

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 01/03/2026.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**PAPEL DOS RECEPTORES DE GRELINA GHS-R1a NA
RESPOSTA TÉRMICA AO DESAFIO INDUZIDO POR LPS**

Thais Fortunato Oliveira

Médica Veterinária

2024

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**PAPEL DOS RECEPTORES DE GRELINA GHS-R1a NA RESPOSTA
TÉRMICA AO DESAFIO INDUZIDO POR LPS**

Thais Fortunato Oliveira

Orientadora: Profa. Dra. Kênia Cardoso Bícago

Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP,
Câmpus de Jaboticabal, como parte das
exigências para a obtenção do título de
Mestre em Ciência Animal.

Março 2024

O48p Oliveira, Thais Fortunato
Papel dos receptores de grelina GHS-R1a na
resposta térmica ao desafio induzido por LPS /Thais
Fortunato Oliveira. -- Jaboticabal, 2024
59 p. : tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual
Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Agrárias e
Veterinárias, Jaboticabal
Orientadora: Kênia Bícego

1. Fisiologia. 2. Inflamação. 3. Termorregulação.
4. Grelina. 5. Pintainho. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp.
Biblioteca da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo
autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

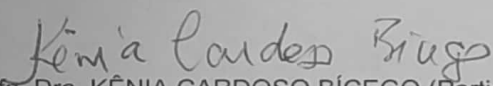
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: PAPEL DOS RECEPTORES DE GRELINA GHS-R1a NA RESPOSTA
TÉRMICA AO DESAFIO INDUZIDO POR LPS

AUTORA: THAIS FORTUNATO OLIVEIRA

ORIENTADORA: KÊNIA CARDOSO BÍCEGO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciência Animal, área:
Fisiologia e Bem Estar Animal pela Comissão Examinadora:


Profa. Dra. KÊNIA CARDOSO BÍCEGO (Participação Presencial)
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal / FCAV UNESP Jaboticabal

Profa. Dra. MIRELA BARROS DIAS (Participação Virtual)
Departamento de Biologia Estrutural e Funcional / IB UNESP Botucatu

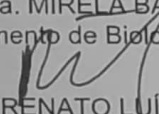
gov.br

Documento assinado digitalmente

MIRELA BARROS DIAS

Data: 04/03/2024 09:59:06-0300

Verifique em <https://validar.jti.gov.br>


Prof. Dr. RENATO LUÍS FURLAN (Participação Presencial)
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal / FCAV UNESP Jaboticabal

Jaboticabal, 01 de março de 2024

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Thais Fortunato Oliveira, nascida em 21 de fevereiro de 1996 na cidade de Ouroeste-SP, filha de Carmo Donizete Oliveira e Neide Fortunato Oliveira, ingressou no curso de medicina veterinária na universidade Brasil, campus Fernandópolis-SP em 2014. Durante a graduação a aluna fez estágios em clínica médica de pequenos animais, inseminação artificial de tempo fixo em bovinos de corte, e o estágio obrigatório foi realizado no frigorífico Ouroeste - LTDA de abate de bovinos, em dezembro de 2018 defendeu o trabalho de conclusão de curso e em janeiro de 2019 colou grau. Em agosto de 2019 foi beneficiada a uma bolsa de auxílio técnico no laboratório de ciências Avícolas da Unesp- Jaboticabal e em novembro de 2020 deu início a Bolsista nível III da FAPESP no laboratório de Fisiologia Animal da Unesp- Jaboticabal onde ingressou no curso de mestrado em 03 de janeiro de 2022 pelo programa de pós-graduação em Ciência animal sendo beneficiada pela bolsa de estudos CAPES. Durante o curso apresentou poster na XXXVII Reunião Anual da FeSBE intitulado “Effect of ghrelin antagonist on lps-induced regulated hypothermia in chicken chicks”, e em dezembro de 2023 apresentou poster no 6° international course in comparative Physiology of respiration, intitulado “Effect of [D-Lys3] GHRP-6 on respiratory parameters and feed intake in 5-day-old chicks challenge with LPS”, onde também fez parte da comissão organizadora do curso. A aluna submeteu-se ao exame geral de qualificação dia 13 de dezembro de 2022.

DEDICATÓRIA

À minha mãe Neide Fortunato que mesmo não entendendo muito sobre pós-graduação sempre acreditou e nunca mediu esforços para que eu chegasse academicamente até aqui; ao meu pai Carmo Donizete que mesmo não estando presente fisicamente sempre estará vivo em meu coração; a minha irmã Flavia que mesmo a quilômetros de distância sempre se faz presente.

A vocês dedico!

AGRADECIMENTOS

A minha caminhada acadêmica nunca foi realizada sozinha, agradeço aos meus pais Neide e Donizete que mesmo não tendo oportunidade de continuar seus estudos além do ensino médio nunca mediram esforços para que eu e minha irmã pudessem concluir a graduação, e que nunca deixaram de sonhar nossos sonhos e nem desistir nas dificuldades;

Agradeço a minha irmã Flavia que mesmo distante sempre se faz presente me ajudando em absolutamente TUDO!

Às minhas tias Leila, Marli, Neiva e Glaucia que me incentivam e motivam a seguir em frente;

Aos meus primos Luiza e Murilo que mesmo tão pequeninos me inspiram e me motivam a dar cada passo, eles são as “coisas” mais preciosas da minha vida;

À Carol Silva que me ensinou tanto e teve muita paciência no meu início de laboratório, como bolsista TT3 e toda dedicação para que esse trabalho de mestrado fosse concluído;

Ao Lango e à Alana por ter me atendido e ajudado todas as inúmeras vezes que precisei, tanto no laboratório quando fora de lá;

Às minhas amigas que se fizeram minha família Jaboticabalense Ane, Bia, Livia e Maria por todo companheirismo dentro e fora do laboratório, com certeza vocês foram essenciais para todo desenvolvimento nesse trabalho, e meu crescimento como pessoa, agradeço a vocês por todas as vezes que me ouviram e aconselharam, por todas as vezes que ajudaram com meus animais, e principalmente agradeço por cada rolê;

À Melissa, ao Derek e ao Rony pela ajuda todas as vezes que precisei.

À Jéssica e Mari por toda parceria e conversas;

Aos demais membros do laboratório;

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. (88887.662086/2022-00).

À Faculdade de ciências agrárias e Veterinárias de Jaboticabal pela estrutura;

À FAPESP pelo apoio financeiro (processo 2022/00233-4);

À minha orientadora Kênia por toda dedicação, paciência, motivação e orientação até aqui;

À professora Luciane por todo apoio;

E por último e mais importante aos meus animais, sem eles nada disso teria sido realizado.

Sumário

RESUMO	1
Capítulo 1: Revisão de literatura.....	3
1. Considerações gerais	3
2- Revisão de literatura.....	3
2.1- Mecanismos termorreguladores nas aves	3
2.2- Termorregulação associada ao desafio imunológico	5
2.2- Anapirexia	7
2.4- Grelina.....	9
3- Referências	12
CAPÍTULO 2: Ghrelin GHS-R1a receptors as modulators of the thermal response to systemic inflammation induced by LPS.....	22
ABSTRACT.....	22
1- Introduction.....	23
2-Material and Methods	25
2.1- Animals	25
2.2- Surgical Procedure for Mini Temperature Sensor Implantation	25
2.3- Oxygen Consumption (V_{O2}).....	26
2.4- Pulmonary Ventilation (VE).....	26
2.5- Cutaneous Heat Loss Index (HLI)	27
2.6- Intracerebroventricular (icv) Injection	27
2.8- Cumulative feed intake	28
3- Experimental Protocols.....	28
3.1- Protocol 1: Effect of the ghrelin antagonist [D-Lys3] GHRP-6 preceding ghrelin treatment on Tb.	29
3.2- Protocol 2: Effect of the ghrelin antagonist [D-Lys3] GHRP-6 on Tb, V_{O2} and VE during a systemic inflammation induced by LPS.	29
3.3- Protocol 3: Effect of the ghrelin antagonist [D-Lys3] GHRP-6 on cutaneous HLI and cumulative feed intake during a system-wide inflammation induced by LPS	29
4- Statistical Analysis.....	30
5- Results.....	30
Table 1: Pre-injection values of physiological variables for all treatment groups of 5-day-old chicks	42
5.1- Effect of the pre-treatment with ghrelin antagonist on the temperature drop caused by ghrelin.....	31

5.2- Effect of ghrelin antagonist + LPS treatment on core body temperature (Tb) and respiratory parameters, VE , VO_2 , f and V_t	31
5.3- Effect of ghrelin antagonist + LPS treatment on HLI, Tb, and cumulative feed intake.....	32
6- Discussion.....	33
7- Conclusion	35
8- Reference.....	36
Appendices	42

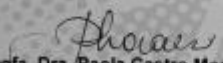
CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "Efeito do antagonista de grelina sobre a resposta térmica bifásica ao LPS em pintainhos de corte", protocolo nº 1861/2023, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Kênia Cardoso Bicego, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 15 de março de 2023.

Vigência do Projeto	18/03/2023 a 20/03/2024
Espécie / Linhagem	<i>Gallus gallus domesticus</i>
Nº de animais	180
Peso / Idade	70-100g / 5 dias
Sexo	Machos e fêmeas
Origem	Fornecedor comercial

Jaboticabal, 15 de março de 2023.


Profa. Dra. Paola Castro Moraes
Vice coordenadora – CEUA/FCAV

PAPEL DOS RECEPTORES DE GRELINA GHS-R1a NA RESPOSTA TÉRMICA AO DESAFIO INDUZIDO POR LPS

RESUMO

Um desafio importante para a avicultura, interferindo tanto na produção quanto no bem-estar animal é a possibilidade de infecção por agentes agressores tais como bactérias e vírus. Esse cenário é especialmente impactante no início da vida, quando os sistemas de termorregulação e defesa imunológica estão em desenvolvimento. Diante de um desafio imunológico severo, o animal pode desenvolver uma resposta oposta à febre, chamada hipotermia regulada. Além disso, sabe-se que a grelina é um peptídeo encontrado em aves e mamíferos, principalmente no estômago e no encéfalo. Dentre os efeitos da grelina, temos a estimulação da ingestão de alimentos e inibição de febre induzida por endotoxina em mamíferos. Em contraste, em aves este peptídeo diminui a ingestão de alimento, o que poderia influenciar a anorexia que acompanha a resposta de fase aguda induzida por endotoxina. Alguns resultados anteriormente realizados no laboratório indicam que a grelina encefálica pode reduzir a temperatura corporal (T_c) em pintainhos, mas não parece afetar a resposta térmica ao LPS. Em mamíferos há comprovações que o antagonista de grelina atenua o comportamento de apatia provocado pela administração do LPS, mas o consumo de alimento não é alterado. Com base nisso, hipotetizamos que a grelina é um mediador químico envolvido na hipotermia regulada induzida por LPS em pintainhos de 5 dias de idade. Para isso coletamos dados de temperatura corporal, consumo de oxigênio (índice de termogênese), ventilação pulmonar, consumo de ração e perda de calor cutânea diante do antagonista de receptor GHS-R1a de grelina, [D-Lys³] GHRP-6 (intracerebroventricular, icv). O pré-tratamento com [D-Lys³] GHRP-6, intensificou a queda de T_c corporal pelo LPS (intramuscular, IM) e retardou o retorno da T_c ao valor inicial. O consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$), no tratamento [D-Lys³] GHRP-6 + LPS mostrou uma queda (de 60-120 min) quando comparado ao tempo inicial. Em relação ao consumo de ração, o [D-Lys³] GHRP-6 (0,5nmol) não interferiu com o efeito inibidor da ingestão de alimento pelo LPS. Por fim, o índice de perda de calor cutâneo aumentou, 300 min após a

administração de LPS, indicando indução de vasodilatação cutânea. Os resultados do presente estudo indicam que em conclusão a grelina parece ter influência nos termofetores periféricos.

Palavras chaves: Antagonista de grelina- LPS- hipotermia regulada-termogênese.

Capítulo 1: Revisão de literatura

1. Considerações gerais

A produção de aves e ovos no Brasil demonstra uma atividade importante na agricultura sempre ficando entre os 3 maiores produtores, em 2023 segundo a ABPA o país ficou em 2º lugar produzindo 14,524 milhões de toneladas de carne de frango sendo 33% dessa quantidade, destinadas à exportação, movimentando cerca de US\$ 9,7 bilhões. Esses dados comprovam o quão a cadeia avícola é importante para o Brasil, logo podemos afirmar que entender e descrever as bases fisiológicas das respostas desses animais a desafios ambientais é de grande valia para a evolução dessa cultura.

7- Conclusion

In summary, the results suggest a role for the ghrelin receptor GHS-R1a in modulating thermal responses to inflammation, indicating an excitatory influence on metabolism for returning to normothermia after LPS-induced regulated hypothermia. Furthermore, the blockade of GHS-R1a receptors appears to inhibit LPS-induced vasoconstriction.

8- Reference

AMARAL-SILVA, L. et al. Regulated hypothermia in response to endotoxin in birds. **The Journal of Physiology**, 2021.

AMARAL-SILVA, Lara et al. Metabolic and Hematological Responses to Endotoxin-Induced Inflammation in Chicks Experiencing Embryonic 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzodioxin Exposure. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 39, n. 11, p. 2208-2220, 2020.

AMARAL-SILVA, Lara et al. Metabolic trade-offs favor regulated hypothermia and inhibit fever in immune-challenged chicks. **Journal of Experimental Biology**, v. 225, n. 4, p. jeb243115, 2022.

BALDANZI G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, Malan D, Baj G, Granata R, Broglio F, Papotti M, Surico N, Bussolino F, Isgaard J, Deghenghi R, Sinigaglia F, Prat M, Muccioli G, Ghigo E, Graziani A (2002) Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. **J Cell Biol** 159:1029–1037

BÍCEGO, K. C.; BARROS, R. C. H.; BRANCO, L. G. S. Physiology of temperature regulation: Comparative aspects. **Comp. Biochem. Physiol. A**, 147: 616-639, 2007.

BLATTEIS CM. (2011). **Fisiologia e Patofisiologia da Regulação da Temperatura**. Tradução de alexandre alarcon steiner, Kênia Cardoso Bícego e Maria Camila Almeida.

CANNON, B.; NEDERGAARD, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 84: 277–359, 2004.

COLEONE, A. C. et al. Role of brain nitric oxide in the thermoregulation of broiler chicks. **Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology**, 154, 204-210, 2009.

CRISTINA-SILVA, Caroline; GARGAGLIONI, Luciane H.; BÍCEGO, Kênia Cardoso. A thermoregulatory role for the medullary raphe in birds. **Journal of Experimental Biology**, v. 224, n. 9, 2021.

DANTONIO, Valter et al. Nitric oxide and fever: immune-to-brain signaling vs. thermogenesis in chicks. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 310, n. 10, p. R896-R905, 2016.

DAVIS, J. L. et al. Autoradiographic distribution of L-proline in chicks after intracerebral injection. **Physiology & Behavior**, 22, 693-695, 1979.

FARROKHI, R. et al. Role of dopaminergic and cannabinoidergic receptors on ghrelin-induced hypophagia in 5-day-old broiler chicken. **Archives of Razi Institute**, v. 76, n. 4, p. 935, 2021.

FURUSE, M., Tachibana, T., Ohgushi, A., Ando, R., Yoshimatsu, T., Denbow, D.M., 2001. Intracerebroventricular injection of ghrelin and growth hormone releasing factor inhibits food intake in neonatal chicks. **Neurosci. Lett.** 301, 123–126.

GRAY, D. A. et al. A review of the physiology of fever in birds. **Journal of Comparative Physiology B. Biochemical, Systems, and Environmental Physiology**, 183, 297–31, 2013

GUAN XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD (1997) Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. **Brain Res Mol Brain Res** 48:23–29

GUYON, A.; MASSA F.; ROVERE C.; NAHON J. L. How can cytokines influence the brain: a role for chemokines? **J Neuroimmunol.** 198:46–55, 2008.

HOU Z, Miao Y, Gao L, Pan H, Zhu S (2006) Ghrelin-containing neuron in cerebral cortex and hypothalamus linked with the DVC of brainstem in rat. **Regul Pept** 134:126–131

JASZBERENYI, M. et al. Mediation of the behavioral, endocrine and thermoregulatory actions of ghrelin. **Hormones and behavior**, v. 50, n. 2, p. 266-273, 2006.

JOUBERT, Romain et al. The beta-adrenergic system is involved in the regulation of the expression of avian uncoupling protein in the chicken. **Domestic animal endocrinology**, v. 38, n. 2, p. 115-125, 2010.

KAIYA, H. VAN DER GEYTEN, S. KOJIMA, M. "Chicken ghrelin: purification, cDNA cloning, and biological activity," **Endocrinology**, v.143, n.9, pp. 3454–3463, 2002.

KOJIMA, M.; Hosoda, H.; Date, Y.; Nakazato, M.; Matsuo, H.; Kangawa, K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide. **Nature** 402, 656–660, 1999.

LAWRENCE C. B.; SNAPE A. C.; BAUDOIN F. M.; LUCKMAN S. M. Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centers. **Endocrinology**; 143:155–62, 2002.

LIGHTON, John RB. **Measuring metabolic rates: a manual for scientists**. Oxford University Press, 2018.

LIU E, Lewis K, Al-Saffar H, Krall CM, Singh A, Kulchitsky VA, Corrigan JJ, Simons CT, Petersen SR, Musteata FM, et al. (2012). Naturally occurring hypothermia is more advantageous than fever in severe forms of lipopolysaccharide- and Escherichia coli-induced systemic inflammation. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology** 302:1372-1383.

MACARI, Marcos et al. Effects of endotoxin, interleukin-1/3 and prostaglandin injections on fever response in broilers. **British poultry science**, v. 34, n. 5, p. 1035-1042, 1993.

MANO-OTAGIRI A.; OHATA H.; IWASAKI-SEKINO A.; NEMOTO T.; SHIBASAKI T. Ghrelin suppresses noradrenaline release in the brown adipose tissue of rats. **The Journal of Endocrinology**; 201(3):341-9, 2009.

MARAIS, M.; MALONEY, S. K.; GRAY, D. A. Brain IL-6-and PG-dependent actions of IL-1 β and lipopolysaccharide in avian fever. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 301, 3, R791-R800, 2011.

MOON, Minho et al. Neuroprotective effect of ghrelin in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease by blocking microglial activation. *Neurotoxicity research*, v. 15, p. 332-347, 2009.

MORTOLA, Jacopo P.; FRAPPELL, Peter B. On the barometric method for measurements of ventilation, and its use in small animals. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, v. 76, n. 10-11, p. 937-944, 1998.

NAKAZATO M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S (2001) A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409:194–198

OLIVEIRA, Rita et al. Efeitos da temperatura e da umidade relativa sobre o desempenho e o rendimento de cortes nobres de frangos de corte de 1 a 49 dias de idade. *Sociedade Brasileira de Zootecnia* v. 35, n.3, p.797-803, 2006

PAULA JR, Delcio E.; VILELA, Fabiana C.; GIUSTI-PAIVA, Alexandre. Ghrelin receptor antagonist attenuated sickness behavior and activation of HPA-axis induced by immunological challenge in male rats. *Life Sciences*, v. 288, p. 120173, 2022.

ROMANOVSKY, A. A. et al. Molecular Biology of Thermoregulation Selected Contribution: Ambient temperature for experiments in rats: a new method for determining the zone of thermal neutrality. *Journal of Applied Physiology*, 92, 2667–2679, 2002.

ROSTAGNO, Horacio Santiago et al. Tabelas brasileiras para aves e suínos. *Composição de alimentos e exigências nutricionais*, v. 2, p. 186, 2011.

SAITO, E.S., Kaiya, H., Tachibana, T., Tomonaga, S., Denbow, D.M., Kangawa, K., Furuse, M., 2005. Inhibitory effect of ghrelin on food intake is mediated by the corticotropin-releasing factor system in neonatal chicks. *Regul. Pept.* 125, 201–208.

SATO, Takahiro et al. Thermoregulatory role of ghrelin in the induction of torpor under a restricted feeding condition. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 17954, 2021.

SEIM I, Josh P, Cunningham P, Herington A, Chopin L (2011) Ghrelin axis genes, peptides and receptors: recent findings and future challenges. **Mol Cell Endocrinol** 340:3–9

SHOUSHI, S.; NAKAHARA, K.; KOJIMA, M.; MIYAZATO, M.; HOSODA, H.; KANGAWA, K.; MURAKAMI, N. Different effects of peripheral and central ghrelin on regulation of food intake in the Japanese quail. **General and Comparative Endocrinology**. 141, 178–183, 2005.

SORIANO R. N.; Branco L. G. S. Exogenous ghrelin attenuates endotoxin fever in rats. **Peptides**. V.32(11):2372-6, 2011.

STEINER AA & Romanovsky AA (2019). Energy Trade-offs in Host Defense: Immunology Meets Physiology. **Trends Endocrinol Metab** 30, 875–878.

VERGNANO AM, Ferrini F, Salio C, Lossi L, Baratta M, Merighi A (2008) The gastrointestinal hormone ghrelin modulates inhibitory neurotransmission in deep laminae of mouse spinal cord dorsal horn. **Endocrinology** 149:2306–2312

WANG, J. X; PENG, K. M.; LIU, H. Z. H; SONG, H.; CHEN, X.; AND M. LIU, “Distribution and developmental changes in ghrelinimmunopositive cells in the gastrointestinal tract of African ostrich chicks,” **Regulatory Peptides**, vol. 154, no. 1–3, pp. 97–101, 2009

WASEEM, Talat et al. Exogenous ghrelin modulates release of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in LPS-stimulated macrophages through distinct signaling pathways. **Surgery**, v. 143, n. 3, p. 334-342, 2008.

WREN, A. M.; Small, C. J.; Ward, H. L.; Murphy, K. G.; Dakin, C. L.; Taheri, S.; Kennedy, A. R.; Roberts, G. H.; Morgan, D. G.; Ghatei, M. A.; Bloom, S. R. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. **Endocrinology** 141, 4325–4328, 2000.

YU, Yan et al. Ghrelin attenuates infectious bursal disease virus–induced early inflammatory response and bursal injury in chicken. *Poultry science*, v. 99, n. 11, p. 5399-5406, 2020.

YASUDA, T.; MASAKI, T.; KAKUMA, T.; YOSHIMATSU, H. Centrally administered ghrelin suppresses sympathetic nerve activity in brown adipose tissue of rats. **Neuroscience Letters**; 349(2):75-8, 2003.

ZIGMAN JM, JONES JE, LEE CE, SAPER CB, ELMQUIST JK (2006) Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. **J Comp Neurol** 494:528–548