

[Prof. Andrea Graziani](#), Ordinario di Biochimica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Vita e Salute San Raffaele, Milano

“Azioni dell'ormone grelina sul metabolismo del muscolo cardiaco e scheletrico”

Ghrelina è un ormone peptidico principalmente secreto dallo stomaco durante il digiuno, la cui forma acilata, ghrelina propriamente detta, stimola l'appetito e il rilascio dell'ormone della crescita (GH), attivando GHSR1, il proprio recettore ipotalamico e ipofisario.

Tuttavia, un crescente corpo di evidenze indica che anche la Ghrelina non acilata, a lungo ritenuta la forma inattiva di Ghrelina, agisce direttamente nel muscolo cardiaco e scheletrico indipendentemente da GHSR1, attivando una rete di eventi molecolari e cellulari volti a attivare un programma di adattamento metabolico a diverse condizioni di stress, che implica sia il mantenimento della massa muscolare sia l'attivazione del turnover muscolare. Infatti, la Ghrelina deacilata promuovendo mitofagia e attivando vie di segnalazione volte a prevenire la degradazione delle proteine, sia protegge il miocardio da apoptosi e danno ischemico sia protegge il muscolo scheletrico da atrofia e da resistenza all'insulina. Infine, la Ghrelina deacilata promuove anche la rigenerazione del muscolo scheletrico, promuovendo l'autorinnovo delle cellule satellite, le cellule staminali residenti del muscolo scheletrico, e al contempo attivandone il programma differenziativo e permettendo per esempio il migliore recupero della funzione muscolare in un modello murino di distrofia muscolare.

Per contro, in alcune condizioni caratterizzate da infiammazione cronica, il muscolo scheletrico sviluppa una condizione di resistenza alla Ghrelina deacilata, i cui meccanismi molecolari sono in corso di identificazione.

L'identità del recettore responsabile per le attività biologiche di Ghrelina deacilata è ancora elusiva, come anche i meccanismi mediante cui regola l'autofagia, e il significato dell'autofagia nel complesso del programma adattativo attivato da Ghrelina deacilata. Infine l'osservazione che nel muscolo e nel cuore la Ghrelina deacilata e acilata condividono siti di legame a alta

affinità e attività biologiche, sottolinea la complessità non ancora chiarita delle loro interazioni e ruolo fisiologico.

Ciononostante, la scoperta delle nuove attività di Ghrelina deacilata nel muscolo cardiaco e scheletrico, suggeriscono che lo sviluppo di analoghi sintetici e/o agonisti del recettore non ancora identificato, potrà permettere nuove strategie per contrastare la perdita di massa muscolare in diverse condizioni fisiopatologiche, dalla cachessia all'invecchiamento.