

Rola ghreliny i obestatyiny w procesach metabolicznych i nowotworowych u ludzi

Role of ghrelin and obestatin in metabolic processes and in neoplastic conditions in humans

Роль грелина и обестатина в процессах метаболических и новообразований у человека

¹ Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Stelmachów

² Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Correspondence to: Karolina Jaszczyńska-Nowinka, Klinika Onkologii, Oddział Ginekologii Onkologicznej Szpitala Przemienienia Pańskiego, Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ul. Łąkowa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: 61 854 90 20, e-mail: kknowinka@onet.eu

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Ghrelina i obestatina są peptydami wywodzącymi się z tego samego prekursora – preprohormonu, który kodowany jest na chromosomie 3. (3p25-26); wydzielane są do krwi. Ghrelina to 28-aminokwasowy peptyd, zawierający serynę w pozycji 3. Jest endogennym ligandem receptora wzrostu (GHS), który wykryto w przysadce i podwzgórz. Występuje ona w formie aktywnej i nieaktywnej. Aby otrzymać aktywność biologiczną, ghrelina musi zawierać N-oktaacetylową grupę seryny. Ghrelina całkowita to suma form aktywnej i nieaktywnej. Ghrelina i jej receptory GHS-R1a i 1b (*growth hormone secretagogue*) są szeroko rozpowszechnione w organizmie i występują między innymi w przewodzie pokarmowym, ośrodkowym układzie nerwowym, układzie rozrodczym, sercu i nerkach. Obestatina to ostatnio wykryty 23-aminokwasowy peptyd powstały na skutek proteolitycznego rozszczepienia preprohormonu ghreliny. Dystrybucja obestatyiny w organizmie jest mniej znana. Ghrelina i obestatina biorą udział w kontroli bilansu energii (apetyt, masa ciała, metabolizm tłuszczów i glukozy, funkcje żołądkowo-jelitowe), a także odgrywają rolę w układzie sercowo-naczyniowym, rozrodczym, modulacji immunologicznej i ośrodkowym układzie nerwowym. Regulują procesy proliferacji i apoptozy komórek. Zmiany stężeń ghreliny i obestatyiny oraz/lub ekspresja GHS-R w guzach przysadki mózgowej, guzach neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (NET), mięśniakach macicy oraz guzach łagodnych i złośliwych jajnika wskazują na ich udział w rozwoju nowotworów i są obiecującym obiektem badań w onkologii.

Słowa kluczowe: ghrelina, GHS-R, obestatina, metabolizm, nowotwory

Summary

Both ghrelin and obestatin are peptides derived from the same precursor – preprohormone – encoded on the 3rd chromosome (3p25-26). Both hormones are secreted to the bloodstream. Ghrelin has 28-amino acids with serine at position 3. It is an endogenous ligand of growth hormone receptor (GHS), which has been discovered in hypophysis and hypothalamus. Ghrelin may occur in active and inactive forms. In order to achieve biological activity, ghrelin must contain a N-octa-acetyl group of serine. Total ghrelin is a sum of active and inactive forms. Ghrelin and its receptors GHS-R1a and 1b (*growth hormone secretagogue*) are widespread in the body, being present mainly in the gastrointestinal tract, central nervous system, reproductive system, heart and kidneys. Obestatin is a recently discovered 23-amino acids long peptide, produced as a result of proteolytic splitting of the preprohormone ghrelin. Systemic distribution of ghrelin is less well known. Both ghrelin and obestatin play a role in energy management (control appetite, body mass, metabolism of fat and glucose, gastrointestinal function), influence cardiovascular, reproductive and immune systems and participate in modulation of central nervous system function. Ghrelin and obestatin regulate processes of cellular proliferation and apoptosis. Variations of ghrelin and obestatin levels, as well as expression of GHS-R in hypophyseal and neuroendocrine tumors, uterine myomas and both benign and malignant ovarian tumors, confirm their role in tumor development and are a promising topic for future studies in oncology.

Key words: ghrelin, GHS-R, obestatin, metabolism, tumors

Содержание

Грелин и обестатин – это пептиды, у которых одинаковый предшественник – препрогормон, кодирующийся на хромосоме 3 (3p25-26); они выделяются в кровь. Грелин – это 28-аминокислотный пептид содержащий серин в позиции 3. Является эндогенным лигандом рецептора роста (сокращенное название на английском языке – СТГ – соматотропный гормон роста), который обнаружен в нижнем мозговом придатке и подбугорной области. Выступает в активной и пассивной форме. Для получения биологической активности грелин должен содержать N-октаацетиловую группу серина. Грелин полный – это сумма активной и пассивной формы. Грелин и его рецепторы СТГ-R1a и 1b широко распространены в организме и появляются в частности в пищеварительном тракте, центральной нервной системе, органах размножения, сердце и почках. Обестатин – это открытый в последнее время 23-аминокислотный пептид появляющийся в результате протеолитического расщепления препрогормона грелина. О распространении обестатина в организме известно очень мало. Грелин и обестатин принимают участие в контроле баланса энергии (аппетит, масса тела, метаболизм жиров и глюкозы, желудочно-кишечные функции), а также играют роль в сердечно-сосудистой системе, генеративной и иммунологической модуляции, а также в центральной нервной системе. Регулируют процессы пролиферации и апоптоза (утраты) клеток. Изменения в концентрации грелина и обестатина, а также/или выразительность СТГ-R в опухолях нижнего мозгового придатка, эндокринных опухолях пищеварительного тракта (сокращенное название на английском языке – НЭТ), миомы матки, а также при доброкачественных и злокачественных опухолях яичника свидетельствуют об их участии в развитии новообразований и являются обещающим объектом исследований в области онкологии.

Ключевые слова: грелин, СТГ-R, обестатин, метаболизм, новообразования

WSTĘP

Ghrelina i obestatina są peptydami wywodzącymi się z tego samego prekursora peptydowego – preprohormonu, który kodowany jest przez gen zlokalizowany na chromosomie 3. (3p25-26); wydzielane są do krwi^(1,2).

W 1996 roku Howard sklonował sprzężony z białkiem G receptor GHS-R (*growth hormone secretagogue receptor*), który ulegał ekspresji głównie w podwzgórzu i przysadce⁽³⁾. Po zidentyfikowaniu GHS-R sądzono, że istnieje endogenny ligand, który wiąże się z GHS-R i stymuluje uwalnianie hormonu wzrostu GH. Endogenny ligand-hormon został nieoczekiwanie wyodrębniony z żołądka szczura i zidentyfikowany przez Kojimę w 1999 roku. Określono go mianem GHRELINA od wyrazu *ghre*, będącego protoindoeuropejskim rdzeniem słowa „rosnąć”.

Ghrelina jest 28-aminokwasowym peptydem, występującym w formie aktywnej i nieaktywnej. Sumą tych obu form jest ghrelina całkowita⁽¹⁾. Opisuje się dwa podtypy receptora GHS: 1a i 1b. Pierwszy z nich – GHS-R1a to 366-aminokwasowy peptyd, mający 7 przezłonowych domen, wykazujący plejotropową aktywność biologiczną. Łączy się on z ghreliną aktywną, podczas gdy forma nieaktywna nie wykazuje zdolności wiązania tego receptora. Z kolei GHS-R1b jest 289-aminokwasowym peptydem, który posiada 5 przezłonowych domen, nieaktywnym biologicznie. Zakłada się istnienie większej liczby podtypów receptorów GHS-R⁽⁴⁾.

Ghrelina produkowana jest głównie w żołądku, ale została również wykryta w jelicie cienkim, podwzgórzu, przysadce, trzustce, układzie immunologicznym oraz praktycznie w każdej przebadanej zdrowej tkance: wątrobie, nadnerczach, łożysku, nerkach, sercu^(1,4,5). Receptory ghreliny są szeroko rozpowszechnione w organizmie, występują między innymi w przysadce mózgowej, podwzgórzu, nadnerczach, jajnikach, jądrach, naczyniach krwionośnych, sercu, płucach, wątrobie, trzustce,

INTRODUCTION

Ghrelin and obestatin are peptides derived from the same polypeptide precursor – preprohormone – encoded by the gene located on the 3rd chromosome (3p25-26). They are secreted into the bloodstream^(1,2).

In 1996, Howard successfully cloned the protein-bound growth hormone secretagogue receptor (GHS-R), expressed mainly in the hypothalamus and hypophysis⁽³⁾. Upon identification of GHS-R, it was believed that there exists an endogenous ligand binding with GHS-R and stimulating secretion of GH. Unexpectedly, an endogenous ligand-hormone has been identified and isolated from rat stomach by Kojima in 1999.

This substance was called GHRELIN, derived from “ghre”, core of Proto-Indo-European word meaning “to grow”.

Ghrelin is a 28-amino acids long peptide, which may exist in active and inactive forms. Total ghrelin level is a sum total of both forms⁽¹⁾. Two subtypes of GHS receptor have been described: 1a and 1b. GHS-R1a is a 366-amino acids long peptide, featuring 7 transmembrane domains, demonstrating a pleiotropic (multidirectional) biological activity. It binds with active ghrelin, while the inactive form is unable to bind with this receptor.

GHS-R2b is a biologically inactive 289-amino acids long peptide, equipped with 5 transmembrane domains. It is assumed that there exist much more subtypes of GHS-R receptor⁽⁴⁾.

Ghrelin is produced mainly in the stomach, but has been detected in small bowel, hypothalamus, hypophysis, pancreas, immune system, but is present in most normal tissues studied, including liver, adrenal glands, placenta, kidneys and heart^(1,4,5). Ghrelin-specific receptors are widespread in the body, including hypophysis, hypothalamus, adrenals, ovaries, testes, blood vessels, heart, lungs, liver, pancreas, skeletal muscles, kidneys, thyroid gland, adipose tissue, uterus, skin and lymph nodes^(4,6).

mięśniach szkieletowych, nerkach, tarczycy, tkance tłuszczowej, macicy, skórze oraz węzłach chłonnych⁽⁴⁻⁶⁾.

Obestatina jest ostatnio wykrytym 23-aminokwasowym peptydem powstałym na skutek proteolitycznego rozszczepienia preprohormonu ghreliny. Uważano, że obestatina jest ligandem GPR39 – receptora sierozego należącego do rodziny receptorów ghreliny, ale ostatnie badania nie potwierdziły tej tezy^(2,7).

Oba te hormony mają pleiotropowe działanie fizjologiczno-metaboliczne, a doniesienia ostatnich lat wskazują na ich związek z rozwojem nowotworów w różnych lokalizacjach.

FUNKCJE FIZJOLOGICZNE I METABOLICZNE

APETYT I MASA CIAŁA

Ghrelina stymuluje wydzielanie hormonu wzrostu (GH) z przedniej części przysadki mózgowej. W podwzgórze poza funkcją uwalniania GH odpowiada ona bezpośrednio za apetyt i mechanizmy kontroli bilansu energii⁽⁸⁾. Zarówno ośrodkowe, jak i obwodowe podawanie ghreliny powoduje hiperfagię i zwiększa masę ciała. Obwodowa ghrelina, której poziom wzrasta w przypadku negatywnego bilansu energii, jest sygnałem inicjującym przyjęcie pożywienia, działa jak hasło „głód” na podwzgórze.

Długoterminowe podawanie ghreliny sprzyja wzrostowi wagi nie tylko poprzez stymulowanie pobierania pożywienia, lecz również poprzez regulowanie innych aspektów homeostazy energetycznej. Hormon ten wzmacnia skłonność do spożywania tłuszczu i bezpośrednio promuje odkładanie się tkanki tłuszczowej. Może także obniżać lipolizę, hamować apoptozę komórek tłuszczowych, obniżać: wydatek energetyczny i aktywność układu współczulnego, temperaturę ciała, produkcję prozapalnych cytokin oraz aktywność ruchową⁽⁹⁻¹¹⁾.

Oddziaływanie obestatyny na ilość spożywanego pokarmu jest do tej pory przedmiotem sporów. Istnieją opracowania, które sugerują, że może ona obniżyć spożycie pokarmu i redukować masę ciała w warunkach stymulacji ghreliną i w warunkach kontrolnych, oraz inne badania, niewykazujące żadnego oddziaływania^(2,12-15).

METABOLIZM GLUKOZY

Ghrelina bierze udział w regulacji homeostazy glukozy poprzez modulację glukozowrażliwych neuronów w mózgu, wydzielanie i działanie insuliny, a także poprzez produkcję glukozy w wątrobie⁽¹⁶⁾. Badana głównie na modelach zwierzęcych ghrelina powstrzymuje zdolność insuliny do hamowania endogennej produkcji glukozy, jednocześnie wzmagając działanie insuliny na usuwanie glukozy z krążenia, blokuje wydzielanie z komórek adiponektyny i stymuluje sekrecję kontrregulacyjnych hormonów, w tym hormonu wzrostu, kortyzolu, adrenaliny i prawdopodobnie glukagonu⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Podawanie ghreliny ludziom podnosi poziom glukozy w osoczu⁽²⁰⁾.

Dane dotyczące wpływu obestatyny na wydzielanie insuliny są nieliczne i sprzeczne, jako że opisywano stymulowanie, blokowanie i brak jej działania^(13,21). Konieczne są dalsze badania wyjaśniające to zagadnienie.

Obestatin is a recently discovered, 23-amino acids long peptide, produced by proteolytic splitting of ghrelin preprohormone. It was assumed that obestatin is a ligand of GPR39 – an orphan receptor belonging to the family of ghrelin receptors, but recent studies did not confirm this hypothesis^(2,7).

Both hormones have a pleiotropic (multidirectional) physiological-metabolic activity, while recent reports indicate their important role in the development of tumors of various locations.

PHYSIOLOGICAL AND METABOLIC FUNCTIONS

APPETITE AND BODY MASS

Ghrelin stimulates secretion of growth hormone (GH) from anterior lobe of the hypophysis. Within the hypothalamus, apart of releasing GH, ghrelin is directly responsible for appetite and mechanisms of energy balance⁽⁸⁾. Both central and peripheral administration of ghrelin results in hyperphagia and increase of body mass. Peripheral ghrelin, whose level increases in the case of negative energy balance, is a signal initiating ingestion of food and creating the feeling of hunger within the hypothalamus.

Long-term administration of ghrelin favors increase of body mass, not only by stimulating food ingestion, but also by up-regulating other aspects of energy homeostasis. Ghrelin enhances the penchant to ingest fats and directly promotes accumulation of adipose tissue. It may also inhibit lipolysis, blocking apoptosis of adipose cells, reduce: energy consumption and activity of sympathetic system, body temperature, production of pro-inflammatory cytokines and motor activity⁽⁹⁻¹¹⁾.

Response of obestatin to quantity of ingested food is still a matter of controversy. Some papers suggest that it may reduce food intake, resulting in reduction of body mass, both in the setting of ghrelin stimulation and in control conditions. Other studies failed to demonstrate any interaction in this area^(2,12-15).

METABOLISM OF GLUCOSE

Ghrelin participates in regulation of glucose metabolism, by modulating glucose-sensitive neurons within the brain, secretion and activity of insulin and also by hepatic gluconeogenesis⁽¹⁶⁾. Animal studies indicate that ghrelin reduces the ability of insulin to inhibit endogenous production of glucose, concomitantly enhancing the effectiveness of insulin in eliminating glucose from the bloodstream, blocking secretion of adiponectin from cells and by stimulating secretion of counter-regulating hormones, including the growth hormone, cortisol, adrenalin and, probably, glucagons⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Administration of ghrelin to humans increases glucose serum level⁽²⁰⁾.

Data concerning the impact of obestatin on insulin secretion are scarce and contradictory, as stimulation, inhibition and no effect are reported^(13,21). Further studies are mandatory to elucidate this issue.

METABOLIZM TŁUSZCZÓW

Ghrelin jest zaangażowana w regulację metabolizmu lipidów, oddziałując w wątrobie, mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej. W wątrobie indukuje lipogeniczne wzorce ekspresji genów, wzrost zawartości trójglicerydów, jednocześnie hamując aktywność stymulatora oksydacji kwasu tłuszczowego AMPK⁽²²⁾.

FUNKCJE ŻOŁĄDKOWO-JELITOWE

Ghrelin i jej receptory ulegają ekspresji w przewodzie pokarmowym, gdzie pełnią szereg różnych funkcji. W szczególności ghrelin kontroluje motorykę gastryczną i wydzielanie kwasu żołądkowego, stymuluje perystaltykę jelit oraz hamuje wywołaną przez cholecystokininę sekrecję trzustkowych proteaz⁽²³⁾. Dożylne podawanie tego hormonu wzmacnia w zależności od dawki wydzielanie kwasu żołądkowego oraz stopień motoryki jelit⁽²⁴⁾. Większość z nich odbywa się za pomocą układu cholinergicznego, prawdopodobnie za pośrednictwem mechanizmów centralnych, działających poprzez neurony NPY i nerw błędny, podczas gdy istniejące pośrednie oddziaływanie obwodowe podobne jest do oddziaływania sekretyny^(25,26). Wiele opracowań ostatnich lat dotyczących działania obestatyny na przewód pokarmowy jest sprzecznych – wpływ ten wymaga dalszych badań^(14,27).

FUNKCJE SERCOWO-NACZYNIOWE

W krążeniu ogólnoustrojowym ghrelin, angażując mechanizmy obwodowe i ośrodkowe, powoduje niezależne od śródbłonna rozszerzenie naczyń. Dożylne jej podawanie prowadzi u ludzi do znacznego obniżenia ciśnienia krwi w tętnicach bez zmiany częstości akcji serca. W przypadku mikrokrążenia ghrelin zwiększa przepływ wieńcowy, co może mieć wpływ na jej inne fizjologiczne funkcje^(28,29).

Ghrelin jest także w stanie poprawiać funkcje śródbłonna poprzez blokowanie podstawowej i wywołanej przez TNF- α chemotaktycznej produkcji cytokin, podnosząc bioaktywność tlenu azotu i blokując wywołaną przez angiotensynę II migrację komórek aorty u ludzi⁽³⁰⁾. Ma również bezpośredni wpływ na komórki mięśnia sercowego. U zdrowych ochotników i pacjentów z przewlekłą chorobą serca hormon ten obniża ogólnoustrojowy opór naczyniowy, co skutkuje zwiększoną pojemnością minutową serca objawiającą się wzrostem wskaźnika sercowego i wskaźnika objętości wyrzutowej^(29,30).

Wyodrębnione opracowanie nie wykazuje żadnego oddziaływania obestatyny na przeżycie i metabolizm kardiomiocytów⁽³¹⁾. Niezbędne są kolejne badania, w celu określenia wpływu obestatyny na funkcje naczyniowe i śródbłonkowe.

**MODULACJA
FUNKCJI IMMUNOLOGICZNYCH**

Wykazano, że ghrelin może modulować proliferację komórek immunologicznych oraz sekrecję i aktywację prozapalnych

METABOLISM OF LIPIDS

Ghrelin is involved in the regulation of metabolism of lipids, acting on liver, skeletal muscles and adipose tissue. In the liver, ghrelin induces lipogenic patterns of gene expression, increasing the content of triglycerides, while inhibiting the activity of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), which stimulates oxidation of fatty acids⁽²²⁾.

GASTROINTESTINAL EFFECTS

Ghrelin and its receptors are expressed in the digestive tract, where they fulfill several different functions. In particular, ghrelin controls gastric motor function and secretion of gastric juice, stimulates bowel peristalsis and inhibits cholecystokinin-dependent secretion of pancreatic proteases⁽²³⁾. Intravenous administration of ghrelin, increases secretion of gastric juice and peristalsis in a dose-dependent manner⁽²⁴⁾. Most gastrointestinal effects of ghrelin involve central mechanisms, mediated by NPY (neuropeptide Y) neurons and vagus nerve, while indirect peripheral effects thereof is similar to those of secretin^(25,26).

Many recently published reports concerning gastrointestinal effects of obestatin are contradictory and this issue requires further studies^(14,27).

CARDIOVASCULAR FUNCTIONS

In systemic circulation, ghrelin induces endothelium-independent vasodilatation, mediated by both peripheral and central mechanisms. Intravenous administration of ghrelin in humans results in a significant drop of arterial blood pressure, without concomitant alterations of heart rate. At the level of microcirculation, ghrelin increases coronary perfusion, which may have an influence on its other physiological functions^(28,29).

Ghrelin is also able to improve endothelial function by blocking baseline- and TNF- α -dependent chemotactic production of cytokines, increasing biological activity of nitrogen oxide and blocking angiotensin II-dependent migration of aortal cells in humans⁽³⁰⁾. Ghrelin directly affects myocardial cells. In healthy volunteers and in patients with chronic heart disease, ghrelin reduces systemic peripheral vascular resistance, resulting in increased cardiac output, improved cardiac index and stroke volume index^(29,30).

Aforementioned study has not confirmed any impact of obestatin on survival and metabolism of cardiomyocytes⁽³¹⁾. Further studies are necessary in order to determine the role of obestatin in vascular and endothelial functions.

MODULATION OF IMMUNE FUNCTIONS

Ghrelin was shown to modulate proliferation of immunocompetent cells and to influence secretion and activation of pro-inflammatory cytokines. Long-term administration of ghrelin to senile mice stimulates growth, cellular density and differentiation in the thymus and increased production of T-type cells.

cytokin. Stałe podawanie ghreliny myszom w zaawansowanym wieku stymuluje wzrost, liczbę komórek i ich różnicowanie w grasicy wraz ze zwiększoną produkcją komórek typu T. Skutkuje to podwyższoną odpornością na inicjowanie nowotworów i dalsze przerzuty u zwierząt z wszczepionymi komórkami chłoniaka oraz lepszym wszczepieniem grasicy u biorców przy przeszczepie szpiku kostnego⁽³²⁾. Działanie obestatyiny nie zostało jeszcze określone.

GHRELINA I FUNKCJE MÓZGOWE

Receptory uwalniające hormon wzrostu GHS-R ulegają ekspresji nie tylko w podwzgórzu, ale także w korze mózgowej, a zwłaszcza w hipokampie, co sugeruje, że ghrelina może odgrywać również inne role w mózgu, niezwiązane z regulacją metabolizmu.

Wykazano, że krążąca ghrelina może dostawać się do hipokampa i zmieniać morfologię neuronu oraz promować wzrost połączeń nerwowych poprzez budowanie nowych synaps. Te działania mogą być powiązane z wyższymi funkcjami mózgu, takimi jak nauka orientacji przestrzennej i rozwój pamięci⁽³³⁾.

REPRODUKCYJA

Do tej pory wykryto ekspresję ghreliny i jej receptora w różnorodnych narządach związanych z reprodukcją, takich jak: łożysko, komórki Leydiga w jądrach, jajnik szczura, błona śluzowa macicy u myszy, embrion, co wskazuje na jej znaczenie w regulacji czynności rozrodczych^(34,35). Dostępne dane sugerują, iż ghrelina reguluje przynajmniej w części niektóre aspekty reprodukcyjnej fizjologii w parakryny/autokryny sposób.

Informacje na temat oddziaływania obestatyiny na funkcje rozrodcze są bardzo ograniczone. Ostatnie badania wykazały, że może ona bezpośrednio kontrolować funkcje komórek ziarnistych jajnika u świń, stymulując ich proliferację i apoptozę oraz wydzielanie progesteronu⁽³⁶⁾.

ROZWÓJ NOWOTWORÓW

Wyniki ostatnich badań potwierdzają rolę ghreliny w regulacji proliferacji, apoptozy i różnicowaniu się licznych zdrowych i nowotworowych linii komórkowych poprzez mechanizmy zależne i niezależne od GHS-R1a^(37,38).

Dowody na to, że ghrelina i receptor GHS ulegają jednoczesnej ekspresji w szeregu różnych raków i odpowiednich linii komórkowych pozwalają wnioskować, że ghrelina prawdopodobnie odgrywa ważną autokrynną/parakrynną rolę w rozwoju nowotworów. Eksperymenty *in vitro* wykazały, że może ona stymulować lub blokować proliferację linii komórkowych wielu nowotworów występujących u ludzi. Efekt proliferacyjny odnotowano w przypadku raków wątroby, trzustki i prostaty⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

Obestatyina również może wpływać na proliferację i apoptozę komórek, promuje przeżywalność komórek wyspowych trzustki poprzez wzrost cAMP i zaangażowanie sygnalizowania AC/cAMP/PKA⁽²¹⁾. Efekt antyproliferacyjny zauważono w przypadku linii komórkowych raka drobnokomórkowego płuca i raka piersi^(42,43).

This results in enhanced resistance to initiation of tumors and to the development of metastases in animals implanted with lymphoma cells and in a better thymus implantation outcome in bone marrow recipients⁽³²⁾. Effects of obestatin in this area have not been elucidated yet.

MODULATION OF BRAIN FUNCTIONS

Growth hormone-releasing receptors are expressed not only in the hypothalamus, but also in the cerebral cortex and particularly in the hippocampus, suggesting that ghrelin may play several different roles in the brain, which may not be associated with metabolic control only. Studies revealed that circulating blood-borne ghrelin may penetrate the hippocampus and alter neuronal morphology, promoting growth of neuronal connections and enhancing synaptogenesis. These effects may be associated with higher cerebral functions, such as development of spatial orientation and memory⁽³³⁾.

REPRODUCTION

To date, expression of ghrelin and its receptor has been detected in several organs associated with reproduction, e.g. placenta, testicular Leydig cells, rat ovary, murine endometrium and in the embryo itself, indicating an important role in regulating reproductive functions^(34,35). Available data suggest that, at least in part, ghrelin modulates some aspects of reproductive physiology by paracrine/autocrine mechanisms.

Data concerning the impact of obestatin on reproductive functions are scarce. Recent studies suggest that obestatin may directly affect the function of porcine ovarian granular cells, stimulating proliferation and apoptosis of these cells and secretion of progesterone⁽³⁶⁾.

TUMOR DEVELOPMENT

Results of recent studies confirm the role of ghrelin in regulation of proliferation, apoptosis and differentiation of several normal and malignant cell lines by mechanisms both dependent and independent of GHS-R1a^(37,38).

Evidence for concomitant expression of ghrelin and its receptor GHS in several types of cancers and corresponding cultured cell lines, suggest that ghrelin may play an important autocrine/paracrine role in carcinogenesis. *In vitro* experiments revealed that ghrelin may stimulate or inhibit proliferation of many human cancer cell lines. Proliferative effect has been documented in tumors of liver, pancreas and prostate⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

Obestatin may also affect cellular proliferation and apoptosis, promoting survival of pancreatic insular cells by increasing cAMP level and activation of the AC/cAMP/PKA signal pathway⁽²¹⁾. Antiproliferative effect was noticed in the case of small-cell lung cancer and breast cancer cell lines^(42,43).

HYPOPHYSEAL TUMORS

Apart of hypothalamus-mediated effects, ghrelin produced locally in the hypophysis may directly affect its functions.

GUZY PRZYSADKI MÓZGOWEJ

Poza oddziaływaniem związanym z podwzgórzem ghrelina, lokalnie produkowana w przysadce, może mieć bezpośredni wpływ na jej funkcje. Ghrelina i GHS-R, które są wytwarzane w nowotworach przysadki, mogą odgrywać pewną rolę w mechanizmach leżących u podstaw rozwoju komórek nowotworowych poprzez autokryne i/lub parakryne szlaki⁽⁴⁴⁾. Odkryto, iż GHS-R ulega ekspresji przy guzach somatotropowych, laktotropowych, tyreotropowych i w niektórych kortykotropowych. Akromegalia jest chorobą charakteryzującą się stałym podwyższaniem poziomu stężenia hormonu wzrostu. W 2002 roku Capiello jako pierwszy ocenił poziom krążącej ghreliny u pacjentów z czynną akromegalią. Odkrył, że u tych chorych poziom ghreliny był niższy niż u osób zdrowych⁽⁴⁵⁾. Stwierdzono, że poziomy ekspresji m-RNA ghreliny są negatywnie skorelowane z rozmiarem guza⁽⁴⁴⁾. Po chirurgicznym leczeniu akromegalii poziom ghreliny badany w surowicy na czczo wzrastał.

Guzy laktotropowe stanowią najczęstszy typ guzów przysadki, a częstość ich występowania jest różna w zależności od wieku i płci. Guzy takie są najczęstsze u kobiet pomiędzy 20. a 50. rokiem życia, u mężczyzn występują około 10 razy rzadziej. U kobiet wykrywa się zazwyczaj mikrogruczolaki ze względu na jednoznaczne symptomy, takie jak brak miesiączki i mlekotok. U mężczyzn hiperprolaktynemia jest często obecna przez wiele lat bez żadnych symptomów, a u większości z nich objawami gruczolaka przysadki są impotencja i spadek libido. Ekspresja mRNA obu typów GHS-R została potwierdzona również w guzach laktotropowych oraz w gruczolakach tyreotropowych^(46,47).

NEUROENDOKRYNNE GUZY PRZEWODU POKARMOWEGO (NET)

Guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego są heterogenną grupą rzadkich nowotworów, które stanowią około 0,5% wszystkich raków. Pierwotnymi miejscami rozwoju tych zmian są przewód pokarmowy (62-66%) i płuca (22-27%). Większość NET powstaje samoistnie, jakkolwiek znane jest ich powiązanie z zespołem MEN-1 oraz skupianie się ich w rodzinach. Wykazano, że ghrelina może wpływać na proliferację komórek niektórych endokrynych nowotworów. W znacznej większości tkanek stymuluje ona proliferację. Wiele wysoko zróżnicowanych endokrynych nowotworów i powiązanych linii komórkowych (w tym gruczolaków przysadki, rakowiaków przewodu pokarmowego i płuc oraz guzów tarczycy) wykazało ekspresję ghreliny za pomocą badań immunohistochemicznych, jak również przez analizę mRNA⁽⁴⁸⁾.

MIĘŚNIAKI MACICY

Dowiedziano, że stężenie aktywnej ghreliny w surowicy krwi kobiet z mięśniakami macicy jest znacznie podwyższone, jak również stosunek tej formy ghreliny do obestatin, czego nie stwierdzono w grupie kontrolnej kobiet. Nie zaobserwowano

Ghrelina and GHS-R, which are produced by hypophyseal tumors, may play a role in mechanisms underlying cellular neoplastic transformation, mediated by autocrine and/or paracrine signaling pathways⁽⁴⁴⁾. Expression of GHS-R was discovered in somatotropin-, prolactin-, thyrotropin- and some corticotropin-secreting tumors.

Acromegaly is a condition characterized by constantly elevated growth hormone level. In 2002, Capiello was the first to assess the level of circulating ghrelin in patients with active acromegaly. He discovered that their level of ghrelin was inferior to that seen in healthy people⁽⁴⁵⁾. It was noticed that ghrelin mRNA expression correlate negatively with tumor size⁽⁴⁴⁾. After surgical treatment of acromegaly, fasting serum ghrelin level increased.

Prolactin-secreting tumors are the commonest type of hypophyseal tumors, and their incidence varies, depending on age and gender. These tumors are most common in women in the 20-50 age range, while in males they occur 10-fold less often. In the females, tumors are usually detected at the microadenoma phase due to unambiguous symptoms (amenorrhea and galactorrhea). In males, hyperprolactinemia is often present for many years without any apparent symptoms, usually manifesting relatively late by impotence and loss of libido.

Expression of mRNA of both types of GHS-R has been also confirmed in lactotropic tumors and in thyrotropic adenomas^(46,47).

NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE DIGESTIVE TRACT (NET)

Neuroendocrine tumors of the digestive tract are a heterogeneous group of rare tumors, constituting only about 0.5% of all cancer cases. Primary sites of development of these lesions are digestive tract (62-66%) and lungs (22-27%). Most NET cases develop spontaneously, although their association with MEN-1 syndrome and familial clustering are well known phenomena.

Studies revealed that ghrelin may affect cellular proliferation of some endocrine tumors. In most tissues, ghrelin actually stimulates proliferation. Several highly differentiated endocrine tumors and corresponding cultured cell lines (including hypophyseal adenomas, gastrointestinal and pulmonary carcinoids, as well as thyroid tumors) demonstrate expression of ghrelin in immunohistochemical studies and mRNA analysis⁽⁴⁸⁾.

UTERINE MYOMA

Active ghrelin level in blood serum of women with uterine myoma is significantly elevated, as is active ghrelin/obestatin ratio, which does not occur in a control group of females. However, no alterations in total ghrelin level and obestatin level were noticed, suggesting that mechanisms other than increased secretion of precursor of these hormones play a role in myoma development⁽⁴⁹⁾.

BENIGN OVARIAN TUMORS AND OVARIAN CANCERS

Studies of benign ovarian tumors and ovarian cancers revealed that serum levels of both ghrelin and obestatin was higher in

jednak zmian w stężeniu całkowitej ghreliny i obestaty, co sugeruje, że inne mechanizmy niż wzrost sekrecji prekursora tych hormonów odgrywają rolę we wzroście mięśniaków⁽⁴⁹⁾.

GUZY ŁAGODNE I RAKI JAJNIKA

Z badań guzów łagodnych i raków jajnika wynika, że stężenie surowicze zarówno aktywnej ghreliny, jak i obestaty było wyższe w tych guzach niż w grupie kontrolnej. Ponieważ nie ma przekonujących dowodów na obecność funkcjonalnego receptora 1a ghreliny w ludzkim jajniku, nie wydaje się, aby ghrelina i obestaty odgrywały znaczącą rolę w rozwoju guzów jajnika⁽⁵⁰⁾.

PODSUMOWANIE

W niniejszej pracy zostały przedstawione dostępne dane na temat wydzielania ghreliny i obestaty, ich obecności w tkankach zdrowych i dotkniętych chorobą nowotworową.

Ghrelina i obestaty pełnią wiele funkcji i są zaangażowane w o wiele więcej procesów niż to pierwotnie zakładano, a ich endokryne (parakryne i autokryne) oddziaływanie odgrywa ważną rolę w fizjologii i patologii.

Badania tych hormonów, które głównie przeprowadzono jednak na modelach zwierzęcych, w związku z brakiem prostych zależności między zmianą ich stężeń a efektem nowotworzenia u ludzi wydają się interesującym obiektem badań w onkologii.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Kojima M., Hosoda H., Date Y. i wsp.: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
2. Zhang J.V., Ren P.G., Avsian-Kretchmer O. i wsp.: Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996-999.
3. Howard A.D., Feighner S.D., Cully D.F. i wsp.: A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273: 974-977.
4. Gnanapavan S., Kola B., Bustin S.A. 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.
5. Ariyasu H., Takaya K., Tagami T. i wsp.: Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 4753-4758.
6. Smith R.G., Leonard R., Bailey A.R. i wsp.: Growth hormone secretagogue receptor family members and ligands. *Endocrine Res.* 2001; 14: 9-14.
7. Holst B., Egerod K.L., Schild E. i wsp.: GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin. *Endocrinology* 2007; 148: 13-20.
8. Tritos N.A., Kokkotou E.G.: The physiology and potential clinical applications of ghrelin, a novel peptide hormone. *Review. Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 653-660.
9. Shimbara T., Mondal M.S., Kawagoe T. i wsp.: Central administration of ghrelin preferentially enhances fat ingestion. *Neurosci. Lett.* 2004; 369: 75-79.

these lesions than in control groups. As there is no convincing evidence for the presence of a functional 1a ghrelin receptor in human ovary, it is unlikely that ghrelin and obestatin play any substantial role in the development of ovarian tumors⁽⁵⁰⁾.

SUMMATION

This paper presents basic available data concerning secretion of ghrelin and obestatin, as well as their expression in normal and neoplastic tissues.

Ghrelin and obestatin exert several functions and are involved in much more processes than originally assumed, while their endocrine (paracrine and autocrine) effects play an important role in both physiology and pathology.

Studies of these hormones are mainly performed in animal models, resulting in a lack of simple correlations between their altered level and malignant transformation in humans. They appear a promising object for future research in oncology.

10. Thompson N.M., Gill D.A., Davies R. i wsp.: Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly *in vivo* by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2004; 145: 234-242.
11. Yasuda T., Masaki T., Kakuma T., Yoshimatsu H.: Centrally administered ghrelin suppresses sympathetic nerve activity in brown adipose tissue of rats. *Neurosci. Lett.* 2003; 349: 75-78.
12. Bresciani E., Rapetti D., Donà F. i wsp.: Obestatin inhibits feeding but does not modulate GH and corticosterone secretion in the rat. *Endocrinol. Invest.* 2006; 29: RC16-RC18.
13. Green B.D., Irwin N., Flatt P.R.: Direct and indirect effects of obestatin peptides on food intake and the regulation of glucose homeostasis and insulin secretion in mice. *Peptides* 2007; 28: 981-987.
14. Gourcerol G., St-Pierre D.H., Taché Y.: Lack of obestatin effects on food intake: should obestatin be renamed ghrelin-associated peptide (GAP)? *Review. Regul. Pept.* 2007; 141(1-3): 1-7.
15. Sibilia V., Bresciani E., Lattuada N. i wsp.: Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J. Endocrinol. Invest.* 2006; 29: RC31-RC34.
16. Pénicaud L., Leloup C., Fioramonti X. i wsp.: Brain glucose sensing: a subtle mechanism. *Review. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2006; 9: 458-462.
17. Heijboer A.C., van den Hoek A.M., Parlevliet E.T. i wsp.: Ghrelin differentially affects hepatic and peripheral insulin sensitivity in mice. *Diabetologia* 2006; 49: 732-738.
18. Malagón M.M., Luque R.M., Ruiz-Guerrero E. i wsp.: Intracellular signaling mechanisms mediating ghrelin-stimulated growth hormone release in somatotropes. *Endocrinology* 2003; 144: 5372-5380.
19. Salehi A., Dornonville de la Cour C., Håkanson R., Lundquist I.: Effects of ghrelin on insulin and glucagon secretion: a study of isolated pancreatic islets and intact mice. *Regul. Pept.* 2004; 118: 143-150.
20. Broglio F., Gottero C., Benso A. i wsp.: Effects of ghrelin on the insulin and glycemic responses to glucose, arginine, or free fatty acids load in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4268-4272.
21. Granata R., Settanni F., Gallo D. i wsp.: Obestatin promotes survival of pancreatic beta-cells and human islets and induc-

- es expression of genes involved in the regulation of beta-cell mass and function. *Diabetes* 2008; 57: 967-979.
22. Barazzoni R., Bosutti A., Stebel M. i wsp.: Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution in liver and skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005; 288: E228-E235.
 23. Inui A., Asakawa A., Bowers C.Y. i wsp.: Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J.* 2004; 18: 439-456.
 24. Asakawa A., Inui A., Kaga T. i wsp.: Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337-345.
 25. Peeters T.L.: Central and peripheral mechanisms by which ghrelin regulates gut motility. *Review. J. Physiol. Pharmacol.* 2003; 54 (supl. 4): 95-103.
 26. Dass N.B., Munonyara M., Bassil A.K. i wsp.: Growth hormone secretagogue receptors in rat and human gastrointestinal tract and the effects of ghrelin. *Neuroscience* 2003; 120: 443-453.
 27. Bassil A.K., Häglund Y., Brown J. i wsp.: Little or no ability of obestatin to interact with ghrelin or modify motility in the rat gastrointestinal tract. *Br. J. Pharmacol.* 2007; 150: 58-64.
 28. Kleinz M.J., Maguire J.J., Skepper J.N., Davenport A.P.: Functional and immunocytochemical evidence for a role of ghrelin and des-octanoyl ghrelin in the regulation of vascular tone in man. *Cardiovasc. Res.* 2006; 69: 227-235.
 29. 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: R1483- R1487.
 30. Li W.G., Gavrila D., Liu X. i wsp.: Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB activation in human endothelial cells. *Circulation* 2004; 109: 2221-2226.
 31. Iglesias M.J., Salgado A., Piñeiro R. i wsp.: Lack of effect of the ghrelin gene-derived peptide obestatin on cardiomyocyte viability and metabolism. *J. Endocrinol. Invest.* 2007; 30: 470-476.
 32. Koo G.C., Huang C., Camacho R. i wsp.: Immune enhancing effect of a growth hormone secretagogue. *J. Immunol.* 2001; 166: 4195-4201.
 33. Diano S., Farr S.A., Benoit S.C. i wsp.: Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat. Neurosci.* 2006; 9: 381-388.
 34. Gaytan F., Barreiro M.L., Chopin L.K. i wsp.: Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 879-887.
 35. Gaytan F., Barreiro M.L., Chopin L.K. i wsp.: Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 400-409.
 36. Mészárosová M., Sirotkin A.V., Grossmann R. i wsp.: The effect of obestatin on porcine ovarian granulosa cells. *Anim. Reprod. Sci.* 2008; 108: 196-207.
 37. Baldanzi G., Filigheddu N., Cutrupi S. i wsp.: Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J. Cell Biol.* 2002; 159: 1029-1037.
 38. Mazzocchi G., Neri G., Rucinski M. i wsp.: Ghrelin enhances the growth of cultured human adrenal zona glomerulosa cells by exerting MAPK-mediated proliferogenic and anti-apoptotic effects. *Peptides* 2004; 25: 1269-1277.
 39. Murata M., Okimura Y., Iida K. i wsp.: Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 5667-5674.
 40. Duxbury M.S., Waseem T., Ito H. i wsp.: Ghrelin promotes pancreatic adenocarcinoma cellular proliferation and invasiveness. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 309: 464-468.
 41. Jeffery P.L., Herington A.C., Chopin L.K.: Expression and action of the growth hormone releasing peptide ghrelin and its receptor in prostate cancer cell lines. *J. Endocrinol.* 2002; 172: R7-R11.
 42. Cassoni P., Allia E., Marrocco T. i wsp.: Ghrelin and cortistatin in lung cancer: expression of peptides and related receptors in human primary tumors and *in vitro* effect on the H345 small cell carcinoma cell line. *J. Endocrinol. Invest.* 2006; 29: 781-790.
 43. Cassoni P., Papotti M., Ghè C. i wsp.: Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1738-1745.
 44. Kim K., Arai K., Sanno N. i wsp.: Ghrelin and growth hormone (GH) secretagogue receptor (GHSR) mRNA expression in human pituitary adenomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2001; 54: 759-768.
 45. Cappiello V., Ronchi C., Morpurgo P.S. i wsp.: Circulating ghrelin levels in basal conditions and during glucose tolerance test in acromegalic patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2002; 147: 189-194.
 46. Barlier A., Zamora A.J., Grino M. i wsp.: Expression of functional growth hormone secretagogue receptors in human pituitary adenomas: polymerase chain reaction, triple in-situ hybridization and cell culture studies. *J. Neuroendocrinol.* 1999; 11: 491-502.
 47. Skinner M.M., Nass R., Lopes B. i wsp.: Growth hormone secretagogue receptor expression in human pituitary tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 4314-4320.
 48. Taal B.G., Visser O.: Epidemiology of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (supl. 1): 3-7.
 49. Markowska A., Ziółkowska A., Nowinka K., Malendowicz L.K.: Elevated blood active ghrelin and normal total ghrelin and obestatin concentrations in uterine leiomyoma. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2009; 30: 281-284.
 50. Markowska A., Ziółkowska A., Jaszczyńska-Nowinka K. i wsp.: Elevated blood plasma concentrations of active ghrelin and obestatin in benign ovarian neoplasm and ovarian cancers. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2009; 30: 518-522.