

GHRÉLINE

Introduction

La ghréline peptide aussi connu sous le terme de "l'hormone de la faim", fut également appelée lénomoréline. C'est une hormone peptidique produite par les cellules ghrélinergiques du tractus gastro-intestinal. La ghréline fonctionne comme un neuropeptide dans le système nerveux central. En plus de réguler l'appétit, ce peptide joue également un rôle important dans la régulation de l'homéostasie énergétique. On va donc baptiser ce peptide comme «appetite-regulating hormone» avec pour abréviation **GHRL** dont les principales informations de séquences sont résumée dans le tableau suivant présenté ci-contre.

**Tableau récapitulatif des différentes séquences
de la protéine dite
« Appetite-regulating hormone »
= Ghréline**

Protéine	PM	Locus gène	Distribution
GHRL	12,91 kDa	3p25-p26	Muscles

De ces données il sera établi que l'isoforme de type 1 (identification Q9UBU3-1 sera celle authentifiée comme étant la séquence de la ghréline dont la séquence présentée ci-contre représente la séquence canonique.

**Séquence primaire de la Ghréline (Q9UBU3-1)
Cette isoforme a été choisie comme séquence canonique**

1
NH₂ MPSPGTVCSLLLLGMLWLDLAMAGSSFLSP
EHQRVQQRKESKKPPAKLQPRALAGWLRP
EDGGQAEGAEDELEVRFNAPFDVGIKLSG
VQYQQHSQALGKFLQDILWEEAKEAPADK COOH
116

Il apparaîtra, comme cela va être présenté ci-dessous de manière historique et chronologique que La ghréline est le ligand du récepteur de sécrétagogue de type 1 de l'hormone de croissance (GHSR). La ghréline induit la libération d'hormone de croissance de l'hypophyse. Elle a un effet stimulant sur l'appétit, induit une adiposité et stimule la sécrétion d'acide gastrique. C'est une hormone impliquée dans la régulation de la croissance.

La Ghréline

C'est seulement en 1997 que l'on dispose dans la littérature scientifique d'une première revue qui indique [l'existence de « peptides imperméables » dont le développement jouerait un rôle](#) en tant que peptides sécrétagogues de l'hormone de croissance

À partir de 1999; [la ghréline va être considéré comme un peptide acylé de l'estomac](#) correspondant à une hormone de croissance.

Déjà en 2000, il fut établi que [la ghréline était susceptible chez les rongeurs, d'induire une surcharge de graisse](#) dans les tissus, (adipocytose).

En 2001 on affine le rôle [de la ghréline comme ayant un rôle central](#) dans la régulation de la sensation de faim. Par ailleurs, il est mieux défini une présence de [la ghréline dans l'hypophyse humaine](#) normale et adénomateuse. Puis c'est la découverte de la [Ghréline qui joue le rôle de ligand endogène naturel](#) du récepteur du sécrétagogue de l'hormone de croissance. Enfin, il est définitivement établi que [la ghréline améliore l'appétit](#) et augmente l'apport alimentaire chez l'homme.

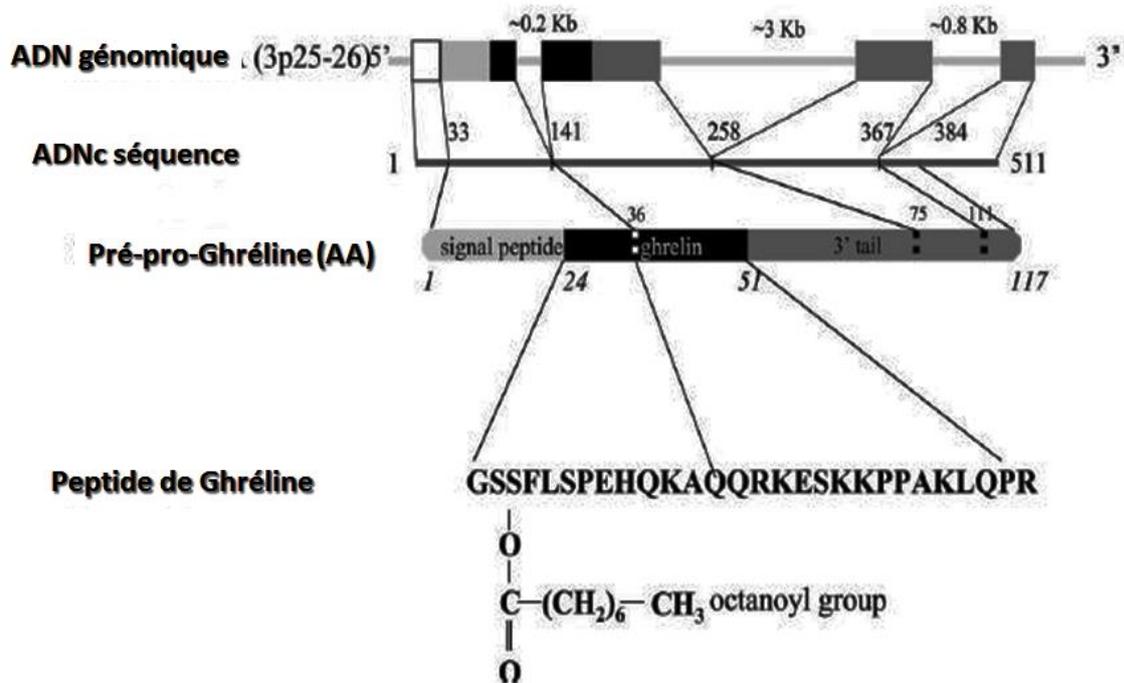
En 2002, c'est la ghréline qui [entraîne la sécrétion de l'hormone de croissance](#) (GH =growth hormone) pendant le jeûne chez l'homme. La [ghréline circulante est observée au cours d'une](#)

[dysfonction thyroïdienne](#) et semble liée à la résistance à l'insuline et non à la faim, à la prise de nourriture ou à des changements anthropométriques. On commence alors à parler de la [Ghréline comme étant une hormone](#) nouvellement découverte. Puis il est découvert que la fonction de la [Ghréline serait en relation avec l'hyposomatotropisme](#) de l'obésité.

En 2003, il va être montré **que la ghréline** présente une [relative relation avec le métabolisme de l'insuline](#). Les données se précisent et on parle alors de la Ghréline comme étant un peptide en connexion avec une relation [entre intestin et cerveau comme une propriété récemment découverte](#) et cela fait l'objet de la revue en référence. L'étude suivante permet d'[établir une meilleure connaissance de la régulation de la sécrétion](#) et de l'action de la ghréline.

En 2004, il va être établi selon cette analyse que [la ghréline est bien une hormone aux fonctions multiples](#). . Ainsi dans cette revue, il est résumé de manière exhaustive (i) les données disponibles concernant la structure, le modèle d'expression et la régulation de la ghréline et de son récepteur ; (ii) les informations disponibles concernant l'effet de la ghréline sur l'axe hormonal hypophysaire, la régulation de l'appétit, la fonction cardiaque et gastro-intestinale, le métabolisme des glucides, les tissus adipeux et reproducteurs, la prolifération cellulaire et les effets comportementaux ; (iii) des données expérimentales et cliniques concernant les taux de ghréline circulante observés dans diverses conditions physiologiques et pathologiques ; et (iv) des données sur les variations génétiques de la ghréline et de son récepteur. Il apparaît que la ghréline est impliquée dans beaucoup plus de processus que ce qui avait été envisagé à l'origine, et en particulier qu'elle semble avoir relativement moins de pertinence dans la physiologie de l'hormone de croissance et davantage dans la régulation des flux énergétiques dans l'organisme. De plus en plus de données **relient la ghréline au contrôle global de l'utilisation et du flux d'énergie dans des situations où les sources d'énergie sont limitées et la ghréline semble jouer un rôle central dans l'homéostasie énergétique**. Il est alors indiqué des données sur la structure du gène et de la protéine de la ghréline humaine et un schéma issu de l'article en référence donne ci-dessus un aperçu. Le gène de la ghréline est situé sur le chromosome 3p, il contient trois introns et code pour un ADNc. Les numéros sur la séquence de l'ADNc marquent l'emplacement des jonctions exon-intron. Le prépro-peptide (117 acides aminés) possède une séquence signal N-terminale et une queue C-terminale. et une queue C-terminale qui sont éliminées par des enzymes protéolytiques (les numéros sur le peptide de la prépro-ghréline marquent les numéros des acides aminés). La molécule de ghréline mature molécule de ghréline mature contient 28 acides aminés avec un groupe acyle à 8 carbones (groupe octanoyle) sur le troisième acide aminé. Il existe des variantes de l'ADNc de la ghréline et du peptide de la ghréline existent (voir plus de détails dans le texte de l'article en référence).

Structure du gène et de la protéine de la ghréline humaine

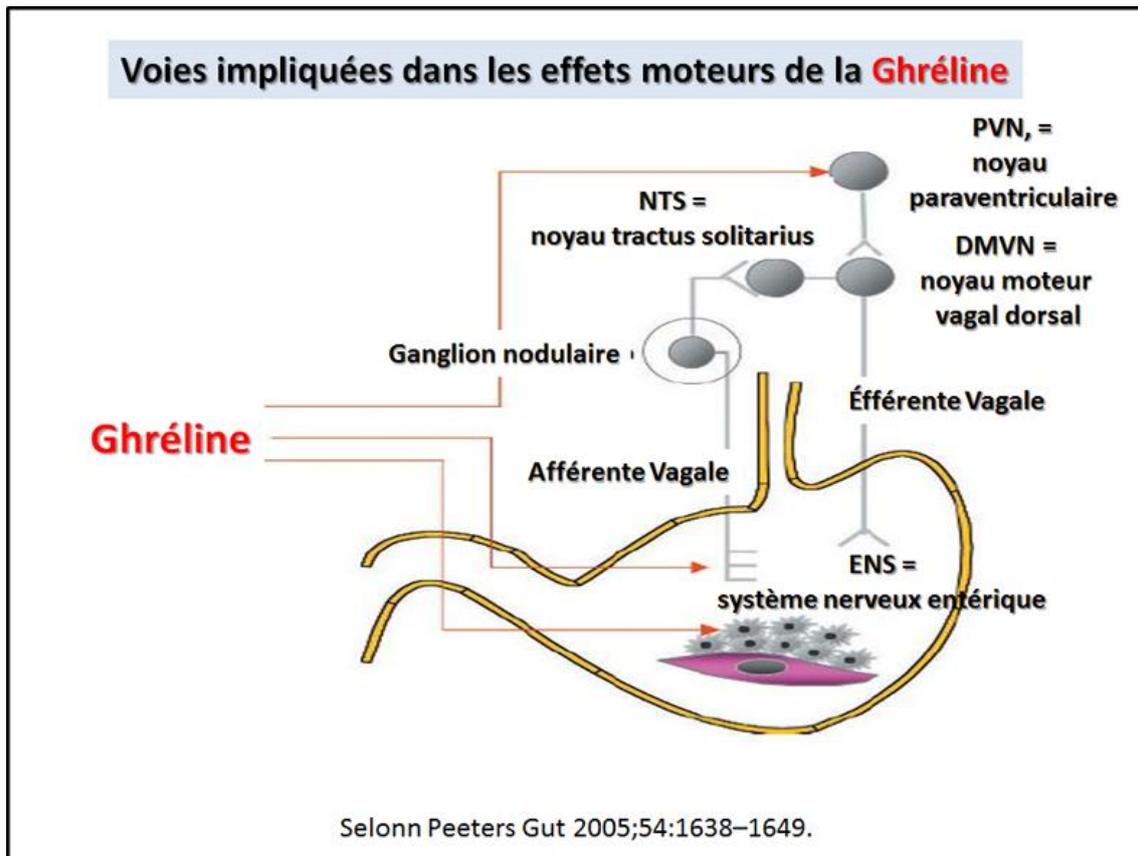


Selon Korbonits et al., *Frontiers in Neuroendocrinology* 25 (2004) 27–68

En 2005, il apparaît selon cette étude que [la ghréline joue un rôle dans la croissance et le développement](#). Chez l'homme, les concentrations de ghréline diminuent progressivement pendant l'enfance et l'adolescence, ainsi qu'avec l'avancement de la puberté. Chez les adolescents, comme chez les adultes, les concentrations de ghréline sont inversement liées à l'indice de masse corporelle et à l'insuline circulante. Une exception notable est la présence de concentrations élevées de ghréline chez les sujets atteints du syndrome de Prader-Willi, ce qui soulève la possibilité que la ghréline puisse faire partie de l'étiologie de la prise alimentaire excessive dans cette condition. **Ces données soulèvent un certain nombre de questions fascinantes sur le rôle physiologique potentiel de cette hormone** au cours de la croissance et du développement.

Puis une autre étude va établir que **la ghréline** est à considérer comme un [nouvel acteur dans le contrôle des fonctions gastro-intestinales](#). La **ghréline est fonctionnellement liée à la motiline** car elle stimule également la motilité gastro-intestinale. Chez les rongeurs, la ghréline a peut-être repris la fonction de la motiline, car les rongeurs sont des knock-out naturels de la motiline. La ghréline semble être un signal endocrinien, qui peut atteindre le système nerveux central via la circulation sanguine. Cependant, elle utilise également des voies neuronales, en particulier le vagus. Une meilleure compréhension de la physiologie de la ghréline pourrait conduire à de nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement de l'obésité et des syndromes d'hypomotilité. Comme la motiline, la ghréline induit le complexe moteur migrateur et accélère la vidange gastrique. La ghréline peut augmenter l'activité motrice en activant les voies centrales efférentes, les afférences vagales ou le système nerveux

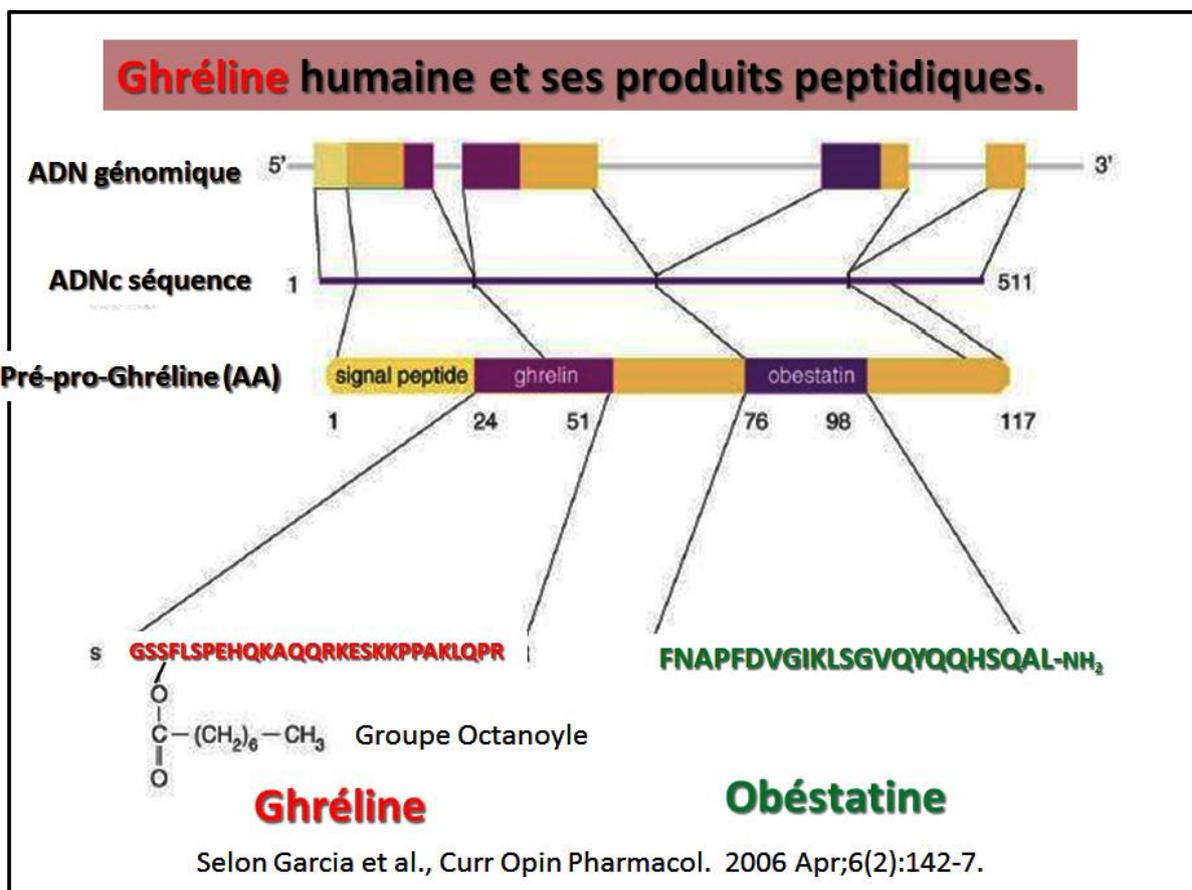
entérique. Un schéma issu de l'article en référence permet d'illustrer les **voies impliquées dans les effets moteurs de la ghréline**.



Puis dans cette étude il est apporté un éclairage nouveau sur [la ghréline circulante en cas de dysfonctionnement thyroïdien est liée à la résistance à l'insuline et non à la faim](#), à la prise alimentaire ou aux changements anthropométriques. La ghréline est bien un peptide gastrique qui joue un rôle dans la stimulation de l'appétit, l'équilibre énergétique et peut-être dans la résistance à l'insuline. L'hyperthyroïdie est une situation où coexistent une balance énergétique négative et une résistance à l'insuline, alors que dans l'hypothyroïdie, une balance énergétique positive et une sensibilité normale à l'insuline prédominent. Il est ainsi étudié les niveaux de ghréline et leur relation avec la faim, la prise alimentaire et les paramètres anthropométriques et de résistance à l'insuline chez des patients souffrant de dysfonctionnement thyroïdien. Les conclusions de l'étude sont : **Dans les états de dysfonctionnement thyroïdien, les niveaux de ghréline semblent être en relation avec la résistance à l'insuline et non avec l'équilibre énergétique et la régulation de la prise alimentaire**, comme cela est observé dans d'autres états physiologiques et pathologiques.

En 2006, de nouvelles données permettent d'[affiner les connaissances sur la Ghréline et la santé cardiovasculaire](#). La ghréline et son récepteur sont largement distribués dans les tissus cardiovasculaires, et il ne fait aucun doute que les effets de la ghréline sur le système cardiovasculaire sont médiés non seulement par son effet de libération de l'hormone de croissance mais aussi par des effets directs sur le cœur. En effet, de nouvelles approches pharmacologiques avec des modèles animaux et cellulaires utilisant des plans d'étude élégants

ont permis de décrire de nouvelles fonctions de la ghréline, offrant ainsi de nouvelles opportunités thérapeutiques potentielles pour la ghréline en médecine cardiovasculaire. Un schéma résume les connaissances actuelles sur le gène de la ghréline humaine et ses produits peptidiques. Un schéma récapitulatif montre le gène de la ghréline qui est situé sur le 3e chromosome et code pour un ARNm de 511 paires de bases réparties sur quatre exons. **Le peptide de la pré-proghréline contient un peptide signal (suggérant qu'il s'agit d'un produit sécrété) et la protéine de la proghréline code pour deux peptides matures : la ghréline de 28 acides aminés et l'obéstatine de 23 acides aminés** (voir également Mise à jour). Notez qu'il existe des variantes du peptide de la ghréline, comme une variante d'épissage de 27 acides aminés et des analogues dont la longueur de la chaîne d'acides est légèrement supérieure.

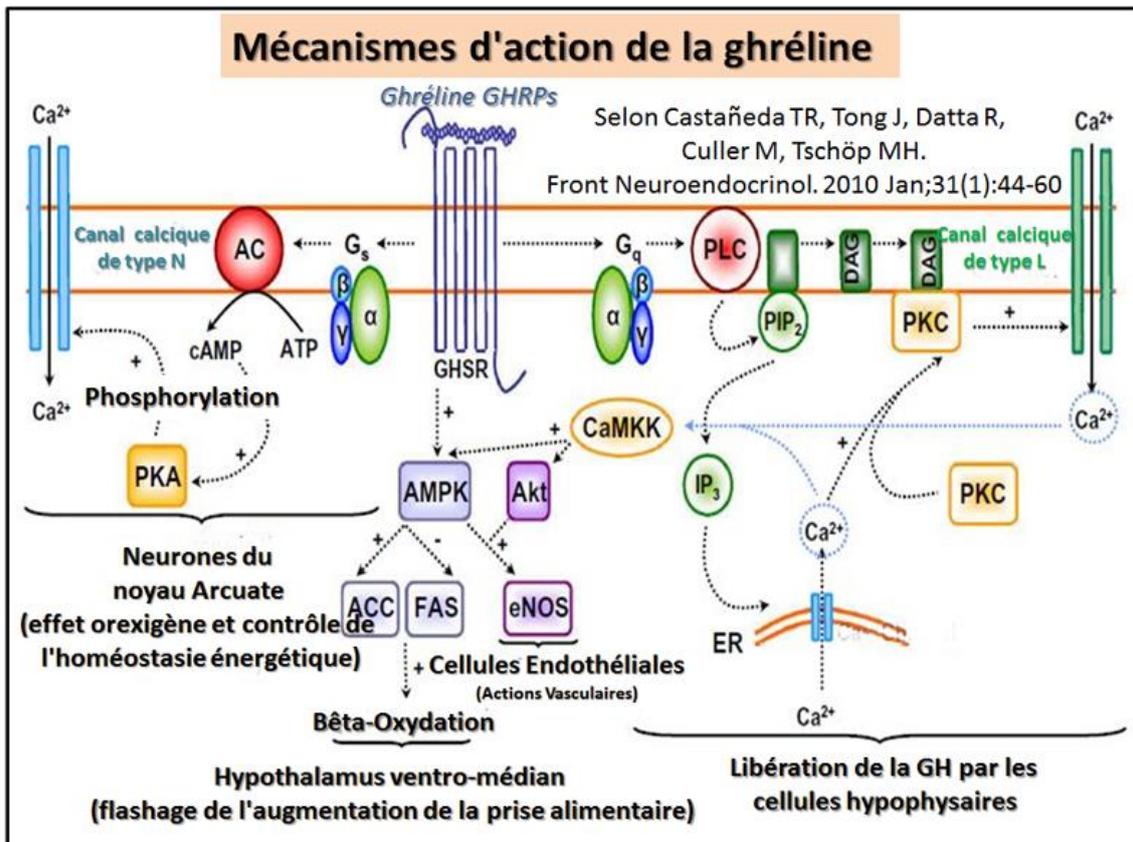


En 2007, il est alors établi que [la ghréline est en fait à considérer comme l'hormone périphérique de la faim](#). La ghréline stimule la vidange gastrique, et ces effets pourraient être explorés d'un point de vue thérapeutique. Les niveaux de ghréline changent profondément dans l'anorexie, dans les états de résistance à l'insuline, dans l'obésité et après la chirurgie bariatrique, ce qui suggère qu'il s'agit d'une hormone importante dans la régulation du poids corporel.

En 2008, une nouvelle revue permet de [faire le point des connaissances sur la ghréline et les systèmes de rétroaction](#). Il existe en fait **deux formes de ghréline : la ghréline active modifiée par le groupe n-octanoyle et la ghréline des-acyl**. Le jeûne augmente les deux types de ghréline par rapport à l'état d'alimentation. L'hyperphagie et l'obésité sont

susceptibles de diminuer les taux plasmatiques de la des-acyl ghréline, mais pas ceux de la ghréline modifiée par le n-octanoyl. Les niveaux d'expression des gènes du sérum hypothalamique et de la kinase-1 inductible par les glucocorticoïdes et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C/1B} sont probablement proportionnels aux niveaux plasmatiques de la des-acyl ghréline pendant le jeûne, alors qu'ils sont probablement inversement proportionnels aux niveaux plasmatiques de la des-acyl ghréline dans un état de stockage énergétique accru tel que l'obésité. Ainsi, un dysfonctionnement des systèmes de rétroaction de la ghréline pourrait contribuer à la pathophysiologie de l'obésité et des troubles alimentaires.

En 2010, une nouvelle étude propose un bilan sur la ghréline et son rôle dans la régulation du poids corporel et du métabolisme. Inversement, les composés qui inhibent l'action de la ghréline peuvent être utiles pour la prévention ou le traitement des composantes du syndrome métabolique telles que l'obésité, l'altération du métabolisme lipidique ou la résistance à l'insuline. Ces dernières années, les effets de la ghréline sur l'homéostasie du glucose, la fonction de mémoire et la motilité gastro-intestinale ont attiré une attention considérable et ont révélé de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement d'un large éventail de pathologies. En outre, la découverte de la ghréline O-acyltransférase a également ouvert de nouvelles perspectives de recherche qui pourraient permettre de mieux comprendre la physiologie de la ghréline. Cette revue résume les connaissances actuelles sur la synthèse et la sécrétion de la ghréline, son mécanisme d'action et ses fonctions biologiques, tout en mettant l'accent sur le potentiel des pharmacothérapies basées sur la ghréline. Un schéma est présenté sur les mécanismes d'action de la ghréline : agissant au niveau des récepteurs GHS-1a dans l'hypothalamus et l'hypophyse, la ghréline active deux voies de transduction du signal. La ghréline peut augmenter le calcium par la voie de l'adénylate cyclase-protéine kinase A (AC-PKA) dans les cellules du noyau arqué exprimant le NPY ou par la voie de la phospholipase C-protéine kinase C (PLC-PKC) dans l'hypophyse. La ghréline peut également inhiber l'inflammation vasculaire par l'activation de la kinase calmoduline-dépendante (CaMKK), de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK)/Akt et de la synthase d'oxyde nitrique endothéliale (eNOS). L'AMPK, ainsi que l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) et la synthase des acides gras (FAS), sont également les médiateurs de l'augmentation de la prise alimentaire par la ghréline en relation avec le jeûne.



En 2011, dans cette étude figure une meilleure identification du [rôle de la ghréline dans la sécrétion de l'hormone de la croissance \(GH = growth hormone\) et les troubles de la GH chez l'homme](#). La ghréline est le plus puissant sécrétagogue de la GH connu à ce jour, mais le rôle de la ghréline endogène dans la régulation des taux de GH circulants reste controversé. La revue suivante examine les preuves suggérant que la ghréline endogène pourrait être un régulateur clé de l'amplitude du pic de GH et discute des études sur les maladies avec des niveaux de GH altérés, où il est constaté que dans ces états les niveaux de GH et de ghréline changent de manière similaire.

En 2012, il a été établi que **la ghréline** est à considérer comme [un nouveau neuropeptide anticonvulsivant émergent](#). Le nombre de neuropeptides liés à l'épilepsie est en augmentation, reflétant l'intérêt accru des chercheurs dans ce domaine. La ghréline n'a été introduite que très récemment dans le domaine de l'épilepsie, et a déjà donné lieu à des publications cliniques contradictoires. Le mécanisme d'action de la ghréline pour inhiber les crises est très peu connu. Dans cette revue, il est clairement expliqué comment nous pouvons mieux comprendre le mécanisme utilisé par la ghréline pour prévenir les crises, ce qui pourrait indirectement donner un aperçu aux chercheurs qui étudient la ghréline dans d'autres domaines de recherche. Un tableau, présenté ci-contre, rapporte l'ensemble des séquences comparatives des séquences d'acides aminés de la ghréline, du NPY, de la somatostatine et de la galanine chez l'homme, le rat et la souris. Les lettres vertes indiquent un acide aminé modifié par un acyle, tandis que les lettres rouges indiquent des acides aminés non identiques.

Les lettres en bleu représentent l'extension de la somatostatine -I4 pour devenir la somatostatine-28

Séquence de la Ghréline comparée avec divers neuropeptides	
Selon Portelli J, Michotte Y, Smolders I. <i>Epilepsia</i> . 2012 Apr;53(4):585-95	
Ghréline	
Homme	GSSFLSPEHQ RV QQRKESKKPPAKLQPR
Rat	GSSFLSPEHQ KA QQRKESKKPPAKLQPR
Souris	GSSFLSPEHQ KA QQRKESKKPPAKLQPR
NYP	
Homme	YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY
Rat	YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY
Souris	YPSKPDNPGEDAPAEDMARYYSALRHYINLITRQRY
Somatostatine I4/28	
Homme	SANSNPAMAPRER K AGCKNFFWKTFTSC
Rat	SANSNPAMAPRER K AGCKNFFWKTFTSC
Souris	SANSNPAMAPRER K AGCKNFFWKTFTSC
Galanine	
Homme	GWTLNSAGYLLGPHA VGN HRSFSDKNGL TS
Rat	GWTLNSAGYLLGPHA ID NHRSFSDKHGLT
Souris	GWTLNSAGYLLGPHA ID NHRSFSDKHGLT

En 2013, il est alors rapporté dans ce travail de nouvelles informations sur le [potentiel de la ghréline dans le traitement de la cachexie cancéreuse](#). Sur la base de preuves expérimentales, il est conclu que les stratégies de ghréline sont de bons candidats pour le traitement de la cachexie musculaire car les niveaux de ghréline sont élevés dans la cachexie cancéreuse et la ghréline contrôle les médiateurs impliqués dans le processus cachectique. De futures études cliniques portant sur l'interaction entre le peptide et le renouvellement des protéines dans le muscle squelettique humain devraient être réalisées.

Puis quelques indications sont fournies par une [étude comparative entre exercice et rôle de la ghréline](#). Un aperçu narratif de la recherche. Bien qu'il existe une ambiguïté importante dans la plupart des premières recherches, notre examen suggère que l'exercice physique aigu interfère transitoirement avec la production de ghréline acylée. En outre, le consensus des preuves indique que l'entraînement physique n'influence pas la ghréline circulante indépendamment de la perte de poids. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour vérifier et étendre la littérature disponible, en particulier en découvrant **les mécanismes régissant les changements liés à l'exercice aigu et en caractérisant les réponses dans d'autres populations** telles que les femmes, les adultes plus âgés et les personnes obèses.

Par ailleurs, une revue est disponible sur la [ghréline en la considérant comme bien plus qu'une hormone de la faim](#). Outre les effets de la ghréline sur l'appétit et l'adiposité, la signalisation de la ghréline joue également un rôle crucial dans l'homéostasie du glucose et de l'énergie, la cardioprotection, l'atrophie musculaire et le métabolisme osseux. Ces rôles multiples de la ghréline font de la ghréline et du GHS-R (=growth hormone secretagogue receptor) des cibles très

intéressantes pour le développement de médicaments. Les mimétiques de la ghréline peuvent être utilisés pour traiter les maladies cardiaques, la dystrophie musculaire/sarcopénie et l'ostéoporose ; les antagonistes du GHS-R peuvent être utilisés pour traiter l'obésité et la résistance à l'insuline (consulter l'illustration de la figure N°1 qui résume cette situation, disponible dans l'article en référence).

En 2014, cet article indique de [nouvelles données sur indique les produits du gène de la ghréline](#) - les peptides ghréline, ghréline non acylée et obestatine –produits qui ont plusieurs actions sur le système immunitaire, ouvrant de nouvelles perspectives en neuroendocrinologie, métabolisme et inflammation. L'objectif de cette revue est de résumer les preuves disponibles concernant le rôle moins connu de ces peptides dans le mécanisme de l'inflammation et de l'auto-immunité, en soulignant certaines de leurs applications thérapeutiques les plus prometteuses. **De tels produits génétiques de la ghréline jouent ainsi un rôle dans l'inflammation aiguë et chronique.**

Une plus récente revue fait [état du rôle de la ghréline dans l'addiction](#). Il existe des preuves intrigantes, bien que pas toujours cohérentes, de l'implication de la signalisation de la ghréline dans certains aspects de la dépendance, en particulier dans les cas de l'alcool, de la nicotine et des stimulants. Il est recommandé de poursuivre les recherches, notamment chez l'homme, afin de reproduire et d'approfondir les résultats de la littérature actuelle. **Des méthodologies améliorées et nouvelles qui prennent en compte la nature volatile et complexe de la ghréline sont nécessaires pour clarifier les incohérences des résultats.**

En 2015, il est fait le point dans [cette étude sur la cachexie du cancer, un mécanisme et un traitement](#). Les thérapies récentes pour le syndrome cachectique impliquent une approche multidisciplinaire. Une thérapie combinée avec une modification du régime alimentaire et/ou de l'exercice a été ajoutée à de nouveaux agents pharmaceutiques, tels que l'acétate de mégestrol, la médroxyprogestérone, **la ghréline**, l'acide gras oméga-3, entre autres. Il y est rapporté que ces agents ont amélioré les taux de survie ainsi que la qualité de vie. Dans cette revue, il est abordé une meilleure compréhension émergente des mécanismes de la cachexie cancéreuse, les options de traitement actuelles, y compris les thérapies combinées multidisciplinaires, ainsi qu'une mise à jour des essais cliniques nouveaux et en cours.

Dans cette étude figure une nouvelle hypothèse pour [une synergie possible entre la ghréline et l'exercice chez les patients atteints de cachexie](#). Le principal mécanisme qui contrôle l'anabolisme musculaire après **l'activation du récepteur de la ghréline** dans le système nerveux central implique la libération de l'hormone de croissance/facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (GH/IGF-1). L'axe GH/IGF-1 a une double voie d'action sur la croissance musculaire : (a) une action directe sur le muscle, l'os et le tissu adipeux et (b) une action indirecte via la production de mIGF-1 et de cytokines anti-cachectique. L'entraînement progressif à la résistance est un puissant inducteur de la sécrétion d'IGF-1 restreint au muscle (mIGF-1) qui améliore la synthèse des protéines, augmente la masse maigre et conduit finalement à l'amélioration de la force musculaire. Ainsi, **la combinaison de l'administration de ghréline et de l'entraînement à la résistance progressive** peut servir à contourner la résistance à la ghréline et à réduire davantage la fonte musculaire, qui est généralement associée à la cachexie.

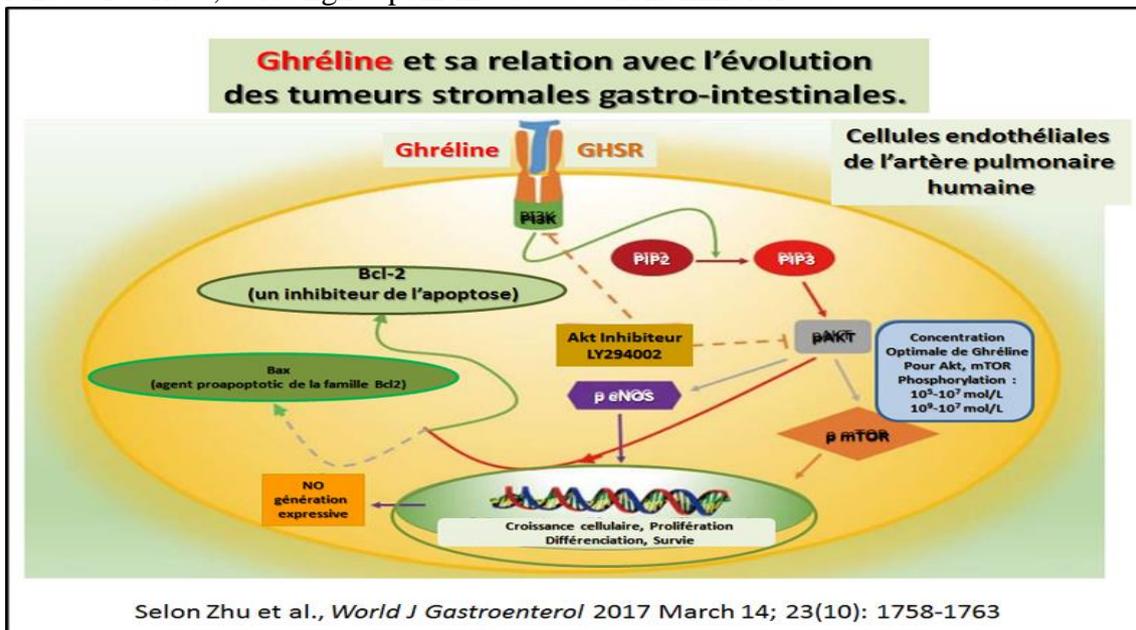
En 2016, une étude présente de [nouvelles options pharmacologiques pour le traitement de la sarcopénie](#). Actuellement, l'exercice de résistance, la supplémentation en protéines et la vitamine D ont été établis comme traitement de base de la sarcopénie. La testostérone à haute dose augmente la puissance et la fonction musculaires, mais présente un certain nombre d'effets secondaires potentiellement limitants. Parmi les autres médicaments en cours de développement clinique, citons les molécules sélectives du récepteur des androgènes, **les agonistes de la ghréline**, les anticorps de la myostatine, les antagonistes de l'activine IIR, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes bêta et les activateurs rapides de la troponine du muscle squelettique. **La sarcopénie étant un facteur prédictif majeur de fragilité, de fracture de la hanche, d'invalidité et de mortalité chez les personnes âgées**, le développement de médicaments pour la traiter est très attendu.

On va trouver dans ce travail des informations sur [les effets de l'intensité de l'exercice sur les concentrations plasmatiques des hormones régulatrices de l'appétit](#). Cette revue présente des recherches pertinentes et suggère que la redistribution du sang pendant l'exercice peut être importante **pour supprimer la ghréline**. Par ailleurs il est proposé d'autres mécanismes impliquant la libération de cytokines, des changements dans les concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline, l'activité du SNS et le métabolisme musculaire médient probablement les changements dans les signaux anorexigènes PYY et GLP-1. Dans l'ensemble, les modifications des hormones régulatrices de l'appétit après un exercice aigu semblent dépendre de l'intensité, l'augmentation de l'intensité entraînant une plus grande suppression des signaux orexigènes et une plus grande stimulation des signaux anorexigènes. Cependant, il y a moins de recherches sur la façon dont les réponses induites par l'exercice dans les hormones régulatrices de l'appétit diffèrent entre les sexes ou les différents groupes d'âge. Une meilleure compréhension de la façon dont l'intensité de l'exercice et la charge de travail affectent l'appétit selon le sexe et les étapes de la vie sera un outil puissant pour développer des stratégies plus efficaces de gestion du poids.

En 2017, l'étude présentée indique [une application clinique originale de la ghréline dans l'insuffisance respiratoire chronique](#). Les patients de ces études ont gagné en masse musculaire et en poids. Dans une autre étude portant sur une infection chronique des voies respiratoires inférieures accompagnée de cachexie, **la ghréline a supprimé l'inflammation des voies respiratoires** en diminuant l'accumulation de neutrophiles dans les voies respiratoires, ce qui a entraîné une amélioration de l'oxygénation et de la tolérance à l'effort. Bien que des études cliniques supplémentaires soient nécessaires pour clarifier son utilité, **la ghréline devrait devenir une nouvelle thérapie pour les patients cachectiques souffrant d'insuffisance respiratoire chronique**.

Puis un nouveau travail va préciser le potentiel rôle de la [Ghréline et sa relation avec l'évolution des tumeurs stromales gastro-intestinales](#). Des études sur les cellules endothéliales de l'artère pulmonaire dans un environnement à faible teneur en oxygène et sur les cellules du muscle cardiaque dans un environnement ischémique ont montré que **la ghréline peut activer la voie de signalisation phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/mammalian target of rapamycin (PI3K/AKT/mTOR)**. En outre, certaines études sur les GIST ont confirmé que

l'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR peut effectivement favoriser la croissance et la progression des GIST. **On ignore encore si la ghréline est impliquée** dans le développement ou la progression des GIST par le biais de certaines voies. **Pouvons-nous trouver une nouvelle cible pour le traitement des GIST ?** Cette revue explore et résume la relation entre la ghréline, la voie PI3K/AKT/mTOR et le développement des GIST. Un schéma résume le potentiel mécanisme spécifique de la ghréline impliquée dans la protection des cellules endothéliales de l'artère pulmonaire et l'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR dans les cellules endothéliales de l'artère pulmonaire humaine. Les lignes pleines représentent des actions activatrices, et les lignes pointillées des actions inhibitrices.



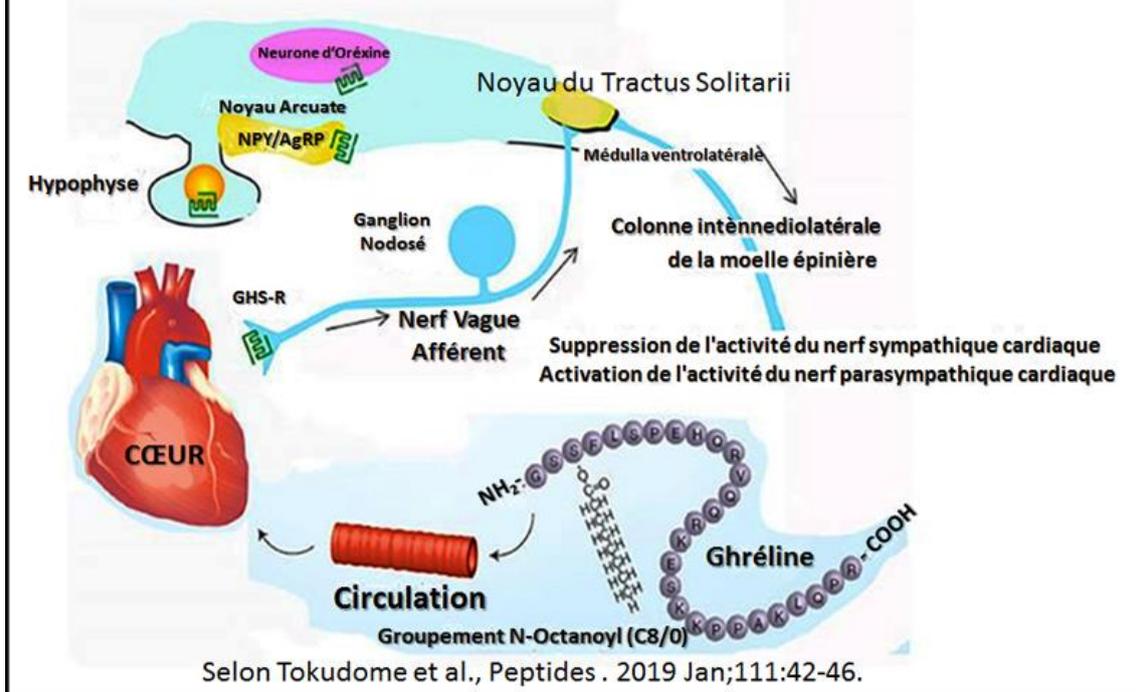
De plus apparaît dans cette analyse que la [ghréline non acylée améliore la fonction des cellules satellites et soulage le phénotype dystrophique](#) dans le modèle mdx de la dystrophie musculaire de Duchenne. Il est ainsi démontré dans ce travail que la ghréline non acylée (UnAG=Unacylated ghrelin) augmente l'activité des cellules souches de types SC (= satellite cells) et stimule la division asymétrique médiée par le complexe de polarité Par/p38, favorisant à la fois l'auto-renouvellement des SC et la différenciation des myoblastes. En raison de ces activités sur différentes étapes de la régénération musculaire, nous avons émis l'hypothèse d'un effet bénéfique de la UnAG chez les souris dystrophiques mdx, chez qui l'absence de dystrophine entraîne une dégénérescence musculaire chronique, une régénération musculaire défectueuse, une fibrose et, à des stades plus avancés de la pathologie, un épuisement du pool de SC. La régulation à la hausse des niveaux de la UnAG chez les souris mdx réduit la dégénérescence musculaire, **améliore la fonction musculaire et augmente l'autorenouvellement des SC déficientes en dystrophine**, maintenant ainsi le pool de SC. Ces résultats suggèrent que la UnAG a un potentiel thérapeutique important pour préserver les muscles dans les dystrophies.

En 2019, dans cette étude on va trouver des [données sur la régulation de la motilité gastro-intestinale\(GI\) par la motiline et la ghréline chez les vertébrés.](#) Chez les mammifères, **la ghréline (GHRL) et la motiline (MLN)** stimulent l'appétit et la motilité GI et contribuent à la régulation de l'homéostasie énergétique. La GHRL et la MLN sont produites dans la couche

muqueuse de l'estomac et de la partie supérieure de l'intestin grêle, respectivement. Le GHRL est un peptide multifonctionnel et est impliqué dans le métabolisme du glucose, les fonctions endocrines/exocrines et les fonctions cardiovasculaires et reproductives, en plus de l'alimentation et de la motilité GI chez les mammifères. En revanche, l'action de la MLN est restreinte et des espèces telles que les rongeurs, dont les souris et les rats, sont dépourvues du peptide MLN et de son récepteur. D'un point de vue phylogénétique, le GHRL et son récepteur GHS-R1a ont été identifiés chez divers vertébrés, et leurs caractéristiques structurales et diverses fonctions physiologiques ont été révélées. En revanche, le MLN ou le MLN-like peptide (MLN-LP) et ses récepteurs n'ont été découverts que chez certains poissons, oiseaux et mammifères. Il est ainsi passé en **revue l'ensemble des actions actuellement connues du GHRL et du MLN en se concentrant sur la contractilité du tractus gastro-intestinal** d'espèces allant des poissons aux mammifères.

Puis cette analyse portera sur la [relation précise entre la ghréline et le cœur](#). De fait, **l'administration répétée de ghréline à des patients cachectiques atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive a des effets positifs sur la composition corporelle**, notamment une amélioration de la fonte musculaire, une amélioration de la capacité fonctionnelle et de l'activité sympathique. De plus, l'administration de ghréline tôt après un infarctus du myocarde diminue la fréquence des arythmies fatales et améliore le taux de survie. Chez les souris déficientes en ghréline, **la ghréline exogène et endogène protège contre l'arythmie fatale et favorise le remodelage après un infarctus du myocarde**. Bien que les mécanismes qui sous-tendent les effets de la ghréline sur le système cardiovasculaire n'aient pas été entièrement élucidés, certaines données suggèrent que ses effets bénéfiques sont médiés à la fois par des actions directes sur les cellules cardiovasculaires et par la régulation de l'activité du système nerveux autonome. **Par conséquent, la ghréline est un nouvel agent thérapeutique prometteur pour les maladies cardiaques**. Une représentation schématique du mécanisme potentiel de régulation du système nerveux autonome cardiaque par la ghréline est présentée ci-contre. En agissant sur les terminaisons nerveuses afférentes vagales cardiaques, qui envoient des signaux au centre vasomoteur de la moelle par le biais du noyau du tractus solitaire (représenté par des flèches), la ghréline périphérique inhibe l'activité nerveuse sympathique cardiaque et active l'activité nerveuse parasymphatique cardiaque dans les maladies cardiaques, ce qui pourrait protéger le cœur de dommages excessifs.

Ghréline nouvel agent thérapeutique prometteur pour les maladies cardiaques

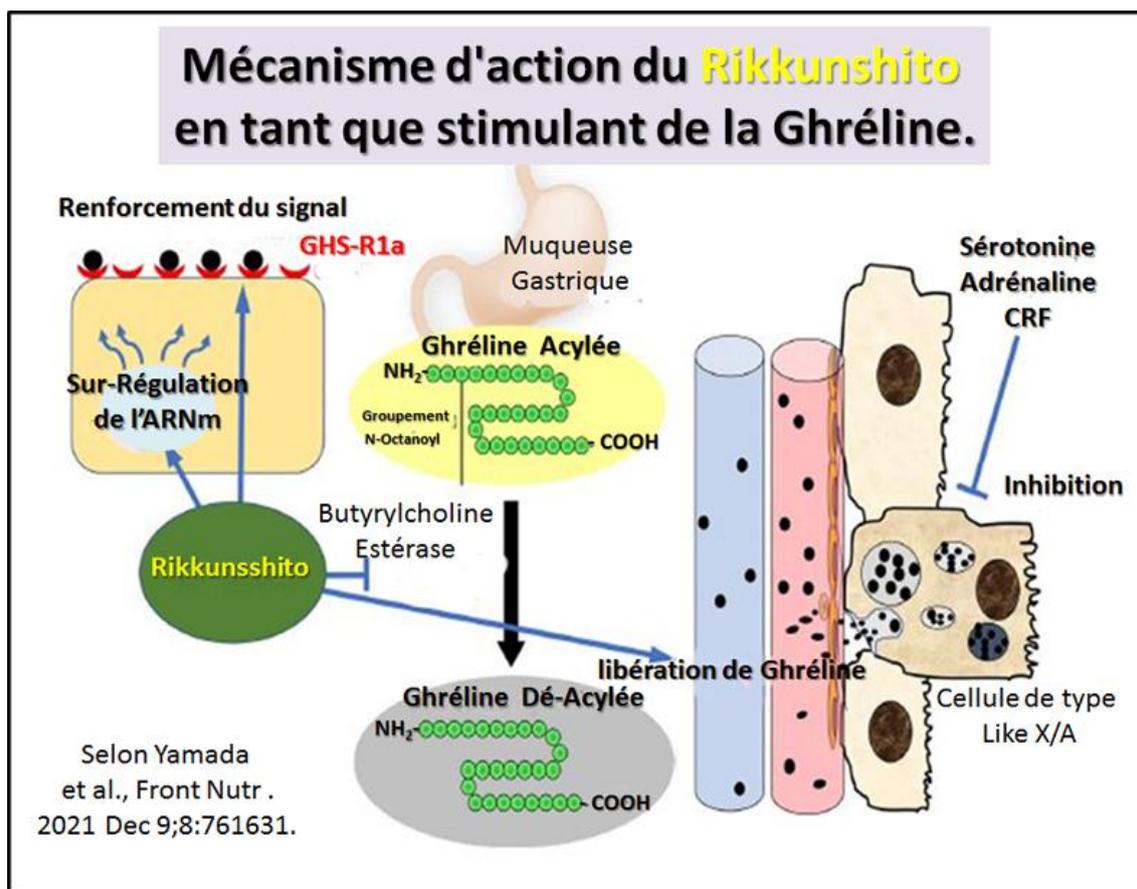


Puis une autre étude sur le fait que [la ghréline est susceptible d'améliorer la fonction musculaire des souris mdx déficientes en dystrophine](#) en inhibant l'activation de l'inflammasome du NLRP3 ([NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3](#)). Les résultats présentés révèlent que la ghréline supprime l'inflammation musculaire et améliore le phénotype de la maladie par l'inhibition de l'activation de l'inflammasome du NLRP3 et la production d'IL-1 β chez les souris mdx, ce qui suggère un nouveau potentiel thérapeutique de la ghréline dans la DMD.

En 2020, c'est une nouvelle étude sur [l'effet physiologique de la ghréline sur les systèmes corporels](#). Il est maintenant bien connu que la ghréline rend le muscle squelettique plus excitable et stimule sa régénération après une blessure, retarde la puberté, favorise le développement pulmonaire du fœtus, diminue l'hormone thyroïdienne et la testostérone, stimule la libération de l'hormone de croissance, de la prolactine, du glucagon, de l'hormone adrénocorticotrope, du cortisol, de la vasopressine et de l'ocytocine, inhibe la libération d'insuline et favorise la cicatrisation. La ghréline protège l'organisme par différents mécanismes, dont l'inhibition des inflammations indésirables et l'induction de l'autophagie. Le fait de bien comprendre l'effet de la ghréline dans chaque système a des implications thérapeutiques. Ce travail et des études futures sont nécessaires pour élucider les mécanismes moléculaires des actions de la ghréline ainsi que son application en tant

qu'agoniste du GHSR (growth hormone secretagogue receptor) pour traiter les maladies les plus courantes dans chaque système sans aucun résultat paradoxal sur les autres systèmes.

En 2021, de nouvelles données portent sur [l'amplificateur que représente la ghréline, une dernière preuve avec la préparation baptisée "Rikkunshito"](#) (connue également sous le nom de kampo, est une préparation japonaise utilisée dans le traitement de l'anorexie et le dyspepsie fonctionnelle). En effet, de nombreux chercheurs ont découvert que le rikkunshito a un effet direct sur le récepteur de la ghréline, GHS-R1a (growth hormone secretagogue receptor type 1a), et un effet d'amélioration du signal de la ghréline au cerveau. De plus, de nombreuses preuves de l'efficacité du rikkunshito pour diverses maladies gastro-intestinales ont également été démontrées. De nombreuses études fondamentales et cliniques ont suggéré que le rikkunshito affecte (i) divers malaises causés par les médicaments anticancéreux, le reflux gastro-œsophagien, la dyspepsie fonctionnelle, (ii) diverses anorexies induites par le stress, (iii) l'hypophagie chez les personnes âgées, et (iv) une durée de vie saine. Dans cette revue, en tant qu'auteur de la découverte de l'effet stimulant de la ghréline du rikkunshito, il est fait un bilan sur les recherches menées jusqu'à présent sur le rikkunshito et présenté les derniers résultats des recherches dans ce domaine.



De plus il est fait mention de [nouveaux progrès dans la recherche sur la ghréline au regard des maladies cardiovasculaires](#). L'effet protecteur cardiovasculaire de la ghréline peut être associé à une anti-inflammation, une anti-apoptose, une activation inhibée du nerf sympathique, une autophagie régulée et un dysfonctionnement endothélial. Cependant,

les mécanismes moléculaires qui sous-tendent les effets de la ghréline sur le système cardiovasculaire n'ont pas été entièrement élucidés, et aucun agent thérapeutique spécifique n'a été établi. Il est important d'explorer davantage le potentiel pharmacologique de la modulation de la voie de la ghréline pour le traitement des maladies cardiovasculaires.

En 2022, il est question dans [ce travail des effets divers et complémentaires de la ghréline et de l'obestatine](#). La ghréline et l'obestatine sont deux "protéines sœurs" codées par le même gène de la préproghréline, mais elles possèdent un éventail de fonctions diverses et complexes. Si les fonctions de la ghréline sont largement documentées, les rôles de l'obestatine sont moins clairs et controversés. La ghréline et l'obestatine ont d'abord été perçues comme antagonistes, mais des études récentes remettent en cause ce dogme. Alors qu'elles ont des effets opposés dans certains systèmes, elles fonctionnent en synergie dans d'autres systèmes, et de nombreuses fonctions restent discutables. Dans cette étude, il est examiné avec soin leurs relations fonctionnelles selon trois catégories "C", à savoir complexes, complémentaires et contradictoires. Leurs fonctions dans la prise alimentaire, la régulation du poids, l'hydratation, la motilité gastro-intestinale, l'inflammation et la sécrétion d'insuline sont complexes. **Leurs fonctions dans les cellules bêta du pancréas, le système cardiovasculaire, les muscles, la neuroprotection, le cancer et le système digestif sont complémentaires. Leurs fonctions dans le tissu adipeux blanc, la thermogénèse et la régulation du sommeil sont contradictoires.** Dans l'ensemble, cette revue présente les fonctions multiples de la ghréline et de l'obestatine dans des conditions physiologiques et pathologiques, dans le but de contribuer à une meilleure compréhension de ces deux hormones intestinales importantes. Voir en particulier l'illustration de la figure 2 issue de l'article en référence.

En 2023, l'étude présentée ici porte sur EXT418, [une nouvelle ghréline à action prolongée, qui atténue la cachexie induite par le carcinome pulmonaire de Lewis chez la souris](#). Dans les muscles squelettiques, les augmentations des atrogènes Fbxo32 et Trim63 induites par les tumeurs ont été améliorées par les traitements à l'EXT418 (TA et GAS/plantar, PL), qui étaient indépendants de la prise alimentaire. L'administration d'EXT418 a diminué l'expression du marqueur de mitophagie Bnip3 (GAS/PL ; $P \leq 0,010$). Des effets similaires de l'EXT418 EOD ont été observés sur p62 (GAS/PL ; $P = 0,039$). En outre, les traitements à l'EXT418 ont amélioré l'élévation des niveaux de transcrits Il6 dans les muscles induite par la tumeur (TA et GAS/PL), indépendamment de la prise alimentaire. Les niveaux de transcription de l'Il-6 dans le tissu adipeux et l'IL-10 circulant étaient élevés en réponse à la tumeur, mais ces augmentations n'étaient pas significatives avec l'administration de l'EXT418. La masse tumorale n'a pas été modifiée par l'EXT418. Les conclusions sont : L'EXT418 atténue la cachexie induite par la LLC (=Lewis Long Carcinoma) en atténuant l'inflammation du muscle squelettique, la protéolyse et la mitophagie, sans affecter la masse tumorale et en étant partiellement indépendant de l'apport alimentaire.

De plus on va trouver [dans cet article des données sur l'implication de la ghréline dans la régulation de l'activité motrice de la déglutition dans une préparation de rat perfusé par voie artérielle](#). Dans cette étude, il est examiné les effets de l'administration de ghréline sur l'activité motrice de la déglutition chez des rats perfusés par voie artérielle. L'injection d'eau distillée (0,5 ml) dans la cavité buccale ou la stimulation électrique du nerf laryngé supérieur a provoqué une activité motrice de déglutition dans le nerf vague cervical. L'administration de ghréline (6 nM), mais pas de ghréline désacylée (6 nM), dans le perfusé a augmenté l'amplitude maximale et la durée des salves, et a raccourci l'intervalle de la première salve de la déglutition induite par l'injection d'eau. Ces modifications de l'activité motrice de la

déglutition induites par la ghréline ont été bloquées par l'administration de JMV2959 (6 μ M), un antagoniste du récepteur sécrétagogue de l'hormone de croissance. Dans les préparations où l'hypothalamus a été enlevé, la ghréline n'a pas eu d'effet sur l'activité motrice de la déglutition. De plus, les changements induits par la ghréline ont été contrecarrés par l'administration de BIBO3304 (1 μ M) ou de L-152,804 (1 μ M), antagonistes des récepteurs Y1 et Y5 du neuropeptide, respectivement, qui sont essentiels à l'augmentation de la prise alimentaire induite par la ghréline. **La ghréline a également augmenté l'amplitude maximale des salves et la durée des salves de l'activité motrice de déglutition évoquée par la stimulation électrique du nerf laryngé supérieur, bien que les effets de la ghréline sur le nombre de salves de déglutition et les intervalles entre les salves varient en fonction de l'intensité du stimulus.** Ces résultats suggèrent que la ghréline augmente l'ampleur et la fréquence des salves d'activité motrice de déglutition en agissant via le réseau neuronal hypothalamique, et que les récepteurs Y1 et Y5 du neuropeptide sont impliqués dans cette amélioration.

En 2024, cet article propose [de libérer le potentiel de l'obestatine : une nouvelle intervention peptidique pour la régénération des muscles squelettiques et la prévention de l'atrophie.](#) L'obestatine est dérivée du même gène que la ghréline et leurs fonctions étaient perçues comme antagonistes. Des développements récents ont montré que, bien qu'ils soient connus pour avoir des fonctions contradictoires, l'effet de l'obestatine sur la régénération des muscles squelettiques est **similaire à celui de la ghréline.** L'obestatine agit par l'intermédiaire d'un récepteur appelé GPR39, un récepteur de la famille de la ghréline et de la motiline, et transduit des signaux dans le muscle squelettique similaires à ceux de la ghréline. **Non seulement il existe une similitude dans la famille des récepteurs, mais l'obestatine cible également des protéines et des facteurs de transcription similaires à ceux de la ghréline (par exemple, les membres de la famille FoxO) pour lutter contre l'atrophie du muscle squelettique.** En outre, comme la ghréline, l'obestatine agit également en induisant la transcription de Pax7, qui est nécessaire à la mobilisation des cellules souches musculaires. Il existe donc de nombreuses preuves que l'obestatine peut être utilisée comme intervention peptidique pour prévenir l'atrophie des muscles squelettiques et induire la myogenèse. Cette revue développe ces aspects de l'obestatine qui peuvent être exploités et abordés pour faire de l'obestatine une intervention clinique visant à prévenir l'atrophie des muscles squelettiques et la sarcopénie. Voir le schéma didactique qui résume cette étude dans la référence de cet article.

En 2025, cette analyse indique [l'effet de l'exercice à long terme sur la ghréline circulante chez les personnes en surpoids et obèses : une revue systématique et une méta-analyse.](#) Les interventions en matière d'exercice physique ont augmenté de manière significative les niveaux de ghréline (SMD = 1,16, 95% CI = 0,52 à 1,80, $p < 0,0001$), avec une forte hétérogénéité entre les études ($I^2 = 90\%$). L'analyse des sous-groupes a suggéré que la RT et l'AE + RT étaient plus efficaces que l'AE. En ce qui concerne l'IMC, l'exercice a entraîné une réduction significative (SMD = -0,43, IC 95 % = -0,69 à -0,16, $p = 0,002$), avec une faible hétérogénéité ($I^2 = 21\%$). De même, l'exercice physique a permis une réduction significative du poids (SMD = -0,54, IC 95 % = -0,98 à -0,11, $p = 0,01$), mais avec une forte hétérogénéité ($I^2 = 75\%$). **Ces résultats suggèrent que l'exercice améliore efficacement les niveaux de ghréline, l'IMC et le poids.** Conclusion : Les interventions d'exercice prolongé ont démontré un effet statistiquement significatif sur les niveaux de ghréline. Cela indique que les interventions d'exercice peuvent élever les niveaux de ghréline, ce qui peut être associé à des réductions de l'IMC et du poids.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur la Ghréline il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

1.) La protéine Ghréline avec son lot de références historiques

GHRELIN; [GHRL](#)

- **Les Pathologies associées à la Ghréline**

[OBESITY](#)