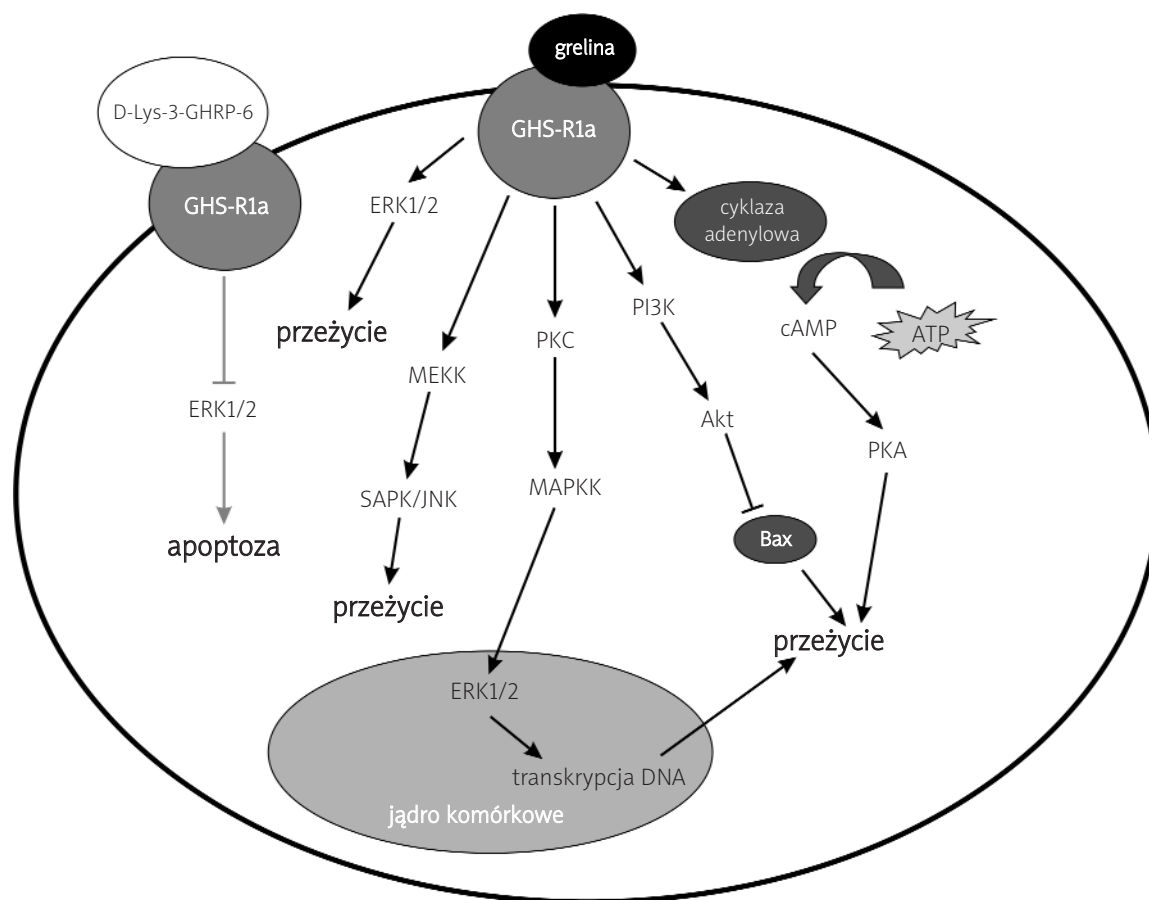
wykazali zależny od dawki wzrost sekrecji kwasu żołądkowego oraz zwiększenie amplitudy oraz częstotliwości skurczów przewodu pokarmowego po podaniu greliny. Efekt znoszony uzyskano po wagotomii i podaniu atropiny, przyjmowanie histaminy nie powodowało zmian. Date i wsp. [22] podając do III komory mózgu grelinę znieczulonym szczurom, uzyskiwali stymulację sekrecji kwasu żołądkowego, którą znosiła wagotomia lub wcześniejsze podanie atropiny.

Ważną i nie do końca zbadaną funkcją greliny jest jej efekt cytoprotekcyjny. Sibila i wsp. [23] oraz Konturek i wsp. [24] wykazali, iż dożylnie podanie greliny u osobników dorosłych zmniejsza, w sposób zależny od dawki, uszkodzenia błony śluzowej wywołane dożyłkowym wlewem 75% alkoholu etylowego, przez znaczne obniżenie poziomu ekspresji mRNA kodującego czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor- $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) i wzrost produkcji prostaglandyn PGE<sub>2</sub>. Towarzyszył temu również znaczny wzrost lokalnego przepływu krwi w naczyniach żołądka, który, jak się przypuszcza, odgrywa kluczową rolę w mechanizmach ochrony błony śluzowej. Poza lokalnym zwiększeniem przepływu krwi w żołądku grelina wywiera też znaczny ogólny wpływ na układ sercowo-naczyniowy u ludzi. Nagaya i wsp. [11] zaobserwowali, iż dożylnie podanie greliny powoduje znaczny spadek ciśnienia tętniczego, zwiększenie objętości wyrzutowej, przy zachowanej częstotliwości skurczów serca zarówno u osób zdrowych, jak i z niewydolnością krążenia. Granata i wsp. [25] wykazali, że grelina (acylowana i nieacylowana) stymuluje proliferację komórek  $\beta$  wysp trzustki linii HIT-T15 w badaniach *in vitro*, hamuje też w sposób zależny od dawki apoptozę indukowaną przez głodzenie oraz równoczesne podanie INF- $\gamma$  z TNF- $\alpha$ . Granata i wsp. [25] zaobserwowali, że grelinę produkują i wydzielają komórki HIT-T15 i może ona działać na drodze autokrynej bądź parakrynej. W razie głodzenia przez pozbawienie surowicy, poziom greliny *wytworzonej* jest wystarczający do efektu cytoprotekcyjnego, natomiast w przypadku traktowania komórek INF- $\gamma$  z TNF- $\alpha$  jest zbyt niski, by zapewnić komórkom przeżycie. Podobnie pozbawienie wpływu greliny *wytworzonej*, poprzez podanie przeciwciał antygrelinowych, spowodowało wzrost apoptozy w komórkach linii HIT-T15. W efekcie antyapoptotycznym i cytoprotekcyjnym greliny pośredniczy szlak cAMP/PKA. Zablokowanie cykazy adenylowej (AC) i PKA specyficznymi inhibitorami powoduje zahamowanie efektu antyapoptotycznego greliny, jednakże zablokowanie każdego z nich osobno nie daje tego efektu. Hamowanie apoptozy odbywa się także poprzez aktywację szlaku Akt i ERK1/2 (ryc. 2.). Kim i wsp. [26] wykazali, iż grelina wywiera proliferacyjny efekt na kultury preadipocytów linii 3T3L1, analogiczny do efektu wywieranego przez

IGF-I, poprzez stymulację replikacji DNA (przejście komórek z fazy G1 do S). Podobnie jak w przypadku komórek  $\beta$  trzustki (linia HIT-T15), grelina chroni przed apoptozą wywołaną głodem przez zależną od dawki hormonu oraz od stopnia zróżnicowania adipocytów fosforylacją ERK1/2 i aktywacją szlaku PI3K/Akt. Powodowało to zahamowanie ścieżki JNK i SAPK oraz zwiększenie dokomórkowego transportu glukozy, efekt ten był potencjalizowany przez dodanie insuliny do mieszaniny inkubacyjnej. Chung i wsp. [27] opisali wpływ greliny na komórki nerwowe podwzgórza szczura poddane OGD (pozbawione glukozy i niedotlenione, ang. *oxygen-glucose deprivation*). OGD stosuje się jako model indukcji apoptozy w komórkach nerwowych szczura w kulturach *in vitro*. W zależności od zastosowanej dawki grelina, podobnie jak IGF-I, istotnie obniżała odsetek komórek podlegających apoptozie. Najsilniejszy efekt występował przy stężeniu 10<sup>-13</sup> mol/l. Zastosowanie specyficznego antagonisty (D-Lys-3-GHRP-6W) potwierdziło, iż w neuroprotekcijnym działaniu greliny uczestniczy receptor GHS-R1a. Analogicznie, jak w adipocytach i komórkach  $\beta$  trzustki w neuronach, grelina wpływała poprzez zależną od czasu działania i stężenia hormonu aktywację kinazy ERK1/2 (ryc. 2.). Chung i wsp. [27] blokując MAPK, PI3K, PKC i PKA, zauważyli istotne zmniejszenie fosforylacji ERK1/2 wywołane zastosowaniem greliny. Otrzymane wyniki sugerują, iż w antyapoptotycznym efekcie greliny w komórkach nerwowych poddanych OGD uczestniczą wszystkie ww. szlaki. Udowodniono także, iż grelina nie zmienia aktywności p38 i JNK, natomiast istotnie stymuluje aktywność ERK1/2 w warunkach normoksji. Wyniki te sugerują różne działanie greliny na izoformy kinazy MAPK. OGD powodowało ponadto obniżenie ekspresji białek antyapoptotycznych Bcl-2, równolegle indukując translokację białek proapoptotycznych Bax do mitochondriów, efekt znoszony po traktowaniu komórek greliną.

#### *Tango grelinowo-leptynowe*

Zaobserwowano, iż wahania poziomu greliny w osoczu krwi są skorelowane z poziomem leptyny. Podczas głodzenia poziom greliny w osoczu wzrastał przy jednoczesnym spadku poziomu leptyny, a podczas karmienia sytuacja ulegała odwróceniu [28]. Określenia *tango grelinowo-leptynowe* po raz pierwszy użyli Cummings i Foster [29] w celu zaakcentowania ścisłej zależności tych hormonów w regulacji gospodarki energetycznej, apetytu i masy ciała. Grelina, w sposób zależny od stężenia, aktywuje neurony jąder łukowatych, podczas gdy leptyna jest ich inhibitorem. Kim i wsp. [30] wykazali, iż długotrwałe domózdzkowe bądź dokomorowe podawanie leptyny redukowało poziom glukozy i insuliny we krwi, obniżało przyjmowanie pokarmu o 39%, redukowało masę tkanki tłuszczowej o 41%, podczas gdy jednoczesne podanie greliny znosiło



Ryc. 2. Mechanizm oddziaływania greliny na wewnątrzkomórkowe szlaki przeżycia i śmierci  
 Fig. 2. Mechanism of ghrelin action on intracellular survival and death pathway

ten efekt. Doświadczalne podanie insuliny i leptyny redukowało poziom greliny, a czas ustąpienia efektu był uzależniony od dawki hormonu [31]. Glukagon z kolei powodował znaczny, krótkotrwały wzrost poziomu sekrecji greliny w żołądku [31].

### Rola greliny u noworodka

Zauważono, że wysoki poziom greliny, obserwowany podczas głodzenia, utrudniał implantację zarodka w błonie endometrium. W czasie ciąży u ludzi stwierdzono, iż poziom greliny w żyłce pępowinowej jest znacząco wyższy niż w tętnicy, co może świadczyć o tym, że płód wpływa na metabolizm i apetyt matki poprzez grelinę przekazywaną jej przez barierę łożyskową [32]. Podanie greliny egzogennej szczurom w późnej fazie ciąży powoduje znaczny wzrost masy urodzeniowej [33], a jednorazowe jej zażycie wywołuje wzrost sekrecji GH u noworodków [33], nie zauważono natomiast korelacji między GH a stężeniem naturalnie wydzielanej greliny [34].

U szczurów zaraz po urodzeniu obserwowano ekspresję mRNA kodującego grelinę w warstwie mięśniowej żołądka. Najszybszy wzrost ekspresji mRNA stwierdzono między 1. i 2. tyg. życia, najwyższe stężenie greliny w 8. tyg. u samców, natomiast u samic w 7. tyg. życia. Rozmieszczenie komórek ekspresujących grelinę ulegało zmianom, do 2. tyg. komórki te znajdowały się u podstawy gruczołów żołądkowych, a od ok. 3. tyg. życia przemieszczały się z części podstawnej w kierunku ujścia [35]. Stężenie greliny w osoczu wzrasta szybko po urodzeniu [34, 36], w sposób odwrotnie proporcjonalny do masy urodzeniowej i stężenia IGF-I we krwi [34]. Dembiński i wsp. [37] nie zaobserwowali istotnych statystycznie zmian w masie ciała oraz przepływie krwi przez trzustkę u ssących szczurów po podaniu egzogennej greliny w dawce 4, 8 i 16 nmol/kg przez 7 oraz 14 dni, natomiast masa narządu oraz synteza DNA w trzustce była znacząco niższa. W tej grupie zwierząt dostrzeżono też istotny wzrost poziomu GH, lecz nie nastąpiły

zmiany w stężeniu IGF-I. U 7-dniowych szczurów stwierdzono istotny wzrost masy ciała, przyjmowania pokarmu, masy, syntezy i zawartości DNA w trzustce po podaniu greliny [37]. W grupie szczurów odsadzonych, którym grelinę podawano przez 5 dni, dostrzeżono, że nastąpiło zwiększenie przyjmowania pokarmu, lecz tylko w przypadku farmakologicznej dawki 16 nmol/kg [37]. Zauważono również znaczny wzrost masy narządu oraz syntezy DNA w trzustce, nie zaobserwowano natomiast żadnych zmian hemodynamicznych. Warzecha i wsp. [38] wykazali, iż dootrzewnowe podanie greliny egzogennej powoduje spadek stężenia greliny całkowitej we krwi u szczurów ssących, istotne zmniejszenie masy i syntezy DNA w żołądku oraz znaczny wzrost stężenia GH. Nie zanotowano natomiast zmian w masie ciała zwierząt i stężeniu IGF-I. Podanie greliny u 7-tygodniowych szczurów spowodowało istotny wzrost stężenia tego hormonu w osoczu, stężenia GH i IGF-I w surowicy krwi, wzrost masy ciała i żołądka oraz zwiększenie poziomu syntezy DNA w błonie śluzowej. [38].

Badania przeprowadzone na noworodkach prosiąt odstawionych od matki w 24 godz. po urodzeniu, utrzymywanych w systemie sztucznej maciory i żywionych preparatem mlekozastępczym, wskazują, iż dożołądkowa suplementacja greliną (15 µg/kg m.c. co 8 godz.) prowadzi do istotnej redukcji masy ciała i długości jelita cienkiego. Analiza histometryczna wykazała zmniejszenie grubości błony śluzowej i mięśniowej jelit, znaczne skrócenie kosmków w części środkowej i dystalnej jelita czczego oraz w jelicie biodrowym [39]. Wyniki uzyskane u nowo narodzonych szczurów i prosiąt wskazują, że grelina w pierwszych dniach po urodzeniu może hamować/spowalniać rozwój jelita, zwłaszcza nabłonka jelitowego. Nie można też wykluczyć, że grelina u noworodków może opóźniać zamykanie bariery jelitowej, ułatwiając tym samym transfer białek siary i mleka do organizmu noworodka.

## Podsumowanie

Grelina jest hormonem wytwarzanym głównie w przewodzie pokarmowym, lecz receptory i efekty jej działania obserwuje się w wielu tkankach i narządach zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Badania prowadzone na szczurach oraz prosiętach sugerują, iż efekt jej działania może zależeć od wieku. Do tej pory grelinę opisywano jako główny związek stymulujący przyjmowanie pokarmu, co spowodowało jej zaszeregowanie do czynników powodujących otyłość. Ostatnie badania na nowo narodzonych zwierzętach sugerują znaczny udział tego hormonu w regulacji tempa rozwoju zarówno prenatalnego, jak i postnatalnego. Udowodniono też, iż agoniści greliny mogą wykazywać charakter antyproliferacyjny, a antagoniści mogą indukować proliferację w niektórych

przypadkach nowotworów u ludzi. Molekularny mechanizm działania greliny nie został jeszcze ostatecznie poznany, jakkolwiek niektórzy autorzy sugerują jej wpływ na wewnątrzkomórkowe szlaki przeżycia i śmierci. Wydaje się też, iż grelina jest w stanie bezpośrednio indukować śmierć komórki na ścieżce receptorowej.

## Piśmiennictwo

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y i wsp. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.
2. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T i wsp. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem* 2003; 278: 64-70.
3. Tomasetto C, Karam SM, Ribieras S i wsp. Identification and characterization of a novel gastric peptide hormone: the motilin-related peptide. *Gastroenterology* 2000; 119: 395-405.
4. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O i wsp. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 985-6.
5. Date Y, Kojima M, Hosoda H i wsp. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255-61.
6. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA i wsp. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988-91.
7. Wolinski J, Kotunia A, Romanowicz K i wsp. Ghrelin is present in swine colostrum, milk and plasma. *Regul Pept* 2006; 135: 167.
8. Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Clinical endocrinology and metabolism. Ghrelin, a novel growth-hormone-releasing and appetite-stimulating peptide from stomach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 517-30.
9. Guo ZF, Zheng X, Qin YW i wsp. Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1875-80.
10. Konturek SJ, Pepera J, Zabielski K i wsp. Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 293-317.
11. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M i wsp. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: 1483-7.
12. Hattori N, Saito T, Yagyu T i wsp. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4284-91.
13. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ i wsp. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 590-3.
14. Englander EW, Gomez GA, Greeley GH. Alterations in stomach ghrelin production and ghrelin-induced growth hormone secretion in the aged rat. *Mech Ageing Dev* 2004; 125: 871-5.
15. Nakahara K, Hayashida T, Nakazato M i wsp. Effect of chronic treatments with ghrelin on milk secretion in lactating rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303: 751-5.

16. Muccioli G, Tschöp M, Papotti M i wsp. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 235-54.
17. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-13.
18. Bowers CY. Unnatural growth hormone-releasing peptide begets natural ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1464-9.
19. Asakawa A, Inui A, Kaga T i wsp. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. *Neuroendocrinology* 2001; 74: 143-7.
20. Date Y, Murakami N, Toshinai K i wsp. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002; 123: 1120-8.
21. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N i wsp. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 276: 905-8.
22. Date Y, Nakazato M, Murakami N i wsp. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 904-7.
23. Sibilia V, Rindi G, Pagani F i wsp. Ghrelin protects against ethanol-induced gastric ulcers in rats: studies on the mechanisms of action. *Endocrinology* 2003; 144: 353-9.
24. Konturek PC, Brzozowski T, Pajdo R i wsp. Ghrelin – a new gastroprotective factor in gastric mucosa. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 325-36.
25. Granata R, Settanni F, Biancone L i wsp. Acylated and unacylated ghrelin promote proliferation and inhibit apoptosis of pancreatic  $\beta$ -cells human islets: involvement of 3',5'-cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A, extracellular signal-regulated kinase 1/2, and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling. *Endocrinology* 2007; 148: 512-29.
26. Kim MS, Yoon CY, Jang PG i wsp. The mitogenic and antiapoptotic actions of ghrelin in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 2004; 18: 2291-301.
27. Chung H, Kim E, Lee DH i wsp. Ghrelin inhibits apoptosis in hypothalamic neuronal cells during oxygen-glucose deprivation. *Endocrinology* 2007; 148: 148-59.
28. Bagnasco M, Kalra PS, Kalra SP. Ghrelin and leptin pulse discharge in fed and fasted rats. *Endocrinology* 2002; 143: 726-9.
29. Cummings DE, Foster KE. Ghrelin-leptin tango in body-weight regulation. *Gastroenterology* 2003; 124: 1532-5.
30. Kim MS, Namkoong C, Kim HS i wsp. Chronic central administration of ghrelin reverses the effects of leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 28: 1264-71.
31. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T i wsp. Effects of insulin, leptin, and glucagon on ghrelin secretion from isolated perfused rat stomach. *Regul Pept* 2004; 119: 77-81.
32. Kotunia A, Zabielski R. Ghrelin in the postnatal development of the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 97-111.
33. Hayashida T, Nakahara K, Mondal MS i wsp. Ghrelin in neonatal rats: distribution in stomach and its possible role. *Endocrinol* 2002; 173: 239-45.
34. Kitamura S, Yokota I, Hosoda H i wsp. Ghrelin concentration in cord and neonatal blood: relation to fetal growth and energy balance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5473-7.
35. Sakata I, Tanaka T, Matsubara M i wsp. Postnatal changes in ghrelin mRNA expression and in ghrelin-producing cells in the rat stomach. *J Endocrinol* 2002; 174: 463-71.
36. Yokota I, Kitamura S, Hosoda H i wsp. Concentration of the n-octanoylated active form of ghrelin in fetal and neonatal circulation. *Endocr J* 2005; 52: 271-6.
37. Dembiński A, Warzecha Z, Ceranowicz P i wsp. Variable effect of ghrelin administration on pancreatic development in young rats. Role of insulin-like growth factor-1. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56: 555-70.
38. Warzecha Z, Dembiński A, Ceranowicz P i wsp. Dual age-dependent effect of ghrelin administration on serum level of insulin-like growth factor-1 and gastric growth in young rats. *Eur J Pharmacol* 2006; 529: 145-50.
39. Kotunia A, Woliński J, Stupecka M i wsp. Exogenous ghrelin retards the development of the small intestine in pig neonates fed with artificial milk formula. *Proceedings of the 10<sup>th</sup> International Conference on Digestive Physiology in Pigs*. May 25-27, 2006, Vejle, Denmark, p. 82.