

**UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE**



Corso di Laurea in Scienze Biologiche
**Il ruolo della grelina nei disturbi della regolazione del peso:
Implicazioni nella pratica clinica**

The role of ghrelin in weight-regulation disorders: Implications in clinical practice

Relatore:
Prof.ssa Tiziana Bacchetti

Laureanda:
Valeria Liberatoscioli
Matricola S1095307

Anno accademico
2022/2023



*Il ruolo della grelina nei
disturbi della regolazione
del peso: implicazioni
nella pratica clinica*

Riassunto:

La grelina è una proteina oreoigenica con una modifica nella catena lipidica. È considerato un importante segnale intestino-cervello per quanto riguarda il controllo dell'appetito e l'equilibrio energetico. La grelina è in grado di attivare i neuroni arcuati ipotalamici che vanno a rilasciare i peptidi oreoigenici neuropeptide Y e inibire i neuroni anoressigenici che vanno a rilasciare opiomelanocortina. La grelina svolge un ruolo fondamentale per quanto riguarda l'obesità e i disturbi alimentari. I valori di grelina possono essere alti o bassi a seconda del caso che si va ad analizzare. È stato dimostrato, nelle applicazioni nella pratica clinica, l'uso di farmacoterapie di agonisti, antagonisti o agonisti inversi della grelina e così come la neutralizzazione della grelina stessa ma, sono necessari ulteriori studi per determinare il ruolo che la grelina potrà svolgere successivamente in questo ambito.

La grelina



Grelina, viene comunemente denominata ormone della fame, stimola l'appetito attraverso il centro della fame situato nel nucleo ventromediale dell'ipotalamo mediante il neuropeptide Y (NPY) e il rilascio dell'ormone della crescita (GH); essa è considerata un segnale intestino-cervello per il controllo dell'appetito e l'equilibrio energetico. È un peptide di 28 aminoacidi, prodotto principalmente dalle cellule neuroendocrine nella mucosa ossintica del fondo gastrico.

- Due forme circolanti di grelina: quella acilata (AG) e quella non acilata (UGA), l'AG presenta una caratteristica particolare ovvero l'esterificazione post-traduzionale di un acido grasso sul residuo di serina che si trova nella posizione 3.



Ghrelin

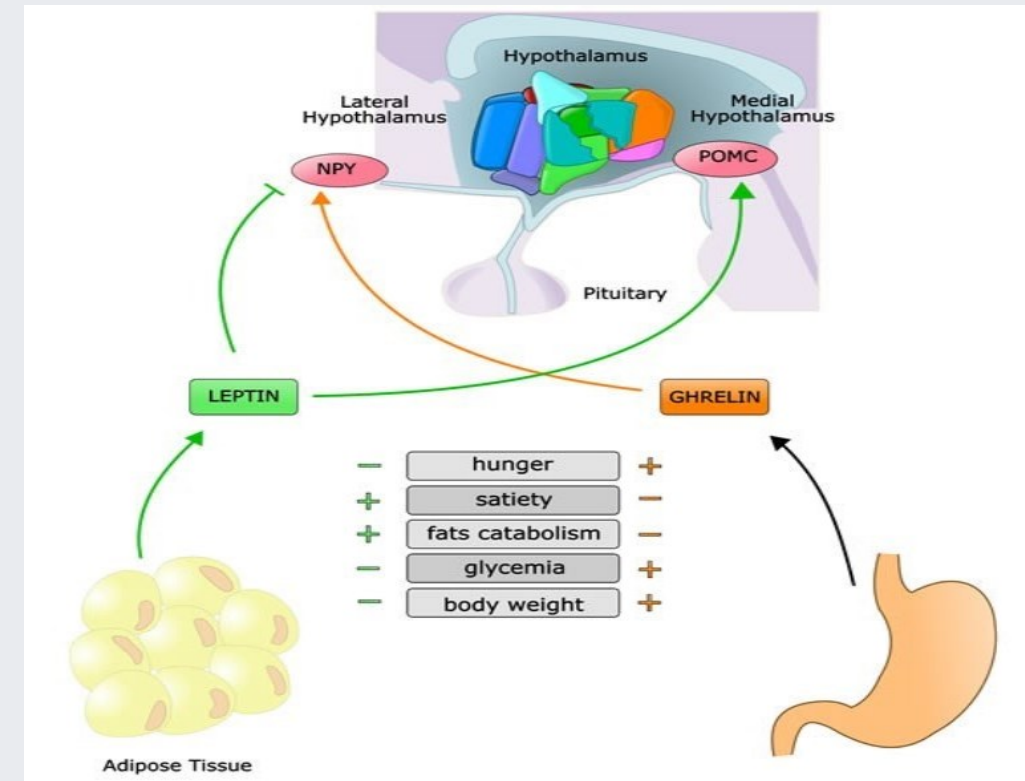
hunger hormone

Regolazione dell'appetito

Il nostro cervello riceve una serie di informazioni provenienti sia dall'esterno sia dall'interno, le elabora per andare a determinare il comportamento alimentare. Un ruolo fondamentale lo svolge l'ipotalamo, ma non è l'unica struttura del Sistema Nervoso Centrale coinvolta in questo complesso sistema.

I neuroni del nucleo arcuato (ARC) (neuroni di primo ordine) rappresentano la prima stazione di raccolta e integrazione: elaborando così una risposta che viene inviata ai neuroni presenti in altri nuclei ipotalamici (secondo ordine).

All'interno del nucleo arcuato (ARC), sono presenti i neuroni contenenti la grelina che inviano fibre efferenti sul neuropeptide Y (NPY) e sui neuroni che esprimono il peptide correlato all'agouti (AgRP) a livello dell'area ipotalamica laterale, andando a stimolare il rilascio di questi peptidi oressigenici inducendo in questo modo la fame. La grelina è anche in grado di inibire l'attivazione dei neuroni della prooppiomelanocortina (POMC) neuroni anoressigenici da parte della leptina, a livello del nucleo ventromediale, grande nucleo ipotalamico, se stimolato induce la sazietà. Dunque la grelina è in grado di controllare e modulare l'appetito.



Regolazione dell'appetito

I livelli di grelina sono influenzati sia dalla massa grassa corporea sia dallo stato nutrizionale; ciò implica che i livelli di grelina non sono sempre uguali e queste evidenze portano a scoprire varie patologie:

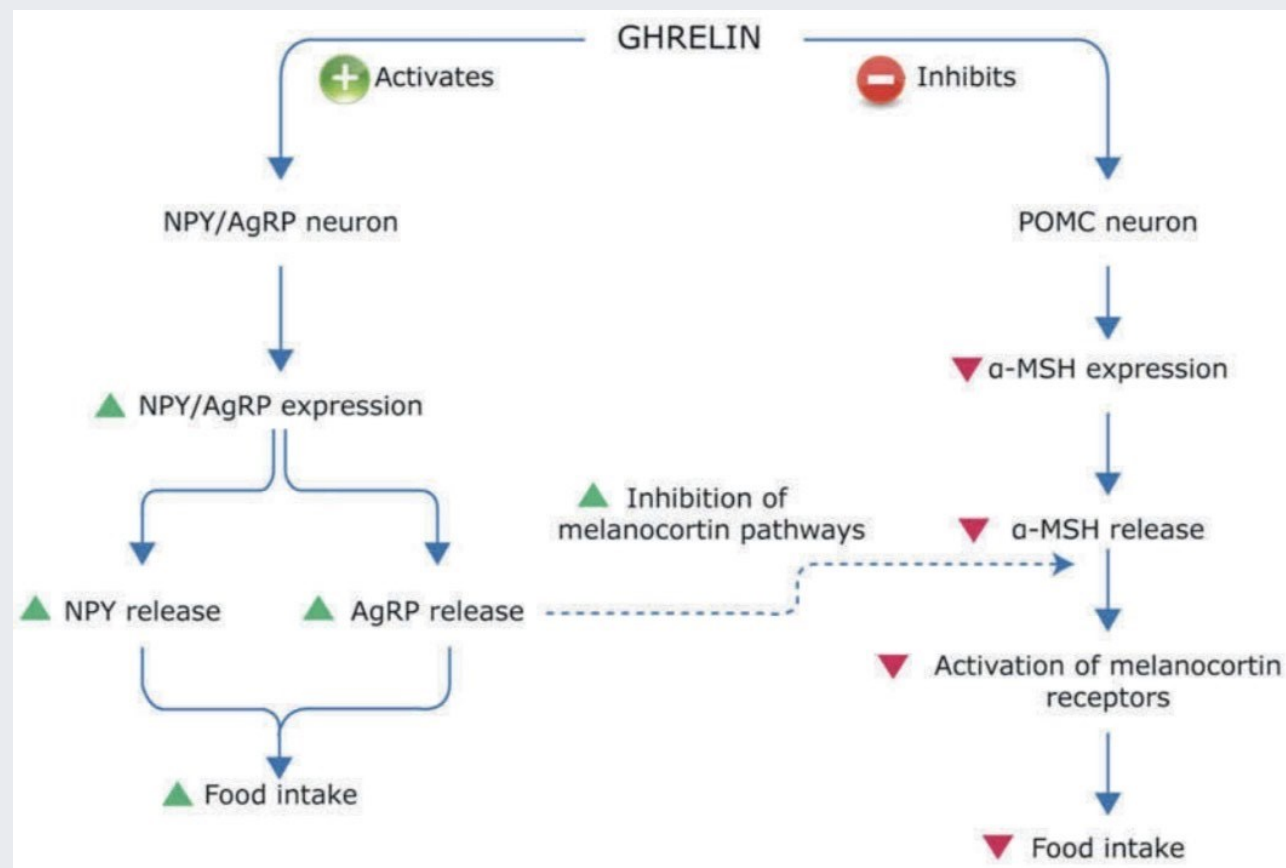
OBESITA'

Vari studi hanno dimostrato che l'obesità sopprime il sistema neuroendocrino della grelina andando a diminuire nel plasma i livelli di grelina, l'mRNA GOAT nello stomaco, una diminuzione dell'espressione di GHSR ipotalamico e dell'espressione di NPY/AgRP mRNA.

Il genotipo FTO può alterare il modo in cui il cervello risponde alla grelina circolante.

SINDROME PRADER-WILLI

Il gene SNORD116 ha un ruolo importante in questa patologia, caratterizzata da una scarsa alimentazione iniziale seguita da iperfagia. Alto BMI, alti livelli di grelina e una maggiore sensibilità all'insulina.





Disordini alimentari

Vari studi hanno dimostrato che gli individui con anoressia nervosa presentano livelli più elevati di grelina plasmatica rispetto a individui con un peso normale.

Uno studio ha messo a confronto 20 pazienti di sesso femminile con anoressia con 20 pazienti sane prima e dopo i pasti; i livelli di grelina è diminuito dopo il consumo di un pasto standardizzato, ma non nelle donne anoressiche.

Questi risultati dimostrano che la grelina plasmatica acuta è compromessa nei pazienti con anoressia nervosa.

Applicazioni nella pratica clinica

La grelina vista come farmacoterapia

-Somministrazione della grelina

Esaminando degli studi su approcci farmacologici su pazienti con anoressia nervosa è stato concluso che esistono forti prove che la grelina è un efficace stimolante dell'appetito, con conseguente aumento dell'apporto energetico; si nota una meno prova che la grelina può causare cambiamenti positivi per quanto riguarda la composizione corporea, la somministrazione della grelina ha migliorato il disagio epigastrico e costipazione e aumento del punteggio della fame, e quasi nessuna prova riscontrata sull'aumento della forza muscolare e delle prestazioni.

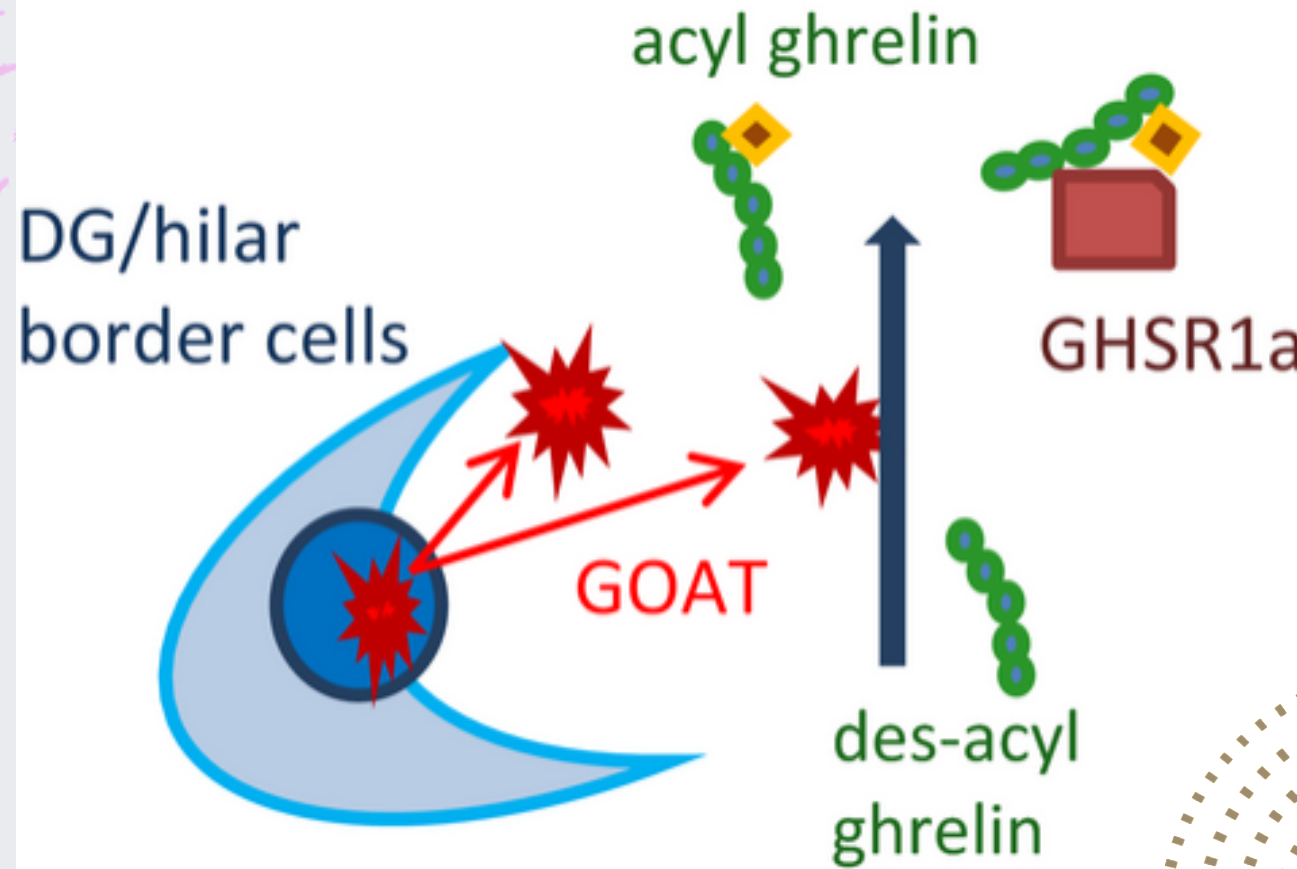
-Agonisti del recettore della grelina

Diversi agonisti della grelina sono attualmente in fase di sviluppo:

gli analoghi della grelina BIM-28125 e BIM-28131

-Antagonisti del recettore della grelina

Si stanno studiando vari strumenti farmacologici per contrastare gli effetti della grelina. I più importanti sono [D-Lys]-GHRP-6 e YIL-718.



-Inibitori della grelina O-aciltransferasi (GOAT)

Sono stati sviluppati strumenti farmacologici per mirare all'inibizione di GOAT (Grelina O-Acetiltransferasi). Un esempio di questi è GO-CoA-Tat, che è un bisubstrato a base di peptidi analogico.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.14244>



Conclusione

Prove attuali suggeriscono che la grelina gioca un ruolo importante nell'obesità e nei disordini alimentari ma anche nella regolazione dell'appetito e del bilancio energetico negli individui sani.

Sono necessari ulteriori studi per determinare il ruolo che la grelina potrà svolgere successivamente nella pratica clinica.

In futuro, l'uso della grelina come bersaglio clinico sembra essere molto promettente. Ciò potrebbe comportare l'uso di farmacoterapie ma anche la neutralizzazione della grelina.