

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

Grelina, mucho más que la hormona del hambre

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2018.10.1



Paula Mera

Dpto. de Bioquímica y Fisiología, Facultad de Farmacia, Universitat de Barcelona

Biografía

Paula Mera es licenciada en Biología por la Universitat de Barcelona y Doctora en la especialidad de Biología Celular por la misma Universidad. En 2013 se trasladó a la ciudad de Nueva York (USA) para realizar su posdoctorado en la prestigiosa Columbia University y en 2018 volvió a la Universitat de Barcelona con un contrato del programa Estatal Juan de la Cierva. Durante su carrera científica, Paula se ha especializado en regulación del metabolismo y comunicación entre órganos. Actualmente es investigadora del grupo de Regulación del Metabolismo Lipídico (<http://www.ub.edu/betaoxi/>), y estudia cuál es el papel de la oxidación de ácidos grasos en el cerebro en el control de la ingesta y otros comportamientos complejos.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

La Grelina es una hormona gástrica que regula el apetito y la homeostasis nutricional. Los niveles circulantes de esta hormona aumentan durante el ayuno e inducen hambre. Además, la grelina modula procesos fisiológicos aparentemente tan dispares como la secreción de insulina o la memoria. Con todo, su papel en la regulación del apetito y el peso convierte a esta hormona en una interesante diana terapéutica para el tratamiento de la obesidad y las enfermedades relacionadas.

Summary

Ghrelin is a gastric hormone that regulates appetite and coordinates nutritional homeostasis. Circulating levels of ghrelin rise during fasting and induce hunger. Moreover, this hormone modulates other physiological processes from insulin secretion to memory. Nonetheless, ghrelin's role in the regulation of food intake and body weight suggests that this hormone could be an interesting therapeutic target for the treatment of obesity and related diseases.

El hambre es un mecanismo de supervivencia y su importancia se refleja en los elegantes y elaborados sistemas neuroendocrinos que regulan el apetito en organismos homeotermos, como los humanos.

En este contexto el cerebro funciona como un ordenador: utiliza información sensorial, nutricional, hormonal y metabólica de dentro y fuera del cuerpo para modular de manera consecuente la ingesta de alimentos, el gasto energético o la actividad física (1). El objetivo es mantener un balance energético neutro (ingesta de calorías igual a gasto) y, como consecuencia, un peso estable. Más concretamente, el hipotálamo es una parte del cerebro crucial e indispensable en la regulación del apetito (2). Entre otras razones, porque las neuronas del hipotálamo se localizan alrededor de una zona del cerebro que no está protegida por la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, permite el paso de nutrientes (como la glucosa o los ácidos grasos) y hormonas (como la insulina o la leptina) que informan a estas neuronas sobre el estado energético del organismo.

Otra de estas hormonas es la grelina, también conocida como hormona del hambre (3). La grelina es una proteína de 28 aminoácidos producida en las células endocrinas del tracto gastrointestinal. Para que esta hormona sea activa es necesario que esté unida a ácido graso saturado denominado ácido octanoico (grelina octanoilada). Esta modificación está catalizada por la enzima Ghrelina O-aciltransferasa, que se encuentra mayoritariamente en el estómago. La grelina octanoilada es un ligando endógeno del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento (GHS-R). Los secretagogos de la hormona del crecimiento son una familia de moléculas sintéticas que se unen al GHS-R en la glándula pituitaria y estimulan la secreción de hormona del crecimiento. Estos compuestos se han utilizado tradicionalmente para tratar la deficiencia de hormona del crecimiento. No fue hasta 1999 cuando se aisló de las células endocrinas del estómago el

primer ligando natural del receptor GHS-R, la grelina. El GHS-R se localiza también en las neuronas del hipotálamo responsables de estimular el apetito. La unión de la grelina al GHS-R en dichas neuronas induce hambre y es una señal que indica la necesidad de nutrientes. Así pues, los niveles circulantes de grelina aumentan durante el ayuno y disminuyen drásticamente tras la ingesta. Curiosamente, es la única hormona secretada por células del tracto gastrointestinal cuyos niveles son más bajos después de comer. En las últimas décadas, la investigación en animales de laboratorio modificados genéticamente ha permitido avanzar considerablemente nuestro conocimiento de las diferentes funciones de la grelina. La mayoría de trabajos se han basado en analizar el fenotipo de ratones deficientes para el GHS-R o en estudios farmacológicos de animales tratados con grelina, así como con agonistas (sustancia que se une al receptor de una hormona y simula el efecto de la misma) y antagonistas (sustancia que se une al receptor de una hormona y bloquea el efecto de la misma) del GHS-R. Estos experimentos han demostrado que, además de estimular el apetito, la acción de la grelina en el hipotálamo regula otros aspectos del metabolismo energético; pues aumenta la acumulación de lípidos en tejido adiposo e hígado y disminuye la termogénesis en

tejido adiposo marrón. Como resultado la grelina induce un balance energético positivo, favoreciendo el acúmulo de grasa. El GHS-R se encuentra, además de en el hipotálamo, en muchas otras áreas del cerebro, lo que sugiere que la grelina tiene múltiples funciones a nivel central. Esta hormona no solo actúa como un barómetro del balance energético sino que también modula los aspectos hedónicos del hambre. Es decir, aumenta la motivación por comer más allá de la mera demanda metabólica. Asimismo, la señalización de la grelina en el cerebro está también implicada en la regulación del estrés, la impulsividad, el dolor y determinados procesos cognitivos. Igualmente, la grelina cumple otras funciones fisiológicas al actuar en diferentes órganos más allá del cerebro (Figura 1):

- Estimula la secreción de otras hormonas por parte de la glándula pituitaria (hormona del crecimiento, prolactina y hormona adenocorticotrópica).
- Regula la homeostasis de la glucosa al disminuir la secreción de insulina en las células β del páncreas y estimular la producción de glucosa (gluconeogénesis) en el hígado.
- Disminuye la presión arterial y aumenta la función cardíaca.
- Estimula la secreción de ácido gástrico y la motilidad gástrica.

- Regula positivamente el metabolismo del hueso estimulando la diferenciación de los osteoblastos y aumentando la densidad mineral ósea. Actualmente nos enfrentamos a una epidemia de obesidad que pone en peligro la vida de millones de personas en todo el mundo (4). Por este motivo, el desarrollo de nuevas terapias para combatir la obesidad sigue siendo una prioridad. La etiología de esta enfermedad es complicada, sin embargo un balance energético positivo (cuando la ingesta de calorías es mayor que el gasto) es la piedra angular que desencadena su desarrollo. Debido al papel de la grelina en la regulación del apetito y el metabolismo energético, se ha sugerido que bloquear selectivamente la acción de esta hormona podría ser una buena estrategia para el tratamiento de la obesidad (5). Sin embargo, aún son necesarios más estudios destinados a identificar los estímulos y mecanismos exactos que regulan la síntesis, activación y secreción de grelina que permitan descubrir nuevos potenciales usos clínicos para esta hormona.

Referencias

1. A.P. Coll, I.S. Farooqi and S.O'Rahilly. The Hormonal Control of Food Intake. *Cell*. 2007 April 20. 129(2): 251–262. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.04.001>. Review.
2. A. Abizaid, Q. Gao and T.L. Horvath. Thoughts for Food: Brain Mechanisms and Peripheral Energy Balance. *Neuron*. 2006 September 21. 51(6): 691–702. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.08.025>. Review.
3. T.D. Müller, R. Nogueiras, M.L. Andermann, Z.B. Andrews, et al. Ghrelin. *Mol Metab*. 2015 June. 4(6): 437-460. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.03.005>. Review.
4. World Health Organization (WHO). <http://www.who.int/topics/obesity/en/>.
5. M. Scerif, A.P. Goldstone, M. Korbonits. Ghrelin in obesity and endocrine diseases. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Jun 20. 340(1):15-25. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.02.011>. Review.

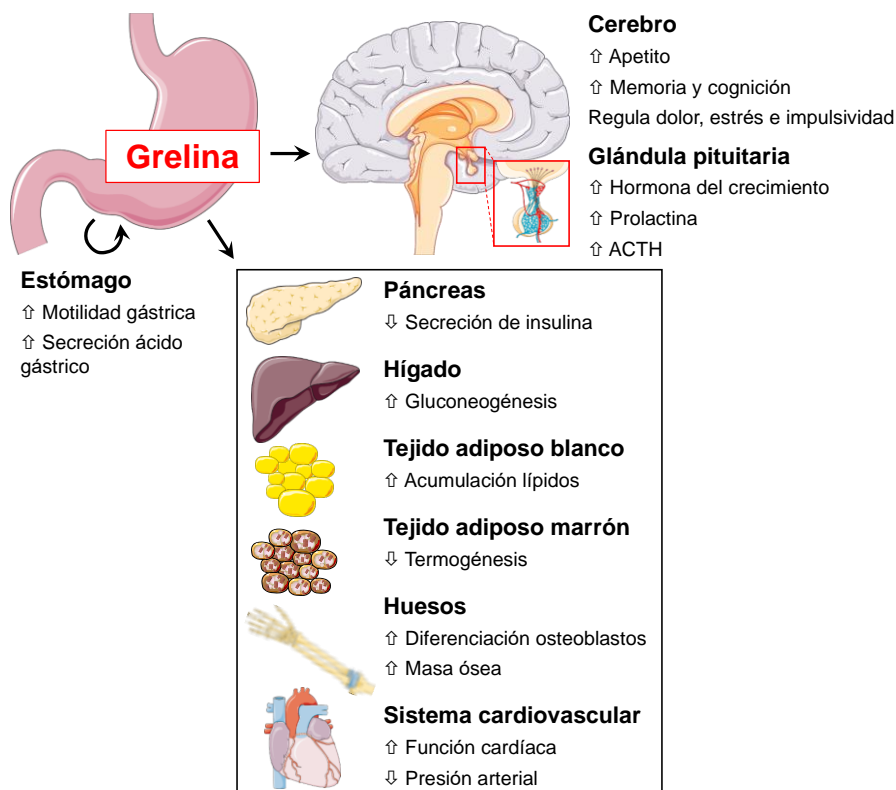


Figura. Resumen esquemático de las principales funciones biológicas de la grelina. ACTH: hormona adenocorticotrópica.