

## La “Ghrelina” per il Gastroenterologo e il Dietologo: Storia e Potenzialità

*A. Svegliati Baroni – Primario Emerito Medico Dietologo, Presidente ADI Marche*

La “Ghrelina”, un nuovo peptide composto da 28 aminoacidi, scoperto nel 1999, ha fornito ulteriori chiarimenti sul controllo dell’omeostasi energetica e sulla secrezione dell’ormone della crescita. Come legante endogeno naturale del recettore secretagogo dell’ormone della crescita, la Ghrelina stimola fortemente il suo rilascio e partecipa inoltre a molti altri meccanismi omeostatici. Una volta rilasciata dallo stomaco, essa stimola la formazione di lattotropo e corticotropo, aumenta l’appetito e l’adiposità, ha effetti emodinamici positivi, presenta funzioni secretorie dell’acido procinetico e gastrico nello stomaco e può persino essere implicata nel sonno.

Mentre vengono compiuti progressi nella comprensione dei meccanismi dell’appetito e dell’obesità, è opportuno riesaminare il ruolo centrale della Ghrelina in questi stati fisiologici e patofisiologici. Quest’articolo riesamina la letteratura recente relativa a questo nuovo ed interessante neuropeptide e discute le possibili potenzialità terapeutiche che lo stesso può aprire.

La scoperta della **Ghrelina**, dalla parola Hindi che significa “crescita”, ha le sue radici nella ricerca di un legante endogeno per il recettore secretagogo (GHS-R) dell’ormone della crescita (GH). Tale ricerca ha ricevuto un nuovo indizio da una fonte sorprendente. Alla fine degli anni '70, nel tentativo di mettere a punto dei narcotici caratterizzati da minore potenza e minore assuefazione, si è osservato nel corso di un analogo programma, che alcuni nuovi derivati sintetici dell’oppio presentavano una debole attività di rilascio del GH. A sua volta, questo ha portato alla sintesi di molti derivati del peptide alla ricerca di secretagoghi (GHS) del GH più potenti, compreso il peptide 6 con rilascio del GH, che si è dimostrato essere un potente stimolante del rilascio del GH, sia in vitro che in vivo, in tutte le specie animali testate.

Il GHS-R è stato identificato da Smith et al. nel 1996 tramite clonazione dell’espressione ed è stato identificato come un classico recettore abbinato a proteine G, contenente 7 segmenti transmembrana  $\alpha$ -elica putativi e 3 anelli extracellulari ed intracellulari. Successivamente è stata avviata la ricerca di leganti endogeni per questo recettore e l’iniziale identificazione si è avuta da Kojima et al. Essi hanno adottato una “strategia del recettore orfano” per scoprire il legante, costruendo una linea cellulare che esprimeva

alterazioni di monitoraggio e GHS-R nei ratti, nella concentrazione di calcio intracellulare indotte da estratti di tessuto dal cervello, dai polmoni, dal cuore, dai reni, dall'intestino e dallo stomaco dei ratti. Sorprendentemente, l'attività più alta è stata riscontrata nello stomaco, arrivando a purificare un peptide di 28 aminoacidi. Questo peptide è stato nominato "Ghrelina", da *ghre*, una radice etimologica proto-indoeuropea che significa "crescere".

Nella relazione iniziale sulla scoperta della Ghrelina nel 1999 Kojima et al. sono arrivati a dimostrare che la stessa stimolava la secrezione di GH sia in vitro che in vivo.

### **Distribuzione e Localizzazione**

Nel corso degli esperimenti iniziali, Kojima et al. hanno dimostrato che la Ghrelina era presente in grandi quantità nello stomaco dei ratti.

Un altro gruppo ha identificato cellule di Ghrelina nel tratto gastrointestinale dei ratti; nello stomaco, nel duodeno, nell'ileo, nel cieco e nel colon, scoprendo che le cellule erano cellule endocrine di tipo aperto e chiuso, con progressivamente una quantità maggiore di cellule di tipo chiuso nell'intestino distale.

Negli esseri umani, lo stomaco sembra essere la fonte più abbondante di Ghrelina.

Una strategia alternativa per studiare la distribuzione dell'azione della Ghrelina è identificare i siti di localizzazione del GHS-R. La maggior concentrazione di GHS-R è stata identificata nella ghiandola pituitaria e nell'ipotalamo ed è stato effettuato un confronto tra la distribuzione dei tessuti del GHS-R con Ghrelina mRNA negli esseri umani.

Altri studi che utilizzano la reazione a catena della polimerasi per trascrizione hanno identificato il GHS-R nello stomaco, nell'intestino tenue, nel colon, nel fegato, nei reni, nel pancreas, e nelle cellule T.

La presenza diffusa di Ghrelina suggerisce che la stessa può avere vari ruoli fisiologici. Del resto, le alte concentrazioni nelle cellule endocrine nello stomaco e l'effetto della gastrectomia sui livelli circolatori della Ghrelina, hanno richiamato l'attenzione sui potenziali ruoli svolti da questo ormone nel controllo dell'appetito e nei processi digestivi.

### **Altre Attività Endocrine**

La Ghrelina può svolgere un ruolo nell'omeostasi del glucosio e nella secrezione di insulina.

L'esatto rapporto tra Ghrelina e insulina nella regolazione del peso corporeo resta controverso. Esistono alcune prove che dimostrano un rapporto di feedback negativo reciproco tra questi due ormoni, con la somministrazione di insulina che riduce la concentrazione di Ghrelina e la somministrazione di Ghrelina che riduce la secrezione di insulina.

La Ghrelina può pertanto avere effetti sul metabolismo del glucosio e dell'insulina, a parte quelli legati all'adiposità. Uno studio recente ha indicato che la Ghrelina influisce sul sistema di segnalazione dell'insulina, implicando azioni periferiche insulino-antagoniste della Ghrelina nell'omeostasi del glucosio. Inoltre, è noto che il GH neutralizza l'azione dell'insulina, e la Ghrelina può svolgere anche un ruolo nel metabolismo del glucosio tramite i propri effetti somatotropi.

Questa serie di esperimenti avvalorata la tesi che la Ghrelina inibisce la secrezione pancreatica tramite un meccanismo che interessa il sistema nervoso intrapancreatico. L'effetto è indiretto in quanto la risposta è visibile solamente in vivo, non in vitro.

### **Effetti della Ghrelina nell'Alimentazione e nell'Omeostasi Energetica**

Durante gli studi del GHS in roditori immaturi si è notata l'esistenza di un breve aumento dell'appetito a seguito di somministrazione acuta e un aumento di peso con somministrazione sistemica cronica.

Cummings et al. hanno mostrato un aumento pre-prandiale della Ghrelina di un valore medio pari al 78%, suggerendo un ruolo nell'iniziazione dei pasti negli esseri umani. Essi hanno misurato i livelli nel siero di Ghrelina, leptina e insulina per un periodo di 24 ore in 10 soggetti sani, ai quali venivano somministrati pasti secondo un programma stabilito. I livelli di Ghrelina nel sangue sono aumentati quasi del doppio poco prima di ogni pasto e sono scesi a livelli minimi entro un'ora dal pasto. I livelli di Ghrelina misurati tra i pasti hanno mostrato un ritmo diurno nel periodo delle 24 ore che era esattamente in fase a quella della leptina.

Tschop et al. hanno dimostrato che la Ghrelina non solo ha stimolato l'aumento di peso nel roditore, ma che lo ha fatto in maniera specifica attraverso un aumento dell'adiposità. Questi risultati suggeriscono che la somministrazione di Ghrelina comporta uno spostamento verso la glicolisi e ad un allontanamento dall'ossidazione degli acidi grassi per il consumo energetico, favorendo la deposizione dei grassi.

Del resto da uno studio condotto dalla Dr.ssa A.M.Wren, dell Imperial College School of Medecine di Londra, su di un gruppo di volontari, è emerso che la Ghrelina “nell’uomo stimola l’appetito inducendo lo stimolo della fame e aumentando così il consumo di alimenti”. Sembrerebbe, che la stessa, abbia una funzione importante sul comportamento alimentare. Durante il digiuno la combinazione della riduzione dell’insulina e l’aumento della secrezione di GH promuovono l’esaurimento delle riserve di trigliceridi dai grassi e l’utilizzo degli acidi grassi come fonte di energia. La fame e il comportamento del “cercare cibo” sono stimolati dalla caduta della leptina e dalla concentrazione dell’insulina circolante (entrambi sopprimono l’appetito attraverso le azioni centrali). La Ghrelina è un importante induttore del rilascio del GH, attivando i livelli pituitari ed ipotalamici. La combinazione di Ghrelina con GHRH è il più potente stimolatore della secrezione del GH, così che la Ghrelina funziona come stimolante dell’appetito.

Variazioni nei livelli di Ghrelina dopo una gastrectomia o una resezione dell’intestino tenue, mostrano che approssimativamente 2/3 e 1/3 della Ghrelina circolante sono secreti dallo stomaco e dall’intestino tenue, rispettivamente. Con la scoperta di un aumento preprandiale e di una diminuzione postprandiale nei livelli di Ghrelina, insieme alla dimostrazione di aumento di peso e maggior appetito dopo somministrazione centrale periferica, è importante considerare il ruolo del peptide nell’omeostasi energetica. Inoltre, i livelli di Ghrelina sono inversamente correlati alle misure di adiposità corporea e sono modificati in maniera compensatoria da alterazioni del peso corporeo. C’è da rilevare inoltre che la leptina è un fattore di sazietà derivato dall’adipocita che agisce direttamente sull’ipotalamo. La Leptina inibisce l’appetito ed accresce il consumo energetico. La Ghrelina e la Leptina sono entrambe rilasciate in maniera pulsabile sia nello stato di digiuno che successivamente all’ingestione e i livelli di Ghrelina e Leptina sono inversamente correlati. Pertanto, la Ghrelina e la Leptina sembrano svolgere ruoli di contro-regolazione nell’omeostasi energetica. Un recente studio su animali ha evidenziato la possibilità che la Leptina regoli i livelli di Ghrelina e influisca quindi sulla regolazione del peso corporeo. L’esatta natura del rapporto tra Ghrelina e Leptina, tuttavia, resta controversa.

### **Obesità e Disturbi dell’Alimentazione**

Considerati nel complesso, questi risultati suggeriscono che la Ghrelina viene aumentata in condizioni di equilibrio energetico negativo e diminuisce in condizioni di bilancio energetico positivo. Il fatto che i livelli di Ghrelina nel plasma siano alti nell’anoressia nervosa e bassi nell’obesità, ha portato a speculare su un possibile ruolo della Ghrelina nella pato-fisiologia dell’obesità. Numerosi studi hanno dimostrato che i livelli di Ghrelina nel sangue sono

inversamente correlati all'indice della massa corporea (BMI). Riassumendo, i livelli di Ghrelina sembrano essere inversamente correlati ad un equilibrio energetico positivo negli esseri umani. Non è ancora chiaro che la Ghrelina svolga un ruolo nella pato-fisiologia dell'obesità comune.

La perdita ponderale nei pazienti obesi porta ad un aumento significativo dei livelli circolanti della Ghrelina e l'aumento dei livelli della Ghrelina è correlato positivamente con la perdita ponderale, mentre nei pazienti obesi il cibo non riesce a sopprimere i livelli di Ghrelina altrettanto bene come nei soggetti non obesi. Allo stesso modo English et al., hanno dimostrato l'assenza di variazioni nei livelli circolanti di Ghrelina in un gruppo di pazienti obesi dopo un periodo di digiuno.

I pazienti affetti da anoressia presentano livelli molto alti di Ghrelina circolanti, che ritornano all'intervallo di riferimento dopo il trattamento e recupero ponderale. E' interessante notare che anche i pazienti affetti da bulimia nervosa mostrano livelli circolanti di Ghrelina più alti, quando confrontati con soggetti di controllo, sebbene i loro BMI non sono significativamente diversi, è stato ipotizzato che il vomito frequente possa causare un aumento dei livelli di Ghrelina.

Nello stato di cachessia da cancro marcatamente catabolico, i livelli di Ghrelina sono più alti quando confrontati con volontari sani e con pazienti affetti da cancro senza cachessia. Il maggior livello di Ghrelina può rappresentare un meccanismo anabolico compensatorio. A sostegno di ciò, in un modello di topi con cachessia da cancro, la somministrazione di Ghrelina ha aumentato l'assunzione di cibo e l'adiposità.

### **Effetti Cardiovascolari e di altro tipo della Ghrelina**

Il lavoro precedente con GH e GHS ha suggerito effetti emodinamici benefici. L'ormone della crescita e i fattori della Crescita di tipo insulina 1 sono essenziali per la crescita scheletrica e miocardica e possono essere di aiuto in alcuni pazienti con insufficienza cardiaca.

Il GHS-R è espresso abbondantemente in molti tessuti, compresi il cuore e i vasi sanguigni, e la stimolazione del GHS-R previene danni al cuore dopo lesioni da ischemia in topi ipofisectomizzati. Di qui, appare probabile che la Ghrelina possa avere effetti emodinamici benefici.

In uno studio recente, è stato riscontrato che la Ghrelina è un'antagonista fisiologico dell'Endotelina -1, un potente e persistente vasocostrittore. Quando fasci muscolari e

arteriosi mammari interni nell'uomo sono stati compressi con Endotelina – 1, la Ghrelina li ha potentemente dilatati.

### **Effetto della Ghrelina sulla motilità gastrica e sulla secrezione di acido gastrico**

Oltre all'effetto sull'appetito e sull'aumento ponderale, la Ghrelina sembra possedere delle proprietà procinetiche gastriche. E' stato rilevato un aumento dello svuotamento gastrico e della secrezione di acido gastrico in numerosi studi dopo la somministrazione di Ghrelina nei ratti, e questo intervento è stato efficace nella reversione dell'ileo gastrico post-operatorio. Mancano dati sull'uomo, sebbene uno studio abbia dimostrato l'assenza di aumento dello svuotamento gastrico quando misurato tramite il mezzo piuttosto insensibile del test di assorbimento del paracetomolo. La letteratura sugli effetti della Ghrelina sulla motilità gastrica e sulla secrezione è in qualche modo controversa. Complessivamente, il peso attuale delle prove suggerisce un piccolo effetto stimolatorio su entrambi questi parametri.

### **Conclusioni**

La scoperta della Ghrelina come legante endogeno per il GHS-R e il lavoro successivo descritto in precedenza hanno ampliato la nostra comprensione del controllo della secrezione di GH e dell'omeostasi energetica. La Ghrelina incrementa il nutrimento e l'aumento di peso e può avere un ruolo nel trattamento e nella prevenzione dell'obesità. Inoltre può offrire una nuova strategia terapeutica nel trattamento della cachessia da cancro. Il ruolo della Ghrelina come procinetico non è chiaro nell'uomo, ma ulteriori ricerche potrebbero portare a progressi nel trattamento di alcune condizioni, come ad esempio gastroparesi, ileo post-operatorio e dispepsia funzionale. Gli effetti emodinamici benefici dimostrati possono inoltre portare a nuove terapie per malattie cardiache, soprattutto per quanto riguarda l'insufficienza cardiaca cronica. In breve, la Ghrelina ci ha fornito una nuova percezione di possibili meccanismi pato-fisiologici nell'omeostasi energetica e potrà portare a moltissimi obiettivi terapeutici futuri.

### **Abbreviazioni utilizzate in questo articolo:**

BMI (Indice di Massa Corporea); GH (Ormone della Crescita); GHRH (Ormone per il rilascio dell'ormone della Crescita); GHS (Secretagogo dell'Ormone della Crescita); GHS – R (Recettore Secretagogo dell'Ormone della Crescita)

## BIBLIOGRAFIA

1. Bowers CY, Reynolds GA, Momany FA. New Advances on the regulation of growth hormone (GH) secretion. *Int J. Neurol* 1984; 18:188-205
2. Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, Wyvratt MJ Jr, Fisher MH, Nargund RP, Patchett AA, Peptidomimetic regulation of growth Hormone secretion. *Endocr Rev* 1997; 18:621-645.
3. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-660.
4. Cummings DE, Weigle Dr.ssa, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma Ghrelin levels are diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J. Med* 2002; 346:1623-1630.
5. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407:908-913.
6. Bowers CY. Growth hormone-releasing peptide (GHRP). *Cell Mol Life Sci* 1998; 54:1316-1329.
7. Halmi KA, Mason E, Falk JR, Stunkard A. Appetitive behavior after gastric bypass for obesity. *Int Jesi Obes* 1981; 5:457-464.
8. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating Ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50:707-709.
9. Bagnasco M, Kalra Pescara, Kalra SP. Ghrelin and Leptin pulse discharge in fed and fasted rats. *Endocrinology* 2002; 143:726-729.
10. Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, Imazu M, Okumura H, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Kohono N. Increased plasma Ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 20003; 9:774-778.
11. Fazio S, Sabatini D, Capaldo B, Vigorito C, Giordano A, Guida R, Pardo f., Biondi B, Sacca L. A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. *N. Engl Jesi Med* 1996; 334:809-814.

