

مقاله مروری

نقش محافظتی گرلین در برابر هیپوکسی، آپوپتوز و التهاب در بافت‌های مختلف و سلول‌های بنیادی

هادی فیضی^{۱*}، محمدرضا علیپور^۲، محسن علیپور^۱

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
 ۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

پذیرش: ۱۸ تیر ۱۴۰۴

دریافت: ۳۱ اردیبهشت ۱۴۰۴

چکیده

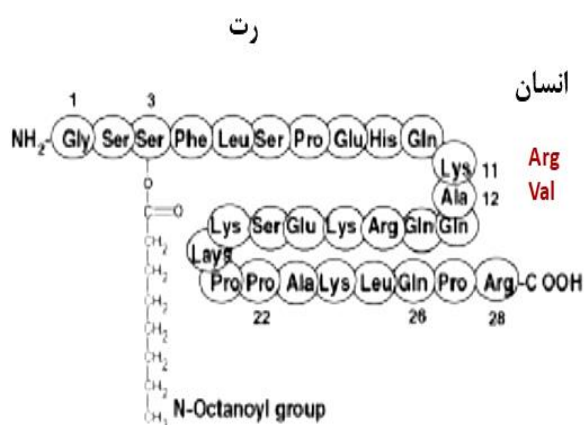
گرلین یک پپتید ۲۸ اسیدآمینهای است که عمدتاً از فوندوس معده ترشح می‌گردد. در ابتدا به‌عنوان محرک ترشح هورمون رشد و تنظیم‌گر اشتها و متابولیسم معرفی گردید. مطالعات بعد نشان داد که گیرنده گرلین در بافت‌های مختلف بیان می‌شود و می‌تواند اثرات متنوع‌تری داشته باشد. در مطالعات سلولی معلوم شده که گرلین می‌تواند از آسیب بافتی جلوگیری نماید. تجویز گرلین به حیوانات آزمایشگاهی در شرایط هیپوکسی نشان داد که گرلین می‌تواند عوارض هیپوکسی محیطی را به‌ویژه در ریه حیوانات کاهش دهد. اثرات ضد آپوپتوزی گرلین هم در مطالعات سلولی و هم مطالعات حیوانی به‌خوبی آشکار شده است. تحقیقات نشان داده که گرلین می‌تواند علاوه بر اثرات تکثیردهندگی در سلول‌های بنیادی، منجر به تمایز آن‌ها نیز شود که این خود موجب شده طیف گسترده‌ای از محققین روی کاربرد آن در زمینه سلول درمانی متمرکز شوند و با توجه به اثرات حمایتی، ضدآپوپتوزی و نیز القاگری توجه آن‌ها را به‌عنوان درمان همزمان در پیوند سلول‌های بنیادی به خود جلب کرده است.

واژه‌های کلیدی: آپوپتوز، سلول بنیادی، گرلین، هیپوکسی

مقدمه

انسان در حدود ۱۶۲ پیکوگرم در میلی‌لیتر است که این میزان در کودکان قبل از بلوغ بیشتر است (محدوده طبیعی بین ۶۰ تا ۴۹۳ پیکوگرم در میلی‌لیتر). [۳]. در مطالعات انجام‌شده، انفوزیون ۰/۴ نانومول به ازای هر کیلوگرم وزن در ساعت را دوز فیزیولوژیک در نظر می‌گیرند که می‌تواند سبب افزایش

گرلین^۱ هورمون پپتیدی حاوی ۲۸ اسید آمینه است که اولین بار در سال ۱۹۹۹ توسط کوچیما^۲ و همکارانش کشف شد (شکل ۱) [۱]. گرلین عمدتاً از فوندوس معده و توسط سلول‌های انتروکرومافین مخاط اکسینتیک و نیز سلول‌های اپسیلون لوزالمعده ترشح می‌شود. این پپتید در جریان خون به دو شکل آسیده و غیرآسیده وجود دارد. پس از نسخه‌برداری از ژن گرلین و تولید پرو گرلین، یک گروه آسید توسط آنزیم گرلین-۱-آسید ترنسفرراز^۳ به سرین در موقعیت ۳ اضافه می‌گردد و به این ترتیب گرلین آسیده شکل می‌گیرد که این تغییر برای اتصال گرلین به گیرنده‌هایش ضروری است. از این رو شکل آسیده هورمون به‌عنوان نوع فعال آن در نظر گرفته می‌شود (شکل ۲) [۲]. متوسط غلظت پلاسمایی گرلین در



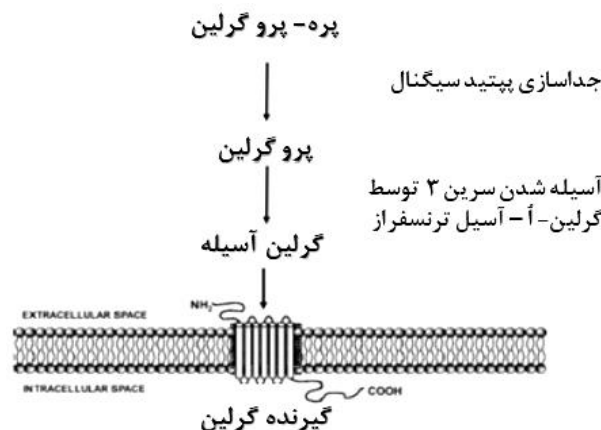
شکل ۱- توالی اسید آمینه‌های گرلین انسان و رت.

¹ Ghrelin² Kojima³ Ghrelin O-acyltransferase, GOAT

فارماکولوژیک و درمانی این پپتید در بیماری‌های متابولیک جلب شده است.

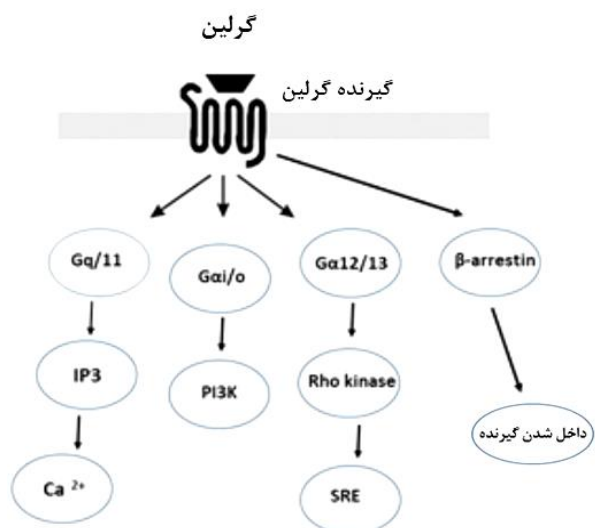
گرلین در شرایط هیپوکسی

هیپوکسی محیطی شرایطی است که فشار اکسیژن محیط به حدود ۱۰ درصد کاهش پیدا می‌کند و این مساله می‌تواند سبب بروز عوارضی در بدن شود که یکی از موارد شناخته شده آن در ریه‌ها رخ می‌دهد. پدیده‌ای که موسوم به انقباض عروق ریوی ناشی از هیپوکسی (HPV)^۴ است و با کاهش جریان خون در آئوئول‌های هیپوکسیک، سبب باز توزیع خون به آئوئول‌های اکسیژنه و افزایش نسبی انتقال اکسیژن به جریان خون سیستمیک می‌گردد. انقباض عروق ریوی در انسان در فشار اکسیژن آئوئولی ۶۰ میلی‌متر جیوه و یا کمتر حادث می‌گردد [۱۲]. مطالعات گذشته دخالت نوع خاصی از کانال‌های



شکل ۲- فعال شدن گرلین و اتصال آن به گیرنده.

تا چهار برابری گرلین پلاسما شود و همان اثرات افزایش گرلین در گرسنگی را ایجاد نماید [۴]. همچنین محققین دوز بالای ۲ میکروگرم گرلین به ازای هر کیلوگرم وزن در هر ساعت را دوز فارماکولوژیک آن در نظر می‌گیرند [۵]. گرلین به‌عنوان یک هورمون پپتیدی نیمه عمر کوتاهی دارد (حدود ۳۰ دقیقه که نیمه عمر شکل آسیله کمتر است) و بخش زیادی از متابولیسم آن توسط آنزیم‌های استراز انجام می‌شود [۶، ۷]. گیرنده‌های گرلین بطور گسترده در بافت‌های مختلف بدن از جمله قلب، ریه، کبد، کلیه ها، معده، روده و بافت چربی وجود دارند. این گیرنده‌ها از خانواده G پروتئین‌ها می‌باشد (شکل ۳) [۸]. محققان در ابتدا گرلین را به‌عنوان یکی از محرک‌های ترشح هورمون رشد معرفی کردند و به همین خاطر نام این پپتید از ghre به معنی رشد و relin به معنی آزادسازی گرفته شده است [۹]. گرلین همچنین نقش مهمی در تنظیم تغذیه و متابولیسم دارد به نحوی که میزان اشتها را با تاثیر بر هیپوتالاموس بالا می‌برد، سبب افزایش توده چربی و وزن می‌شود و نیز با مهار ترشح انسولین موجب افزایش سطح انرژی می‌گردد (شکل ۴) [۱۰]. در دو دهه اخیر مطالعات متعددی در شناسایی اثرات گرلین صورت گرفته که شامل طیف وسیعی از اعمال فیزیولوژیک می‌باشد [۱۱]. در این مقاله قصد داریم به مرور برخی از مطالعات اخیر در خصوص گرلین که کمتر بدان پرداخته شده از جمله یافته‌های خودمان بپردازیم. شایان ذکر است که با توجه به نقش گرلین در تنظیم اشتها و وزن، ترشح انسولین، رشد و اثرات ضد آپوپتوزی، توجه محققین به جنبه‌های



شکل ۳- گیرنده G-پروتئینی گرلین و مسیرهای پیام‌رسانی آن. مسیرهای پیام‌رسانی اصلی شامل مسیرهای زیر می‌باشد: مسیر Gq/11: فعال‌سازی فسفولیپاز C و آزاد شدن یون کلسیم که موجب تحریک پروتئین کیناز C^۵ می‌شود. مسیر Gai/o: مهار آدنیل سیکلاز، کاهش سطح آدنوزین مونوفسفات حلقوی و فعال‌سازی PI3K. مسیر Ga12/13: موجب فعال دن RhoA^۶ و بکارگیری SRE^۷ می‌گردد. مسیر بتا-آرستین: سبب داخل کردن گیرنده و تنظیم کاهشی آن می‌شود.

^۴ Hypoxic pulmonary vasoconstriction

^۵ PKC

^۶ Ras homolog family member A

^۷ Serum response element



شکل ۴- جنبه های مختلف اثرات فیزیولوژیک گرلین.

پتاسیمی و پروتئین Rho کیناز، آنزیم هم اکسیژناز^۸، PKC، اندوتلین و گاز NO^۹ را در آسیب شناسی و مکانیسم های منجر به HPV نشان داده اند (شکل ۵) [۱۳]. بررسی ها نشان داده اند که گیرنده های گرلین در بافت ریه حضور داشته و در تکامل ریه در دوران جنینی نقش دارند [۱۴].

در سال ۲۰۰۴ گروه هنریکه کوئلو^{۱۰} و همکارانش در مطالعه ای روی موش های صحرایی مبتلا به هیپرتانسیون ریوی مدل مونوکورتالین^{۱۱} نشان دادند که تزریق زیر جلدی گرلین سبب کاهش هیپرتانسیون ریوی، کاهش هیپرتروفی بطن راست و کاهش ضخامت دیواره عروق ریوی گردید و حتی میزان بیان ژن گرلین در میوکارد بطن راست افزایش پیدا کرد. مونوکورتالین یک آلکالوئید پیرولیزیدینی مشتق از گیاهی سمی است که سبب پرفشاری عروق ریوی، هیپرتروفی بطن راست و تغییرات پاتولوژیک در بستر عروقی ریه می گردد [۱۵]. در سال ۲۰۰۸ بود که کیشیموتو^{۱۲} و همکارانش در یک تحقیق با القای هیپرتانسیون ریوی اما این بار با نگهداری موش های صحرایی در شرایط هیپوکسیک (اکسیژن ۱۰ درصد)، نشان دادند گرلین

با تخفیف عوارض هیپوکسی در عروق ریوی موجب کاهش هیپرتانسیون ریوی، کاهش هیپرتروفی بطن راست و کاهش ضخامت دیواره عروق ریوی می شود [۱۶]. در سال ۲۰۱۱ علیپور و همکاران نشان دادند که گرلین موجب کاهش بیان ژن های PKC-ε و PKC-δ در بافت ریه موش های صحرایی نگهداری شده در محیط با اکسیژن ۱۰ درصد شده و از این طریق سبب کم شدن انقباض عروق ریه می شود [۱۷]. علیپور و همکاران همچنین نشان دادند که گرلین موجب کاهش بیان HO-1 نیز در ریه حیوانات هیپوکسیک می شود و از آنجا که HO-1 در پاتوژنز HPV نقش دارد احتمالاً گرلین از این طریق نیز علائم انقباض عروقی را تخفیف می دهد [۱۸].

یکی دیگر از مشکلاتی که افراد در ارتفاعات در مواجهه با هیپوکسی مزمن با آن درگیر می شوند کاهش اشتها و از دست دادن وزن است [۱۹]. علیپور و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که تزریق گرلین به موش های صحرایی در طی هیپوکسی مزمن سبب افزایش اشتها و وزن گیری بهتر می شود. هیپوکسی سبب افزایش هماتوکریت می گردد ولی آن ها دریافتند که تجویز گرلین در حیوانات هیپوکسیک، هماتوکریت را به میزان بیشتری افزایش می دهد [۲۰]. در ادامه طی تحقیقی توسط فیضی و همکاران تلاش شد تا مکانیسم این

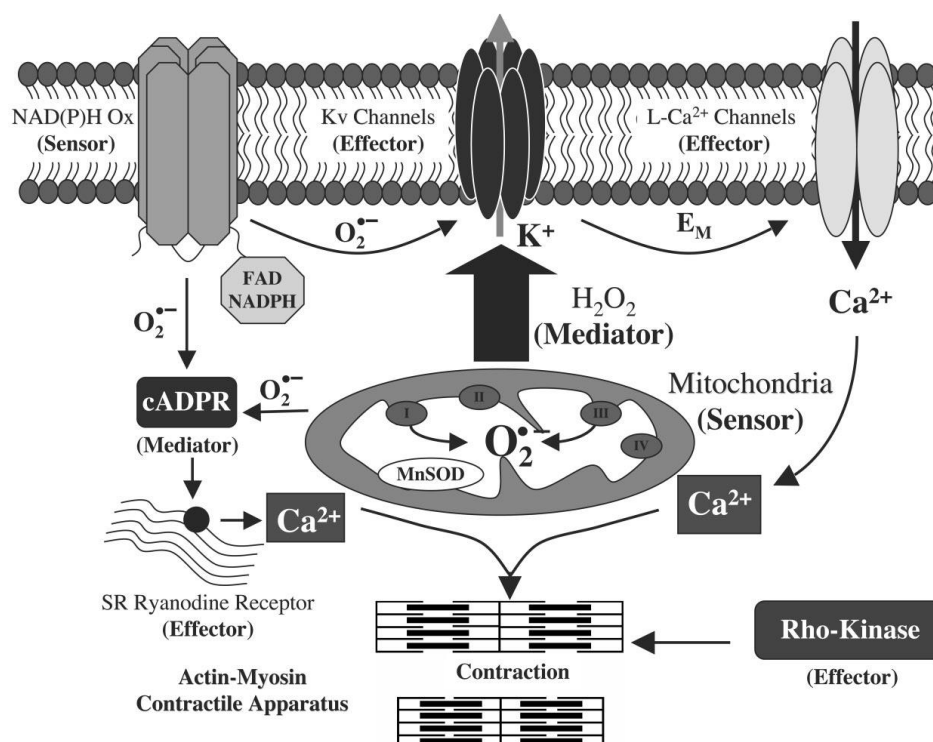
⁸ Heme Oxygenase, HO

⁹ Nitric Oxide

¹⁰ Henriques-Coelho

¹¹ Monocrotaline

¹² Kishimoto



شکل ۵- نمای شماتیک پیشنهادی مسیرهای درگیر در HPV. نظریه ردوکس پیشنهاد می‌کند که زنجیره انتقال الکترون میتوکندریایی (ETC) در شرایط هیپوکسی این وضعیت را حس کرده و تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را کاهش می‌دهد. کاهش رادیکال سوپراکسید یا H_2O_2 به نوبه خود باعث مهار کانال‌های Kv حساس به اکسیژن می‌شود. مهار این کانال‌ها موجب دیپولاریزاسیون غشای سلولی و ورود یون‌های کلسیم (Ca^{2+}) از طریق کانال‌های نوع L می‌شود. نظریه‌های دیگر پیشنهاد می‌کنند که NADPH oxidase به عنوان یک حسگر عمل می‌کند. آدنوزین دی فسفات ریپوز حلقوی (cADPR) به عنوان یک واسطه فعال شده توسط ردوکس باعث آزادسازی کلسیم داخل سلولی از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های راینودین می‌شود. Rho کیناز حساسیت دستگاه انقباضی را نسبت به کلسیم افزایش می‌دهد [۱۲].

گرلین و محافظت در برابر آسیب اکسیداتیو و آپوپتوز

مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌ها شامل چندین پدیده از جمله آپوفاژی، نکروز، پیروپتوز^{۱۳} و آپوپتوز می‌باشد. آپوپتوز در تکامل جنین و تغییر و تحول بافت‌ها نقش مهمی دارد. در فرایند آپوپتوز پروتئین‌های متعددی نقش دارند که برخی پیش‌برنده و برخی مانع آپوپتوز هستند و در معرض عوامل آسیب‌رسان از جمله تشعشع، سموم، داروها و هیپوکسی می‌تواند تعادل را به نفع آپوپتوز پیش ببرد. یکی از ایندکس‌های شناخته شده آپوپتوز نسبت Bax-Bcl-2 است که افزایش آن شانس آپوپتوز را افزایش می‌دهد.

در سال ۲۰۱۵ در مطالعه‌ای توسط الماسی و همکاران نشان داده شد که تجویز گرلین در موش‌های صحرایی تحت

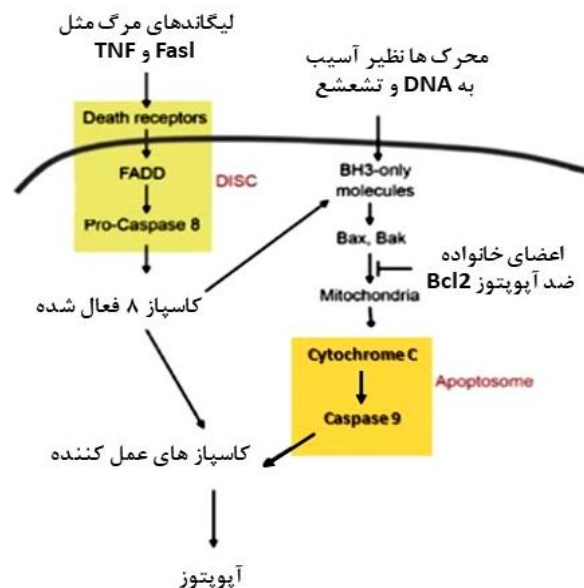
اثر پلی سیتی گرلین مشخص گردد که البته در آن مطالعه مشخص شد که گرلین سبب افزایش بیان ژن اریتروپوئیتین در بافت کلیه نمی‌شود و احتمالاً از مسیر دیگری باعث افزایش هماتوکریت می‌گردد [۲۱].

قلب یکی دیگر از ارگان‌هایی است که متاثر از هیپوکسی آسیب می‌بیند [۲۲]. این در حالیست که افزایش تولید انرژی از مسیر بی‌هوازی گلیکولیز یکی از راه‌های بقای سلول‌های قلبی در شرایط هیپوکسی می‌باشد [۲۳]. در یک مطالعه توسط علی پرستی و همکاران معلوم شد که گرلین می‌تواند سبب افزایش بیان ژن آلدولاز در بافت قلب حیوانات نگهداری شده در هیپوکسی مزمن گردد [۲۴]. شایان ذکر است که آلدولاز آنزیم اصلی مرحله چهارم گلیکولیز است [۲۵]. در خصوص گرلین باید گفت که مطالعات متعددی نقش این پپتید را در پدیده آپوپتوز نشان داده‌اند (شکل ۶) [۲۶].

¹³ Pyroptosis

می‌دهد [۲۹]. فوکوناگا^{۱۷} و همکاران در سال ۲۰۲۲ در موش-هایی که تحت جراحی پیوند قلب قرار می‌گرفتند نشان دادند که تزریق گرلین با کاهش نسبت Bax-Bcl-2 و میزان NF-kB^{۱۸} موجب کاهش آپوپتوز و التهاب می‌گردد [۳۰]. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۴، هوآنگ^{۱۹} و همکاران نشان دادند که گرلین در سلول‌های سینوویال بیماران مبتلا به استئوآرتریت میزان بیان Beclin-1 و Bax را کاهش و میزان Bcl-2 را افزایش داده و بدین ترتیب موجب مهار آپوپتوز می‌گردد [۳۱]. همچنین در یک تحقیق سلولی عبدانی‌پور و همکاران نشان دادند که افزودن گرلین به محیط کشت سبب کاهش آپوپتوز ناشی از آب اکسیژنه و افزایش میزان بقای سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از استخوان می‌شود [۳۲].

در بیشتر موارد، گرلین می‌تواند آپوپتوز را با تأثیرگذاری بر مسیرهای مختلف مهار کند. با این حال، برخی استثناءها وجود دارند که در آن‌ها گرلین می‌تواند آپوپتوز را تقویت کند. به عنوان مثال، علی‌پرستی و همکاران نشان دادند که تجویز مزمن گرلین در رت‌های هیپوکسیک نسبت Bax-Bcl-2 را در بافت قلب و احتمالاً آپوپتوز را افزایش می‌دهد. در قسمت قبل بیان شد که گرلین احتمالاً میزان گلیکولیز را در بافت قلب هیپوکسیک افزایش می‌دهد. از طرف دیگر افزایش تولید اسید در نتیجه متابولیسم بی‌هوازی می‌تواند زمینه‌ساز آسیب بافتی گردد [۳۳]. از این رو احتمال دارد گرلین از این طریق میزان مرگ سلولی را در قلب افزایش دهد. سیرینی^{۲۰} و همکاران، بلوغ آزمایشگاهی (IVM^{۲۱}) اووسیت‌های گاو را مورد مطالعه قرار دادند. برخلاف مطالعات قبلی، نتایج آزمایشی نشان داد که گرلین آسیب‌دهنده می‌تواند باعث مرگ سلول‌های کومولوس، آپوپتوز و آسیب DNA شود [۳۴]. علاوه بر این، ما^{۲۲} و همکاران دریافتند که گرلین می‌تواند به آپوپتوز سلول‌های سینوویال MH7A کمک کرده و قابلیت بقای آن‌ها را محدود کند. در آن مطالعه، سطح کاسپازها^{۲۳}ی فعال شده ۸، ۹ و ۳ به‌طور قابل توجهی افزایش یافت [۳۵].



شکل ۶- مسیرهای پیام‌رسانی آپوپتوز. مسیر خارجی آپوپتوز توسط گیرنده‌های مرگ روی سطح سلول، برای موادی مانند Fas یا TNF فعال می‌شود. هنگامی که این گیرنده‌ها به لیگاند‌های خاص متصل می‌شوند، این تعامل باعث تشکیل کمپلکس DISC^{۱۴} شده و کاسپاز-۸ یا کاسپاز-۱۰ را فعال می‌کند. این کاسپازها سپس یا مستقیماً کاسپاز-۳ را فعال کرده و موجب مرگ سلولی می‌شوند، یا مسیر میتوکندریایی را برای تقویت فرآیند آپوپتوز درگیر می‌کنند. مسیر داخلی آپوپتوز توسط استرس‌های داخل سلولی مانند آسیب DNA یا استرس اکسیداتیو فعال می‌شود. در این مسیر میتوکندری نقش اصلی را ایفا می‌کند، جایی که پروتئین‌های Bax و Bak موجب آزاد شدن سیتوکروم c می‌شوند. این فرآیند منجر به تشکیل آپوپتوزوم شده و کاسپاز-۹ را فعال می‌کند، که به دنبال آن کاسپاز-۳ فعال شده و باعث مرگ کنترل‌شده سلول می‌شود.

هیپوکسی مزمن، با کاهش نسبت Bax-Bcl-2 سبب کاهش میزان آپوپتوز در بافت کلیه می‌گردد [۲۷]. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۹، محققین در بیماران دارای کبد چرب غیرالکلی^{۱۵} نشان دادند که تجویز گرلین به‌ویژه با کاهش TNF-α^{۱۶} در سلول‌های کبدی سبب کاهش میزان آپوپتوز می‌گردد [۲۸]. در تحقیقی توسط ناصری و همکاران در سال ۲۰۲۲، به موش‌هایی که در آن‌ها مدل آلزایمر ایجاد کرده بودند به مدت ۱۰ روز گرلین داخل صفاقی تزریق کردند و دریافتند که گرلین با کاهش نسبت Bax-Bcl-2 میزان آپوپتوز را کاهش

¹⁷ Fukunaga

¹⁸ Nuclear factor-kappa hdlv

¹⁹ Huang

²⁰ Sirini

²¹ In vitro maturation

²² Ma

²³ Caspase

¹⁴ Death-Inducing Signaling Complex

¹⁵ Nonalcoholic fatty liver

¹⁶ Tumor necrosis factor

گرلین و سلول‌های بنیادی

سلول بنیادی بعنوان مادر تمام سلول‌ها، توانایی خودنوسازی^{۳۴} و تمایز به انواع سلول‌ها از جمله سلول‌های خونی، قلبی، عصبی و غضروفی را دارند. همچنین در بازسازی و ترمیم بافت‌های مختلف بدن به دنبال آسیب و جراحت موثر بوده و می‌توانند به درون بافت‌های آسیب‌دیده‌ای که بخش عمده سلول‌های آن‌ها از بین رفته است، پیوند زده شوند و جایگزین سلول‌های آسیب‌دیده‌شده و به ترمیم و رفع نقص در آن بافت بپردازند [۳۶]. به دلیل توانایی منحصر به فرد سلول‌های بنیادی، این سلول‌ها امروزه از مباحث جذاب در زیست‌شناسی و علوم درمانی است. همچنین تحقیقات در این زمینه دانش ما را درباره چگونگی رشد و تکوین یک اندام از یک سلول منفرد افزایش داده و مهمتر آنکه به فهم مکانیزم جایگزینی سلول‌های سالم با سلول‌های آسیب‌دیده کمک کرده است [۳۷]. در بین سلول‌های بنیادی، سلول‌های مزانشیمی مغزاستخوان (BMSC)^{۳۵} و مزانشیمی بافت چربی (ADMSC)^{۳۶} به دلیل تمایزپذیری‌شان به سلول‌های عصبی، پوششی، پوست، ریه، کبد، روده، کلیه و طحال یک منبع مناسب ژن درمانی محسوب می‌شوند و این ویژگی قابلیت آن‌ها را برای استفاده در علوم درمانی نوین و پیشبرد اهداف علمی چندین برابر کرده است [۳۸].

مطالعات گذشته به خوبی نشان داده که گرلین می‌تواند تاثیر به سزایی در بازسازی سلول‌های بنیادی داشته باشد [۳۹]. در سال ۲۰۱۱ یانگ^{۳۷} و همکاران نشان دادند که گرلین می‌تواند سلول‌های بنیادی جنینی را به سلول‌های قلبی تمایز دهد. در نتایج آن‌ها سلول‌های بنیادی تیمار شده با گرلین افزایش بیان ژن‌های cTnI و α -MHC^{۳۸} داشتند و نیز به سلول‌های ضربان‌ساز تبدیل شدند [۴۰]. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۵، مشخص شد که گرلین از طریق مسیر $ERK^{1/2}$ می‌تواند موجب تمایز سلول‌های مزانشیمی خرگوش به سلول‌های استخوانی شود [۴۱]. همچنین در سال ۲۰۱۵ هان^{۳۰}

و همکاران نشان دادند که تزریق همزمان گرلین و سلول‌های ADMSC به بافت ایسکمیک قلب سبب کاهش آپوپتوز و فیبروز و افزایش عملکرد قلبی شد و این اثر از طریق PI3K/Akt شکل گرفت [۴۲]. در سال ۲۰۱۸ عبدانی‌پور و همکاران نتایجی را ارائه دادند که در آن گرلین توانست سبب افزایش بیان Bcl2 و کاهش بیان کاسپاز ۳ در سلول‌های BMSC شود [۴۳]. آن‌ها همچنان نشان دادند که افزودن گرلین به محیط کشت BMSC‌ها موجب افزایش بیان ژن Hoxb4 در این سلول‌ها می‌گردد [۴۴]. ژن‌های خانواده HOX^{۳۱} شامل چهار دسته A، B، C و D می‌باشند و چندین عضو از دسته‌های A، B، C و D در سلول‌های بنیادی خونساز بیان می‌شوند. در بین خانواده‌ی ژن‌های HOX، ژن HOXB4 بدون ایجاد تداخل در تمایز سلول‌های بنیادی، بهترین تاثیر را بر فعالیت خودتکثیری این سلول‌ها دارد. این ژن با تاثیر بر ملکول‌های کلیدی در تنظیم سیکل سلولی عمل می‌کند و باعث افزایش بیان مولکول‌های مسیر^{۳۲} می‌شود [۴۵]. بعدها طاهرخانی و همکاران نشان دادند که گرلین از طریق مسیر PI3-Kinase سبب افزایش بیان ژن Hoxb4 در سلول‌های BMSC می‌گردد [۴۶]. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۰ توسط لیو^{۳۳} و همکاران نشان داده شد که گرلین از طریق مسیر AKT/mTOR^{۳۴} می‌تواند سبب تمایز سلول‌های ADMSC به سلول‌های عصبی گردد [۴۷]. در سال ۲۰۲۲ گروهی از محققین نشان دادند که پیش تیمار سلول‌های BMSC با گرلین موجب تقویت حمایت از سلول‌های اندوتلیال آسیب‌دیده از طریق مسیر $AKT/GSK3\beta$ ^{۳۵} می‌شود به نحوی که میزان آپوپتوز و تولید سایتوکاین‌های التهابی نظیر TNF و IL-6 را کاهش می‌داد [۴۸]. در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۲۳ توسط لیو و همکاران، گرلین توانست از طریق افزایش بیان DDX17 موجب تمایز سلول‌های ADMSC به سلول‌های قلبی شود [۴۹].

³¹ Homeobox

³² Wingless/Integrate

³³ Liu

³⁴ AKT (Protein Kinase B), mTOR (mammalian target of rapamycin)

³⁵ GSK3 β (Glycogen synthase kinase-3 beta)

³⁶ Dead-box helicase 17

²⁴ Auto-regeneration

²⁵ Bone Marrow Stem Cell

²⁶ Adipose-derived mesenchymal stem cells

²⁷ Yang

²⁸ alpha-myosin heavy chain

²⁹ Extracellular signal-regulated kinase

³⁰ Han

نتیجه گیری

درمان دیابت پرداخت. نیز با توجه به نقش گرلین در مهار التهاب و اینکه اساسا خواستگاه اصلی این پپتید دستگاه گوارش است، نقش آن را در درمان بیماری‌های التهابی دستگاه گوارش می‌توان بررسی کرد.

ملاحظات مالی

این پژوهش بدون حمایت مالی انجام شده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ه.ف: ایده، طراحی و نگارش مقاله؛ م.ر.ع: نگارش مقاله و طراحی شکل؛ م.ع: ویرایش متن مقاله.

در مطالعات اولیه پس از کشف گرلین، این پپتید به عنوان محرک ترشح هورمون رشد معرفی شد که می‌توانست اشتها و متابولیسم را تنظیم کند. به تدریج با بررسی‌های بیشتر، جنبه‌های دیگری از اثرات آن در بافت‌های مختلف شناسایی شد. تحقیقات به‌ویژه نشان داده که گرلین می‌تواند در شرایطی که آسیب بافتی حادث می‌شود از طرق مختلف و درگیر کردن مسیرهای پیام‌رسانی متنوع نقش محافظتی داشته باشد. با این یافته‌ها می‌توان در مطالعات آینده جنبه‌های کاربردی‌تری از اثرات گرلین را معرفی کرد. برای مثال می‌توان نقش گرلین در کاهش آپوپتوز نورونی در بیماری آلزایمر و پارکینسون را بررسی نمود. همچنین نقش گرلین در بهبود سکنه مغزی و آسیب ایسکمیک مغزی مطالعه شود. از آنجا که گرلین در برخی تومورها سبب پیشرفت و در برخی دیگر با القای آپوپتوز سبب مهار می‌گردد، توسعه داروهای هدفمند گرلین برای درمان سرطان بررسی گردد. می‌توان به تأثیر گرلین بر آپوپتوز سلول‌های بتای پانکراس و معرفی درمان‌های جدید برای در

فهرست منابع

- [1] Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K, Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402 (1999) 656-660.
- [2] Kojima M, Hosoda H, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K, Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 85 (2005) 495-522.
- [3] Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE, Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59 (2003) 649-654.
- [4] Tong J, Prigeon RL, Davis HW, Bidlingmaier M, Tschöp MH, D'Alessio D, Physiologic concentrations of exogenously infused ghrelin reduces insulin secretion without affecting insulin sensitivity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (2013) 2536-2543.
- [5] Tong J, Davis HW, Gastaldelli A, D'Alessio D, Ghrelin Impairs Prandial Glucose Tolerance and Insulin Secretion in Healthy Humans Despite Increasing GLP-1. *J Clin Endocrinol Metab* 101 (2016) 2405-2414.
- [6] Akamizu T, Takaya K, Irako T, Hosoda H, Teramukai S, Matsuyama A, Tada H, Miura K, Shimizu A, Fukushima M, Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol* 150 (2004) 447-455.
- [7] De Vriese C, Gregoire F, Lema-Kisoka R, Waelbroeck M, Robberecht P, Delporte C, Ghrelin degradation by serum and tissue homogenates: identification of the cleavage sites. *Endocrinology* 145 (2004) 4997-5005.
- [8] Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits Mr, The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002) 2988-2991.
- [9] Khatib N, Gaidhane S, Gaidhane AM, Khatib M, Simkhada P, Gode D, Zahiruddin QS, Ghrelin: ghrelin as a regulatory Peptide in growth hormone secretion. *J Clin Diagn Res* 8 (2014) 13-17.
- [10] Kirchner H, Heppner KM, Tschöp MH, The role of ghrelin in the control of energy balance. *Handb Exp Pharmacol* (2012) 161-184.
- [11] Jiao ZT, Luo Q, Molecular mechanisms and health benefits of ghrelin: A narrative review. *Nutrients* 14 (2022) 4191.
- [12] Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL, Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* (1985) 98 (2005) 390-403.
- [13] Yuan JX-J, Hypoxic pulmonary vasoconstriction: cellular and molecular mechanisms: Springer Science & Business Media, 2004:
- [14] Volante M, Fulcheri E, Allia E, Cerrato M, Pucci A, Papotti M, Ghrelin expression in fetal, infant, and adult human lung. *J Histochem Cytochem* 50 (2002) 1013-1021.
- [15] Henriques-Coelho T, Correia-Pinto J, Roncon-

- Albuquerque Jr R, Baptista MJ, Lourenço AP, Oliveira SM, Brandao-Nogueira A, Teles A, Fortunato JM, Leite-Moreira AF, Endogenous production of ghrelin and beneficial effects of its exogenous administration in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287 (2004) 2885-2890.
- [16] Schwenke DO, Tokudome T, Shirai M, Hosoda H, Horio T, Kishimoto I, Kangawa K, Exogenous ghrelin attenuates the progression of chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in conscious rats. *Endocrinology* 149 (2008) 237-244.
- [17] Alipour MR, Aliparasti MR, Keyhanmanesh R, Almasi S, Halimi M, Ansarin K, Feizi H, Effect of Ghrelin on PKC- ϵ and PKC- δ gene expression in the pulmonary arterial smooth muscles of chronic hypoxic rats. *J Endocrinol Invest* 34 (2011) 369-373.
- [18] Alipour M, Almasi S, Keyhanmanesh R, Aliparasti M, Ansarin K, Feizi H, Effects of exogenous ghrelin on heme oxygenase and rock isoforms gene expression in the lung of chronic hypoxic wistar rats. *Acta Endocrinologica (1841-0987)* 8(2012) 5-15.
- [19] Tschop M, Strasburger CJ, Raised leptin concentrations at high altitude associated with loss of appetite. *Lancet* 352 (1998) 1119-1120.
- [20] Alipour MR, Feizi H, Mohaddes G, Keyhanmanesh R, Khamnei S, Ansarin K, Ebrahimi H, Effect of exogenous ghrelin on body weight and hematocrit of male adult rats in chronic hypoxia. *Int J Endocrinol Metab* 8 (2010) 201-205.
- [21] Feizi H, Rajaei K, Keyhanmanesh R, Aliparasti M, Almasi S, Alipour M, Effect of ghrelin on renal erythropoietin production in chronic hypoxic rats. *Endocr Regul* 48 (2014) 3-8.
- [22] Jung F, Weiland U, Johns RA, Ihling C, Dimmeler S, Chronic hypoxia induces apoptosis in cardiac myocytes: a possible role for Bcl-2-like proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 286 (2001) 419-425.
- [23] Eberli F, Weinberg E, Grice W, Horowitz G, Apstein C, Protective effect of increased glycolytic substrate against systolic and diastolic dysfunction and increased coronary resistance from prolonged global underperfusion and reperfusion in isolated rabbit hearts perfused with erythrocyte suspensions. *Circ Res* 68 (1991) 466-481.
- [24] Aliparasti MR, Alipour MR, Almasi S, Feizi H, Effect of ghrelin on aldolase gene expression in the heart of chronic hypoxic rat. *Int J Endocrinol Metab* 10 (2012) 553-557.
- [25] Pirovich D, Da'dara A, Skelly P, Multifunctional fructose 1, 6-Bisphosphate aldolase as a therapeutic target. *Front Mol Biosci* 8 (2021) 719678.
- [26] Zhang X, Zeng Z, Liu Y, Liu D, Emerging relevance of ghrelin in programmed cell death and its application in diseases. *Int J Mol Sci* 24 (2023) 17254.
- [27] Almasi S, Shahsavandi B, Aliparasty MR, Alipour MR, Rahnema B, Feizi H, The anti-apoptotic effect of ghrelin in the renal tissue of chronic hypoxic rats. *Physiol Pharmacol* 19 (2015) 114-120.
- [28] Ezquerro S, Mocha F, Frühbeck G, Guzmán-Ruiz R, Valentí V, Mugueta C, Becerril S, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Silva C, Ghrelin reduces TNF- α -induced human hepatocyte apoptosis, autophagy, and pyroptosis: role in obesity-associated NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab* 104 (2019) 21-37.
- [29] Naseri F, Sirati-Sabet M, Sarlaki F, Keimasi M, Mokarram P, Siri M, Ghasemi R, Shahsavari Z, Goshadrou F, The effect of ghrelin on apoptosis, necroptosis and autophagy programmed cell death pathways in the hippocampal neurons of amyloid- β 1-42-induced rat model of alzheimer's disease. *Int J Pept Res Ther* 28 (2022) 151.
- [30] Fukunaga N, Ribeiro RVP, Bissoondath V, Billia F, Rao V, Ghrelin may inhibit inflammatory response and apoptosis during ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc* 54 (2022) 2357-2363.
- [31] Huang J, Ghrelin Inhibit the synovial cells apoptosis and autophagy via ADORA2B/PI3K/Akt/mTOR axis. *Euras J Med Oncol* 8(2024) 410-416.
- [32] Abdanipour A, Shahsavandi B, Dadkhah M, Alipour M, Feizi H, The antiapoptotic effect of ghrelin in the H₂O₂ treated Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem cells of rat. *J Adv Med Biomed Res* 25 (2017) 58-68 [in Persian].
- [33] Aliparasti MR, Alipour MR, Almasi S, Feizi H, Ghrelin administration increases the Bax/Bcl-2 gene expression ratio in the heart of chronic hypoxic rats. *Adv Pharm Bull* 5 (2015) 195-199.
- [34] Sirini MA, Anchordoquy JM, Anchordoquy JP, Pascua AM, Nikoloff N, Carranza A, Relling AE, Furnus CC, The presence of acylated ghrelin during in vitro maturation of bovine oocytes induces cumulus cell DNA damage and apoptosis, and impairs early embryo development. *Zygote* 25 (2017) 601-611.
- [35] Ma J, Wang X, Lv T, Liu J, Ren Y, Zhang J, Zhang Y, Effects of ghrelin on the apoptosis of Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocyte MH7A Cells. *Biol Pharm Bull* 42 (2019) 158-163.
- [36] Baksh D, Song L, Tuan RS, Adult mesenchymal stem cells: characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy. *J Cell Mol Med* 8 (2004) 301-316.
- [37] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR, Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284 (1999) 143-147.
- [38] Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI, Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med* 4 (2019) 22.
- [39] Fahim MA, Karam S, Al-Ramadi B, Ghrelin enhances the regenerative potential of stem cells. *The FASEB J* 24 (2010) S1008. 5.
- [40] Yang J, Liu G-q, Wei R, Hou W-f, Gao M-j, Zhu M-x, Wang H-n, Chen G-a, Hong T-p, Ghrelin promotes differentiation of human embryonic stem cells into cardiomyocytes. *Acta Pharmacologica Sinica* 32 (2011) 1239-1245.
- [41] Ye N, Jiang D, Ghrelin accelerates the growth and osteogenic differentiation of rabbit mesenchymal stem cells through the ERK1/2 pathway. *BMC Biotechnol* 15 (2015) 51.
- [42] Han D, Huang W, Ma S, Chen J, Gao L, Liu T, Zhang R, Li X, Li C, Fan M, Ghrelin improves functional survival of engrafted adipose-derived mesenchymal stem cells in ischemic heart through PI3K/Akt signaling pathway. *Biomed Res Int* 2015 (2015) 858349.
- [43] Abdanipour A, Dadkhah M, Alipour M, Feizi H, Effect

- of ghrelin on caspase 3 and Bcl2 gene expression in H₂O₂ treated rat's bone marrow stromal cells. *Adv Pharm Bull* 8 (2018) 429-435.
- [44] Abdanipour A, Shahsavandi B, Alipour M, Feizi H, Ghrelin upregulates Hoxb4 gene expression in rat bone marrow stromal cells. *Cell J* 20 (2018) 183-187.
- [45] Antonchuk J, Sauvageau G, Humphries RK, HOXB4 overexpression mediates very rapid stem cell regeneration and competitive hematopoietic repopulation. *Exp Hematol* 29 (2001) 1125-1134.
- [46] Taherkhani S, Moradi F, Hosseini M, Alipour M, Feizi H, Homeobox B4 gene expression is upregulated by ghrelin through PI3-kinase signaling pathway in rat's bone marrow stromal cells. *Endocr Regul* 53 (2019) 65-70.
- [47] Liu GB, Pan YM, Liu YS, Hu JH, Zhang XD, Zhang DW, Wang Y, Feng YK, Yu JB, Cheng YX, Ghrelin promotes neural differentiation of adipose tissue- derived mesenchymal stem cell via AKT/mTOR and β - catenin signaling pathways. *Kaohsiung J Med Sci* 36 (2020) 405-416.
- [48] Ge S, He W, Zhang L, Lin S, Luo Y, Chen Q, Zeng M, Ghrelin pretreatment enhanced the protective effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cell-conditioned medium on lipopolysaccharide-induced endothelial cell injury. *Mol Cell Endocrinol* 548 (2022) 111612.
- [49] Liu G-B, Cheng Y-X, Li H-M, Liu Y, Sun L-X, Wu Q, Guo S-F, Li T-T, Dong C-L, Sun G, Ghrelin promotes cardiomyocyte differentiation of adipose tissue- derived mesenchymal stem cells by DDX17- mediated regulation of the SFRP4/Wnt/ β - catenin axis. *Mol Med Rep* 28 (2023) 164.

Review paper

Protective effects of ghrelin against hypoxia, apoptosis, and inflammation in various tissues and stem cells

Hadi Feizi^{1*}, Mohammad Reza Alipour², Mohsen Alipour¹

1. Department of Physiology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences

2. Department of Physiology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences

Received: 21 May 2025

Accepted: 7 July 2025

Abstract

Ghrelin is a 28-amino-acid peptide that is primarily secreted from the fundus of the stomach. Initially, it was introduced as a stimulant for growth hormone secretion and a regulator of appetite and metabolism. Later studies showed that ghrelin receptors are expressed in various tissues and can have more diverse effects. In in vitro studies, it has been found that ghrelin can prevent tissue damage. Administration of ghrelin to laboratory animals under hypoxic conditions demonstrated that it could reduce the complications of environmental hypoxia, especially in the lungs of animals. The anti-apoptotic effects of ghrelin have been well established in both in vitro and in vivo studies. Ghrelin, in addition to its proliferative effects on stem cells, can also induce their differentiation, which has led a wide range of researchers to focus on its application in cell therapy. Due to its protective, anti-apoptotic, and inductive properties, it has attracted attention as a co-treatment option in stem cell transplant.

Keywords: Apoptosis, Stem cells, Ghrelin, Hypoxia

Please cite this article as follows:

Feizi H, Alipour MR, Alipour M, Protective effects of ghrelin against hypoxia, apoptosis, and inflammation in various tissues and stem cells. *Iran J Physiol Pharmacol* 9 (2025) 31-40.

*Corresponding authors: hfeizik@zums.ac.ir (ORCID: 0000-0001-5115-2053)