

**Univerzita Karlova  
Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory  
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



**Anna-Marie Buková**

Peptidy regulující příjem potravy a jejich lipidované analogy v možném využití pro léčbu  
obezity a kachexie  
Peptides regulating food intake and their lipidized analogs for possible treatment of obesity  
and cachexia

Bakalářská práce

Školitelka: RNDr. Lenka Maletínská, CSc.

Konzultant: doc. RNDr. Jiří Novotný, DSc.

Praha, 2018

### **Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne .....

.....

Podpis

### **Poděkování:**

Chtěla bych poděkovat svojí školitelce RNDr. Lence Maletínské, CSc. a dále RNDr. Veronice Pražienkové, Ph.D., za všechny rady a pomoc při psaní bakalářské práce. Velký dík patří i všem členům mé rodiny za podporu při studiích a velkou trpělivost, kterou se mnou v průběhu psaní měli.

## **Abstrakt**

Navzdory kvalitním životním podmínkám se v posledních letech zvyšuje počet osob nacházejících se ve stavu, kdy je celkový příjem potravy nebo jednotlivých nutrientů nedostatečný, nadbytečný či nevyvážený. Při nadbytečném příjmu potravy dochází ke zmnožování tukové tkáně a rozvíjí se nadváha až obezita, což je spojeno se zvýšeným rizikem onemocnění diabetem 2. typu, kardiovaskulárními chorobami či některými typy rakoviny. Nedostatečný příjem potravy se může projevit například na funkci imunitního systému, což s sebou přináší zvýšené riziko infekce či špatné hojení ran. Kromě primární podvýživy se můžeme setkat i s podvýživou jako sekundárním projevem jiného onemocnění. Stav ztráty hmotnosti a podvýživy vzniklý v důsledku jiného onemocnění označujeme jako tzv. kachexii. Ta je vážnou komplikací terapie primárního onemocnění. V současné době se kromě zavedených přístupů k léčbě uvedených chorob některé studie zabývají možnostmi léčby s využitím sloučenin majících vliv na regulaci příjmu potravy. Jednou ze skupin těchto látek jsou peptidy, schopné příjem potravy snižovat (anorexigenní peptidy) či zvyšovat (orexigenní peptidy). K těmto přirozeně se v organismu vyskytujícím látkám jsou rovněž hledána analoga s vlastnostmi příznivějšími pro použití v praxi. Jednou z možností jsou i analoga lipidovaná, mezi jejichž výhody patří mj. snížení polaritativy modifikovaného peptidu a tím pádem lepší prostupnost membránami a distribuce do tkání.

**Klíčová slova:** Obezita, kachexie, příjem potravy, peptidy a lipidované analogy.

## **Abstract**

In spite of good living conditions, the number of people in the state where the total food intake or individual nutrients is insufficient, unnecessary or unbalanced has increased in recent years. In case of superfluous food intake, amount of fat tissue increases and overweight and obesity appear, which is associated with an increased risk of type 2 of diabetes, cardiovascular disease or certain types of cancer. Insufficient intake of food may, for example, result in the function of the immune system, resulting in an increased risk of infection or poor wound healing. In addition to primary malnutrition, we can see malnutrition as the secondary manifestation of another illness. The state of weight loss and malnutrition caused by another disease is called cachexia. This is a serious complication of primary therapies. At present, in addition to established approaches to the treatment of these diseases, some studies address treatment options using compounds that influence the regulation of food intake. One group of these compounds is peptides able to reduce food intake (anorexigenic peptides) or increase it (orexigenic peptides). To these natural substances in the organism are also sought analogs with properties more favorable for use in practice. One of the possibilities are lipidized analogs, among the advantages belongs, besides other things, the reduction of the polarity of the modified peptide and thus the improved permeability of the membranes and the distribution to the tissues.

**Key words:** Obesity, cachexia, food intake, peptides and lipidized analogs.

## Seznam zkratek

<b>AgRP</b>	aguti-related protein
<b>ARC</b>	<i>nucleus arcuatus</i>
<b>BMI</b>	body mass index
<b>CACS</b>	cancer anorexia cachexia syndrome
<b>CART</b>	cocaine- and amphetamine-regulated transcript
<b>CCK</b>	cholecystokinin
<b>CNS</b>	centrální nervová soustava
<b>CRH</b>	kortikoliberin
<b>DMN</b>	dorzomediálním jádro
<b>GIT</b>	gastrointestinální trakt
<b>GLP-1</b>	peptid podobný glukagonu (glucagon-like peptide)-1
<b>GOAT</b>	ghrelin-O acyl transferáza
<b>IR</b>	receptor pro inzulin
<b>MA</b>	mentální anorexie
<b>MB</b>	mentální bulimie
<b>MCH</b>	melanin koncentrující hormon
<b>MSH</b>	melanin stimulující hormon
<b>NPY</b>	neuropeptid Y
<b>NTS</b>	<i>nucleus tractus solitarius</i>
<b>POMC</b>	proopiomelanokortin
<b>PrRP</b>	peptid uvolňující prolaktin (prolactin-releasing peptide)
<b>PVN</b>	paraventriculární jádro
<b>TRH</b>	tyroliberin
<b>VMN</b>	ventromediální jádro

## Obsah

1. Úvod.....	8
1.1. Choroby spojené s poruchami příjmu potravy .....	8
1.1.1. Obezita a onemocnění s ní spojená .....	9
1.1.2. Kachexie.....	10
1.1.3. Mentální anorexie a bulimie.....	11
1.2. Současná terapie léčby obezity a kachexie.....	11
2. Peptidy jako regulátory příjmu potravy .....	15
2.1. Mechanismus regulace příjmu potravy.....	15
2.2. Přírodní peptidy zodpovědné za regulaci příjmu potravy .....	18
2.2.1. Orexigenní peptidy .....	18
2.2.1.1. Ghrelin .....	18
2.2.1.2. Neuropeptid Y (NPY) .....	19
2.2.1.3. Aguti-related protein (AgRP) .....	20
2.2.1.4. Orexiny .....	20
2.2.1.5. Galanin.....	21
2.2.1.6. Melanin koncentrující hormon (MCH).....	21
2.2.2. Anorexigenní peptidy .....	21
2.2.2.1. Leptin .....	21
2.2.2.2. Inzulin .....	22
2.2.2.3. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1).....	24
2.2.2.4. Cholecystokinin (CCK) .....	25
2.2.2.5. Melanokortinový systém.....	25
2.2.2.6. Prolactin-releasing peptide (PrRP).....	26
2.2.2.7. Peptidy CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript).....	27
2.3. Analoga přírodních peptidů.....	28
3. Perspektivy léčby chorob spojených s poruchami příjmu potravy .....	29
4. Seznam literatury.....	30

# 1. Úvod

V současné době je výživa obyvatelstva jedním z globálních problémů. Na jedné straně přibývá množství jedinců trpících nadváhou až obezitou, na druhé straně je zde značné množství lidí s hmotností nižší, než by odpovídalo jejich výšce a věku. Ke stanovení ideální hmotnosti je nejpoužívanější metodou výpočet tzv. indexu tělesné hmotnosti (body mass index – BMI). Ten je získán z poměru hmotnosti v kilogramech ku druhé mocnině výšky v metrech. Jako normální označujeme hodnoty BMI v rozmezí 18,5 – 25, přičemž hodnoty nižší indikují podváhu a hodnoty vyšší pak nadváhu až obezitu [1]. Nevýhodou praktického použití BMI je nezohlednění somatotypu měřené osoby, tj. jejího konkrétního poměru tukové a netukové tkáně. Proto je při získávání dat v lékařské praxi využíváno dalších metod, např. měření obvodu pasu, tloušťky kožních řas či bioelektrické impedance [2].

## 1.1. Choroby spojené s poruchami příjmu potravy

Zlepšující se životní úroveň ve vyspělých zemích je spojena se snadnou dostupností vysokoenergetické a chutné stravy. To způsobuje, že se zvyšuje množství osob, jejichž denní energetický příjem mnohdy dalece převyšuje potřebu, což se sníženou pohybovou aktivitou vede k postupnému nárůstu tukové tkáně. Na opačné straně někteří jedinci přijímají menší množství energie, než je vhodné pro udržení tělesné hmotnosti, což vede k jejímu poklesu. Stav odmítání potravy je označován jako tzv. anorexie, přičemž rozlišujeme mezi anorexií mentální (vědomé odmítání potravy z důvodu chorobného strachu z nárůstu hmotnosti) a anorexií obecnou, která je charakterizována ztrátou chuti k jídlu nebo až nechutenstvím. Anorexie jako taková může být důsledkem některých onemocnění nebo reakcí na jejich farmakologickou léčbu (např. užívání některých léků při léčbě rakoviny). Nedostatečný příjem energie vede k rozvoji kachexie, což je klinický stav definovaný jako celková sešlost související nejčastěji s probíhajícím chronickým onemocněním [3]. Nerovnováha v energetickém příjmu a s ní spojený pokles či nárůst hmotnosti mimo normu je problémem nejen kosmetickým, ale především zdravotním. Osoby s BMI nižším či vyšším, než by bylo v jejich případě adekvátní, vykazují vyšší míru onemocnění vybranými druhy chorob stejně jako celkově vyšší mortalitu, přičemž závislost mortality na BMI vykazuje tvar U [4].

Rozvoji metod sloužících k úpravě tělesné hmotnosti a rozložení tukové tkáně je v současné době věnována velká pozornost. To je podporováno i tím, že zdravotní problémy přidružené k nadváze, obezitě i podvýživě vyžadují mnohdy dlouhodobou a nákladnou léčbu. Úprava



hmotnosti může v mnoha případech pomoci v terapii sekundárně vzniklého onemocnění. To se dá ukázat například v případě rozvoje diabetu 2. typu, kde úprava hmotnosti u pacientů vede ke zmírnění příznaků onemocnění a zpomalení jeho průběhu [5].

### **1.1.1. Obezita a onemocnění s ní spojená**

Obezita je definována jako nadměrné uložení tukové tkáně [6]. Pro usnadnění se k její diagnostice používá výpočet BMI, kdy BMI v rozmezí hodnot 25 – 30 signalizuje nadváhu a hodnoty vyšší pak obezitu [1]. Nevýhodou využití BMI jako kritéria pro stanovení nadváhy až obezity je, že nepřikládá žádný význam tělesnému složení jedince. To je významné hlavně v případě sportovců, jejichž hmotnost je přirozeně vyšší zásluhou vyššího podílu svalové tkáně, a osob s podprůměrně vyvinutým svalstvem, které mají hmotnost v rozmezí normy, ale trpí tzv. latentní obezitou, kdy je jejich tuková tkáň zmnožena a normální hmotnost je důsledkem absence tkáně svalové. Použití BMI je rovněž nevhodné u dětí, kde je rozmezí hodnot nahrazováno použitím percentilových grafů, které respektují složení těla typické pro daný věk [6].

Na světě podle statistik momentálně trpí nadváhou 1,9 miliardy jedinců, přičemž 650 milionů z nich již spadá do kategorie obezích [7]. To představuje 39% výskyt nadváhy a 13% výskyt obezity napříč světovou populací. Mezi příčiny vzniku nadváhy až obezity patří nadměrný energetický příjem a nedostatek pohybu, podíl na jejím vzniku však mají i genetické predispozice. Obezita může být způsobena monogenně, mnohem častěji je však polygenní záležitostí. Konkrétní geny mohou ovlivňovat jak klidový energetický výdej a spontánní pohybovou aktivitu, tak přímo energetický příjem působením na hypothalamus a následnou schopnost spalovat tuky. Kromě uvedeného má genetické pozadí vliv i na preferenci potravin, ta je však ovlivněna i okolním prostředím [8]. Rizikovým faktorem pro rozvoj obezity se ukázal být i vysoký hmotnostní přírůstek u nastávajících matek, stejně však i jejich nedostatečný energetický příjem v průběhu těhotenství [9]. V neposlední řadě se riziko rozvoje nadváhy až obezity významně zvyšuje u dětí, které byly časně přikrmovány. V kojeneckém věku totiž dochází k nárůstu množství tukové tkáně nikoliv zvětšením objemu adipocytů, ale jejich zmnožením, přičemž vznikající tukové buňky mají v pozdějším věku tendenci se plnit. Tímto mechanismem pak v dospělosti vzniká tzv. hyperplastická obezita.

S obezitou přímo i nepřímo souvisí celá řada dalších chorob. Mezi nejznámější zdravotní problémy s ní spojované patří diabetes 2. typu, hypertenze, kardiovaskulární choroby,

osteoartritida či některé druhy rakoviny, přičemž riziko onemocnění stoupá spolu s rostoucím BMI [10]. BMI ani celkové množství tuku však nemohou být brány absolutně. Tuk se v těle může hromadit dvojím způsobem, přičemž rozpoznáváme tzv. abdominální obezitu, kdy je ukládán ve viscerální (břišní) oblasti, a obezitu gynoidní, při které je tuk přítomen v oblasti boků. Abdominální obezita je běžnější u mužů, zatímco s gynoidním typem se setkáváme spíše u žen. To má patrně za následek i vyšší riziko onemocnění chorobami spojovanými s obezitou u mužů, protože abdominální obezita je z hlediska zdraví nebezpečnější. To může dokládat i fakt, že ženy s abdominálním typem obezity mají riziko onemocnění kardiovaskulárními chorobami srovnatelné s mužskou částí populace [11].

### **1.1.2. Kachexie**

Kachexie by se dala označit jako klinický stav celkové sešlosti, který souvisí s chronickými onemocněními, jako jsou například záněty, různé druhy rakoviny, AIDS, Crohnova choroba, cystická fibróza a další [12]. Obvykle při ní dochází ke ztrátě tělesné hmotnosti vlivem úbytku podkožního tuku, ale také rychlejším úbytkem svalové tkáně, čímž se odlišuje od hladovění. Pokles hmotnosti však není podmínkou, protože u některých nemocných dochází ke kompenzaci ztráty svalů a tuku zvýšením obsahu extracelulární tekutiny [12]. Kachexie výrazně komplikuje terapii primárního onemocnění a často se rozvíjí už na jeho počátku, přičemž dochází k výrazným změnám na metabolické a molekulární úrovni. Změny se mohou projevit jako anorexie, kdy nemocný postupně snižuje množství přijímané stravy (což je často důsledkem ztráty chuti k jídlu, která danou nemoc provází), nebo jako úbytek tělesné hmoty při zachování stejného energetického příjmu (nemoc klade na organismus zvýšené nároky a zvyšuje se bazální metabolismus). Včasná léčba kachexie je důležitá hlavně v případě nádorových onemocnění, u kterých je zodpovědná za 20 % případů úmrtí [13]. Protože v případě rakoviny spolu anorexie a úbytek hmotnosti úzce souvisejí, bývají dohromady označovány jako tzv. syndrom nádorové anorexie a kachexie (cancer anorexia/cachexia syndrome, CACS). Léčba tohoto syndromu by měla být zahájena v rané fázi onemocnění, protože v pokročilém stádiu je už její efekt omezený – v případě ztráty tělesné hmoty dochází k omezení tělesných funkcí, mezi které patří i snížená motilita střev a nižší produkce trávicích enzymů, což výrazně znesnadňuje vstřebávání živin z přijaté potravy [14].

### **1.1.3. Mentální anorexie a bulimie**

Anorexia nervosa a bulimia nervosa patří mezi poruchy příjmu potravy psychogenního charakteru. Mentální anorexie (MA) je stav vědomého odmítání potravy z důvodu chorobného strachu z nárůstu hmotnosti, které je navíc provázeno snahou o zvýšení energetického výdeje nadměrným cvičením. Na MA často navazuje mentální bulimie (MB), pro kterou je charakteristická konzumace enormního množství jídla v krátkém čase, po které následují pocity viny spojené s úmyslným vyvoláváním zvracení či zneužívání laxativ a diuretik. Pro oba stavy je společná obava z tloušťky a sebekritika, stejně jako výrazně vyšší výskyt v ženské části populace. MA je častější u dívek v období puberty, které tak mnohdy reagují na období změny tělesných proporcí. V první fázi je častější výskyt nebulimického (restriktivního) typu MA, kdy nemocné pouze hladoví, později se zvyšuje zastoupení bulimického (purgativního) typu, které je provázeno projevy bulimie a nezřídka v ní přechází – momentálně se uvádí, že k tomu dojde ve 30-40 % případů [15]. MB je na rozdíl od MA hojně zastoupena i mezi dospělými. Obě poruchy vedou ke vzniku zdravotních komplikací, jako jsou zácpa, poruchy termoregulace, osteoporóza, arytmie, hypercholesterolemie, amenorea a jiné [15]. U mladých pacientek navíc hrozí poruchy růstu či jeho zastavení.

### **1.2. Současná terapie léčby obezity a kachexie**

Až do současnosti je nejvyužívanější metodou k úpravě hmotnosti změna stravovacích návyků a pohybové aktivity. V případě nadváhy a obezity je pacientům doporučováno jíst v pravidelných intervalech, nevynechávat snídani a zmenšit porce, důraz je kladen i na druh konzumované stravy a způsob její přípravy (preferována je zelenina, libové maso, mléčné výrobky, celozrnné pečivo, ovoce, naopak vyřazeny bývají sladkosti, smažená jídla apod.). Dbáno je i na dostatečný příjem tekutin, hlavně vody či neslazených čajů. Celková energetická spotřeba by se měla pohybovat asi o 2000-2500 kJ níže, než jaký je energetický výdej pacienta v dietním režimu, který je u muže zhruba 10-12 tisíc kJ, u žen pak mezi 8-10 tisíc kJ [16]. Příjem by neměl být snižován příliš, protože takové dietní opatření není dlouhodobě udržitelné, stejně jako dieta založená na konzumaci jednotvárné stravy. Důležitou roli hraje i pohyb, výrazně preferována je pravidelná sportovní aktivita nižší intenzity než nárazový vyčerpávající trénink, který nezřídka vede k následnému přejídání, obzvláště u pacientů, který k němu mají i za normálních okolností sklony. Na počátku je zvláště u osob, které doposud nebyly navyklé sportovat, vhodné zařadit chůzi, pacienti trpící artrózou mohou zvolit jízdu na kole či plavání. Protože je nadváha a obezita často spojená s přejídáním, které je emočního charakteru, je

důležitá i psychologická podpora. Ta je někdy spojená s farmakologickou terapií antidepresivy, především u případů, kdy je obezita výsledkem návyku frustraci kompenzovat příjmem potravy. Farmakoterapie může být součástí léčby i u pacientů, kteří se nepotýkají s vážnějšími psychickými problémy. Jako součást komplexní léčby nadváhy a obezity je možné podávat například lék Orlistat, který je inhibitorem lipáz trávicího traktu a brání tak vstřebávání tuků v tenkém střevě, což vede primárně k omezení vstřebávání triacylglycerolů přijatých ve stravě zhruba o 30 % a tak ke zvětšení kalorického deficitu nad rámec pouhé diety. Sekundárně dochází k omezení příjmu lipidů ve stravě vinou nežádoucích účinků Orlistatu, jako jsou například bolesti břicha, průjem či mastná stolice, které bývají pro nemocného spojené se vznikem nepříjemných situací [17]. Orlistat je v současné době i volně dostupným lékem, jeho užívání je vhodné pro osoby s BMI vyšším, než 28 [17]. Látkou s podobnými účinky je Cetilistat, který je rovněž inhibitorem gastrointestinální lipázy, je však na rozdíl od Orlistatu momentálně registrován pouze v Japonsku [18]. Slibnou oblastí je farmakoterapie zaměřená na vývoj látek, které mají vliv na úpravu stravovacích návyků díky svému působení na regulační místa v hypothalamu. Pro léčbu nadváhy a obezity se cílí na anorektika, která snižují chuť k jídlu a jejich užívání je tak spojeno s poklesem hmotnosti. V České Republice jsou momentálně registrovány přípravky Adipex a Mysimba. Adipex obsahuje účinnou látku fentermin a jeho výdej je vázán na lékařský předpis, předepisován je osobám s BMI vyšším než 30, u kterých už samotná redukční dieta a zvýšení pohybové aktivity ke snížení hmotnosti nevede. Mechanismus jeho účinku je centrální, váže se na monoaminové receptory a zvyšuje tak hladinu noradrenalinu a dopaminu v mozku. To je patrně i příčinou některých nežádoucích účinků, jako jsou například nespavost či nervozita. Podávání fenterminu rovněž zvyšuje riziko hypertenze. Adipex je podáván pouze krátkodobě a jeho dlouhodobé užívání vede ke vzniku farmakologické tolerance, závislosti a rozvoji abstinenčních příznaků po přerušení léčby [19]. Mysimba je rovněž k dostání jen na lékařský předpis, může být předepsána jedincům s BMI 30 či vyšším, popřípadě osobám s BMI 27-30, které kromě nadváhy trpí i diabetem 2. typu, dyslipidemií nebo kontrolovanou hypertenzí. Užívání Mysimby je dlouhodobější, než je tomu u Adipexu, standardně jde o 16 týdnů, po kterých následuje přehodnocení potřeby další léčby. Účinnou složkou léku je kombinace naltrexonu a bupropionu, přičemž naltrexon je  $\mu$ -opioidním antagonistou a bupropion stimulatorem proopiomelanokortinových (POMC) neuronů v *nucleu arcuatu* hypothalamu. Hlavně kvůli bupropionu je třeba hlídat dávku léčiva, protože při předávkování dochází ke vzniku záchvatů, křečím, halucinacím i ztrátám vědomí. Méně závažné vedlejší účinky, jako jsou zácpa, bolest hlavy, suchost v ústech či závrať se často objevují ve fázi zvyšování dávky, většinou však časem odezní [20]. Ve Spojených státech je

Mysimba k dostání pod názvem Contrave [21]. Dalším terapeutikem na evropském trhu je od roku 2015 Saxenda. Účinná látka liraglutid, agonista GLP-1 receptoru, je hlavní složkou i u dříve registrovaných přípravků Victoza a Xuitophy, které jsou však primárně určeny k léčbě diabetu 2. typu [21]. Ve Spojených státech jsou navíc k dostání například antiobezitika Belviq (účinná látka Lorcaserin) a Qsymia (kombinace fenterminu a topimarátu). V Evropě byla Qsymia pod názvem Qsiva stažena z trhu kvůli nežádoucím účinkům na srdce, krevní tlak a psychiku [22]. Dalšími známými látkami s anorexigenními účinky byly sibutramin a rimonaband. Sibutramin byl k dostání ve formě přípravků Meridia, Lindaxa, Sibutramin Teva a Sibutramin Sandoz. K jeho stažení z trhu došlo v roce 2010, kdy kardiovaskulární rizika v tomto případě značně převážila výhody, které léčba sibutraminem měla [23, 24]. Rimonaband byl v Evropě prodáván pod názvem Acomplia a stažen v roce 2009, kdy bylo prokázáno, že má značné vedlejší účinky na gastrointestinální systém a jeho užívání vede k výrazně vyššímu výskytu psychiatrických poruch u pacientů léčených účinnou látkou ve srovnání s kontrolami [25]. Ve Spojených Státech byl rimonaband účinnou složkou léku Zimulti a kvůli svým vedlejším účinkům nikdy nepřišel na trh [26]. V případě farmakologické léčby poruch příjmu potravy je na závěr nezbytné říci, že tato léčba je doplňkem ke zdravé životosprávě, pohybu a omezení množství přijaté energie, měla by být navržena ošetřujícím lékařem a jím i sledována. V žádném případě nelze očekávat velký přínos kteréhokoliv z přípravků, aniž by pacient spolupracoval a dodržoval i ostatní pravidla redukčního režimu.

Poslední možností je v případě terapie obezity chirurgický zákrok. Kritériem pro přistoupení k operačnímu řešení je BMI vyšší než 40, popřípadě vyšší než 35 v případě pacientů s výskytem komorbidit, jako jsou hypertenze nebo dyslipidémie. V případě diabetu bývá výjimečně přistupováno k operačnímu výkonu i u obézních s BMI v rozmezí hodnot 30-35 [16]. Před samotnou operací je nutné, aby byl pacient vyšetřen a poučen o pozitivních i rizicích bariatrického výkonu. S ohledem na konkrétní případ je pak zvolen typ operace. Využívány jsou bariatrické operace, při kterých je upravován objem žaludku (restrikce), či napojení tenkého střeva (malabsorbce). Principem restričních operací je zmenšení objemu žaludku, což uspíš pocit nasycení a zmenší tak množství přijaté potravy, u malabsorbčních operací je výsledkem snížení vstřebávání živin. Nejvyužívanějším typem restriční operace je žaludeční bandáž. Při ní je žaludek rozdělen na dvě části oddělené manžetou, která má na vnitřní části měkký balonek. Žaludek tak získá tvar přesýpacích hodin, přičemž horní menší část dále funguje jako vlastní žaludek. Díky balonku v manžetě lze pooperačně upravovat žaludeční objem vstříkovaním či vypouštěním fyziologického roztoku [27]. Operace je šetrná a nezpůsobuje změny na úrovni trávení a vstřebávání živin, je také plně vratná (bandáž lze v případě problémů odstranit). To

neplatí pro další bariatrický úkon, kterým je tubulizace žaludku. Jedná se o operaci, při které je rovněž zmenšen objem žaludku, ale jde o řešení trvalé – žaludek je rozdělen v linii začínající asi 5 cm od vrátníku a pokračující paralelně s malou křivinou do oblasti Hissova úhlu. Levá část je při operaci odstraněna, což kromě zmenšení celkového žaludečního objemu zmenší i plochu, na které dochází k sekreci orexigenního ghrelinu. Výsledkem je tak nejen dřívější nástup pocitu nasycení, ale i snížení pocitu hladu. V důsledku toho tato operace vykazuje vyšší procento úspěšnosti terapie obezity, která je v tomto případě asi 60 % [28]. Modifikací tubulizace je tzv. plikace žaludku, při které se oddělený záhyb neodstraní, ale pouze zaroluje. Jinou operací kombinující prvky restriktivní i malabsorbční je gastrický bypass (podvázání žaludku). Při něm je žaludek rozdělen a oběma částmi napojen na různé kličky tenkého střeva, přičemž menší část žaludku, do které přichází přijatá potrava je napojena na kličku, kterou trávenina pokračuje dále do trávícího traktu a zbývající část žaludku je spojena s kličkou, do které ústí vývody slinivky a žlučníku a dochází zde k produkci trávících enzymů. Obě kličky se spojují asi po 1,5 m, za místem spojení pak dojde k promísení tráveniny a trávících šťáv [29]. V případě operačních řešení je vhodné dodat, že by měla být opravdu až posledním řešením, protože bariatrické operace jsou invazivními zásahy a nesou s sebou určitá rizika včetně rizika úmrtí – mortalita je v případě bariatrických úkonů přibližně 0,25 % v období do šedesáti dnů po operaci [30]. Na druhou stranu zdravotní rizika přidružená k obezitě vykazují mortalitu daleko vyšší (obézní jedinci umírají 2 – 3x častěji ve srovnání s osobami s normálním BMI [31]). Proto je u jedinců, u kterých je pravděpodobné, že po operaci dodrží stanovený režim a opravdu u nich dojde ke snížení tělesné hmotnosti operace schvalována, protože zde výhody převažují nad riziky.

## 2. Peptidy jako regulátory příjmu potravy

### 2.1. Mechanismus regulace příjmu potravy

Příjem potravy je nezbytný pro přežití jedince, a proto je i jeho regulace velmi komplexním dějem. Regulován je na centrální i periferní úrovni a účastní se ho několik orgánových soustav. Jejich souhru zajišťují hormony a neurotransmitery, díky kterým je možné předat dál signál o hladu i nasycení. Jako tzv. homeostatickou regulaci označujeme tu, která je řízena fyziologickými mechanismy provázanými s anorexigenními a orexigenními faktory. Pod pojmem hedonická regulace pak rozumíme signalizaci probíhající hlavně díky opioidům, kanabinoidům a dopaminu, ve které se uplatňují emoční a motivační vlivy [32].

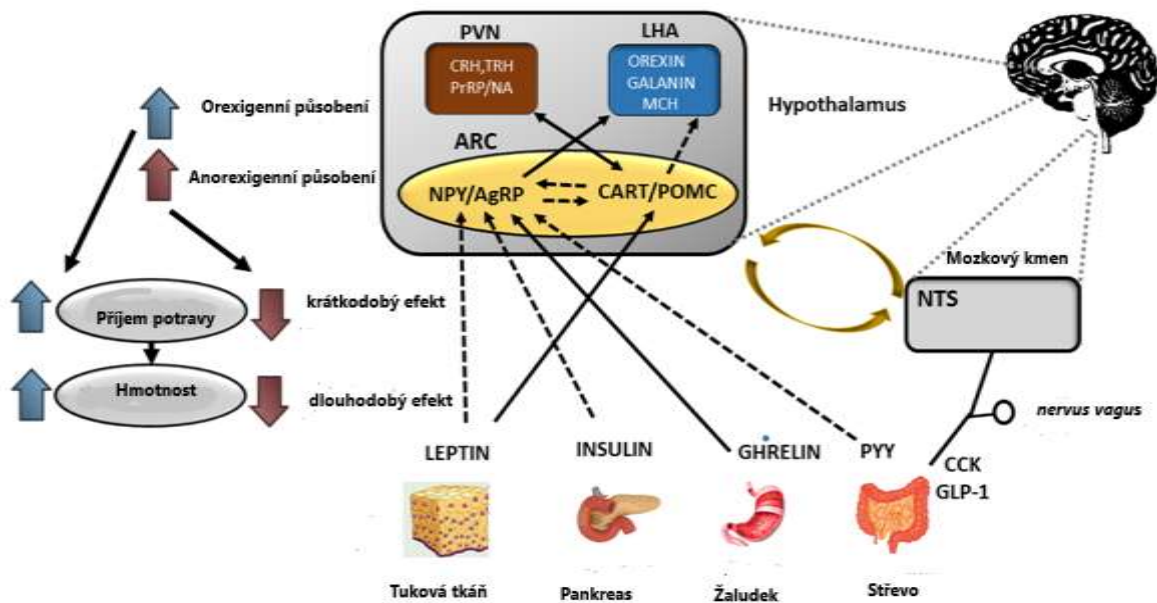
Nejdůležitější postavení má v celé regulační smyčce hypothalamus, který integruje podněty z nervového i endokrinního systému. Je schopen registrovat hladiny různých živin v séru a díky tomu reagovat na aktuální stav organismu. V příjmu potravy se uplatňují některá jeho jádra, konkrétně ARC, *nucleus ventromedialis* (VMN) a *nucleus lateralis*. Dále se ho účastní *nucleus paraventricularis* (PVN), doplňkovou úlohu pak mají *nucleus suprachiasmaticus*, *nucleus dorsomedialis* (DMN) a periferní hypothalamus [33]. ARC je lokalizován na spodině hypothalamu po obou stranách třetí mozkové komory a je ze všech anatomických celků při regulaci příjmu potravy nejdůležitější [34]. Je místem lokalizace orexigenních i anorexigenních neuronů a vzniku orexigenních peptidů – neuropeptidu Y (NPY) a aguti-related proteinu (AgRP), ale i galaninu a  $\beta$ -endorfinu. Z anorexigenních peptidů zde vzniká například kokainem a amfetaminem regulovaný transkript (CART, cocaine- and amphetamine-regulated transcript) či prekurzor proopiomelanokortin (POMC), který je následně štěpen na melanocyty stimulující hormon ( $\alpha$ -MSH). ARC není na rozdíl od ostatních jader oddělen od zbytku těla hematoencefalickou bariérou a obsahuje receptory pro peptidy zahrnuté v dlouhodobé regulaci příjmu potravy (např. pro leptin a ghrelin). VMN je uložen nad infundibulem, přechodem hypothalamu do hypofýzy [35]. Bývá označován jako tzv. centrum sytosti, protože jeho poškození vede k nekontrolovanému příjmu potravy [36]. To je důsledkem provázanosti VMN s neurony produkujícími orexigenní faktory, které jsou lokalizovány v jiných částech hypothalamu. *Nucleus lateralis* je lokalizován v laterální oblasti a označován jako tzv. centrum hladu, což vychází z toho, že jeho stimulace vede k vyhledávání potravy [36]. Léze laterálního hypothalamu naopak způsobuje hypofagii, která je důsledkem zastavení produkce některých orexigenních signálů, které zde přímo vznikají [34]. PVN obsahuje podobně jako ARC

orexigenní i anorexigenní neurony. Kromě toho je místem produkce vazopresinu a je tak zodpovědný za regulaci příjmu tekutin, díky čemuž bývá označován jako tzv. centrum žízně [37]. Ostatní části hypothalamu zasahují do řízení příjmu potravy spíše nepřímo, *nucleus suprachiasmaticus* řídí cirkadiánní rytmy a jeho poškození vede k noční hyperfagii [33], DMN je citlivý na orexigenní peptidy, které při podání rovněž vyvolávají hyperfagii [33], ta je však méně výrazná, než při podání peptidů do ventromediální oblasti [34]. Role periferní části hypothalamu v řízení příjmu potravy je sporná. Injekční podání orexigenních peptidů do této části rovněž způsobuje hyperfagii, ta je však podle některých studií důsledkem jejich působení v *nucleus paraventricularis*, kam tyto látky difundují [34].

Centrální a periferní regulace příjmu potravy je propojena nejen díky přenosu látek krevním řečištěm, ale i neuronálně prostřednictvím mozku kmene (Obr. 1). Do něj přicházejí informace z periferie, které sem vede *nervus vagus* [38]. Ten inervuje gastrointestinální trakt (GIT) a uplatňuje se hlavně při zpracovávání mechanických podnětů, kupříkladu při naplnění žaludku vede do centrální nervové soustavy (CNS) informaci o nasycení. Na periferní regulaci se dále podílí nadledviny, slinivka břišní a tuková tkáň, které jsou samy endokrinně aktivní a produkují regulační látky. Nepřímo se periferní regulace účastní i štítná žláza, gonády a kosterní svalstvo [39]. Gastrointestinální trakt je prvním místem kontaktu přijatých živin s organismem a jeho úkolem je při příjmu potravy informovat CNS o nasycení. To je možné díky mechanickým signálům předávaným přes zmíněný *nervus vagus* a také zásluhou látkové regulace, která se uskutečňuje s využitím gastrointestinálních hormonů, jako jsou například cholecystokinin, bombesin a další. Tyto hormony mají anorexigenní účinek a vznikají po přijetí potravy. Následně působí jednak přímo v GIT, který obsahuje receptory schopné tyto látky rozpoznávat, a poté i v CNS. Výjimkou mezi gastrointestinálními hormony je ghrelin, který naopak působí orexigenně a ve větší míře vzniká bezprostředně před příjmem potravy [39]. Pankreas se jako funkční součást dvou tělních soustav podílí na trávení díky své exokrinní části a také na regulaci díky hormonům vznikajícím v  $\beta$ -buňkách jakožto součásti endokrinního systému. Nejznámějšími regulačními látkami slinivky jsou inzulin, glukagon, somatostatin, amylin a pankreatický polypeptid, které působí jak přímo vazbou na své receptory v CNS, tak nepřímo díky své schopnosti regulovat metabolismus glukózy v krvi i celkovou glykémii [34]. Zatímco GIT, nadledviny a slinivka mají význam hlavně pro krátkodobou regulaci, tuková tkáň je hlavním místem dlouhodobé regulace a je vysoce hormonálně aktivní, protože v ní vznikají mnohé z regulačních peptidů. Množství účinných látek, které v tukové tkáni vzniknou je dáno velikostí a počtem adipocytů [39]. Nejznámějšími hormony produkovanými tukovou tkání jsou leptin, adiponektin a rezistin, ale vznikají zde i mnohé další. Tyto látky působí na CNS i na



metabolickou aktivitu v periferních oblastech [40]. Tuková tkáň se u zdravých jedinců díky své endokrinní aktivitě dokáže sama udržovat v konstantním množství a jedinec si je tak schopen udržovat více méně stále stejnou hmotnost. To bylo vysvětlováno tzv. lipostatickou teorií. Ta pochází už z 50. let minulého století a na jejím počátku byl předpoklad, že tuková tkáň produkuje nějakou látku, která dokáže mozku zprostředkovat informaci o stavu výživy periferních oblastí [41].



**Obr. 1:** Regulace příjmu potravy.

Informace o aktuálním stavu tukových zásob a o momentálním nasycení či hladu jsou z periferie integrovány v hypothalamu. Hypothalamus na tyto podněty odpovídá produkcí anorexigenních či orexigenních peptidů v příslušných jádrech. To zdravému organismu umožňuje udržovat energetickou rovnováhu [i]; PVN – paraventriculární jádro, LHA – laterální hypothalamus, ARC – nucleus arcuatus, CRH – kortikoliberin, TRH – tyroliberin, PrRP – peptid uvolňující prolaktin, NA – noradrenalin, MCH – melanin koncentrující hormon, NPY – neuropeptid Y, AgRP – aguti-related protein, CART – cocaine- and amphetamine-regulated transcript, POMC – proopiomelanokortin, NTS – nucleus tractus solitarius, CCK – cholecystokinin, GLP-1 – glukagonu podobný peptid 1, PYY – peptid YY.

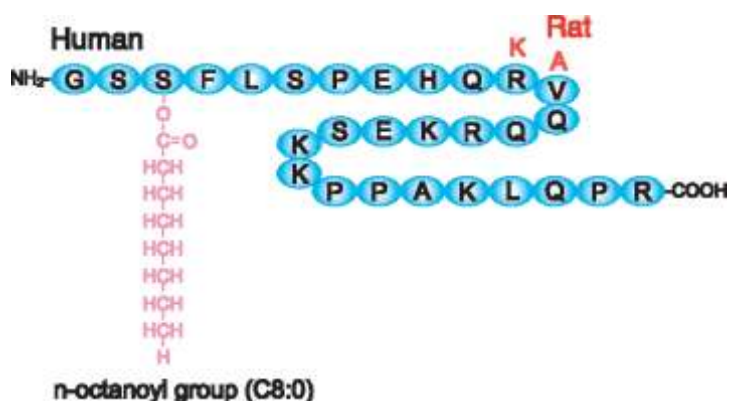
## 2.2. Přirozené peptidy zodpovědné za regulaci příjmu potravy

### 2.2.1. Orexigenní peptidy

Orexigenní peptidy jsou produkovány především v hypothalamu. V této části mozku vzniká mnoho látek, které zvyšují chuť k jídlu a příjem potravy. Výjimku tvoří ghrelin, který je produktem GIT a také orexin, který je produkován nejen centrálně, ale i na periférii [42].

#### 2.2.1.1. Ghrelin

Ghrelin bývá díky svým účinkům někdy označován jako tzv. hormon hladu. Jde o peptid dlouhý 28 aminokyselinových zbytků, který vzniká v gastrointestinálním traktu a stimuluje chuť k jídlu (Obr. 2). Je zapojen do dlouhodobé regulace příjmu potravy a sekretován hlavně v žaludku a tenkém střevě, kde jeho vznik řídí aktuální koncentrace glukózy a norepinefrin [43]. Ghrelin je modifikován v poloze 3 na serinovém zbytku přidáním oktanoylové skupiny působením enzymu ghrelin-O acyl transferázy (GOAT) [44]. Tímto způsobem vzniká forma ghrelu, která je schopná prostupovat hematoencefalickou bariérou a působit přímo v hypothalamu díky zvýšené hydrofobicitě [45]. Při hladovění a bezprostředně před jídlem stoupá nejen koncentrace ghrelu, ale i GOAT, která ghrelin přeměňuje na jeho aktivní formu. Systém ghrelin-GOAT je rovněž zapojen do systému motivací a odměn, kde se acylovaný ghrelin účastní regulací hedonických reakcí na kaloricky bohaté potraviny [46]. Ghrelin je hormonem, který příjem potravy řídí i dlouhodobě – je schopen regulovat glukózovou homeostázu inhibicí sekrece inzulinu a regulací rovnováhy mezi glukoneogenezí a glykolýzou a zvyšovat střevní motilitu [47]. Kromě toho stimuluje buňky pro syntézu NPY a AgRP v ARC a melanin koncentrujícího hormonu (MCH) v laterálním hypothalamu. Naopak snížena je v jeho přítomnosti aktivita anorexigenních POMC/CART neuronů (nepřímé působení přes NPY a AgRP) a paraventriculárního hypothalamu (nízké hladiny anorexigenního kortikoliberinu a tyroliberinu) [44]. Ghrelin se mimo jiné uplatňuje i v reakci organismu na stres [48, 49, 50]. Na základě toho lze vysvětlit některé psychické problémy asociované s poruchami příjmu potravy, jako jsou deprese a další.



**Obr. 2:** Struktura ghrelinu.

*Struktura lidského a potkaního ghrelinu složeného z 28 aminokyselin, kdy je Ser v pozici modifikován přidáním oktanové kyseliny nezbytné pro biologickou aktivitu [ii].*

#### 2.2.1.2. Neuropeptid Y (NPY)

Neuropeptid Y je 36 aminokyselin dlouhý orexigenní hormon CNS a některých periferních nervových zakončení (Obr. 3). Patří do skupiny pankreatických polypeptidů a je označován jako látka s nejsilnějším známým centrálním orexigenním signálem [34]. Primárně k jeho vzniku dochází ve specializovaných neuronech v ARC a dorzomediálním hypothalamu. Syntéza NPY v ARC je asociována s leptinem, což ale neplatí pro vznik NPY v DMH, který je závislý na cholecystokininu [51]. Expres mRNA pro NPY je krátkodobě zvýšena při hladovění a dlouhodobě u *ob/ob* myši s mutací leptinového genu. Neuropeptid Y se váže na své specifické receptory spřažené s G-proteiny a označované symboly Y<sub>1</sub>-Y<sub>6</sub>, přičemž v regulaci příjmu potravy se uplatňují Y<sub>1</sub> a Y<sub>5</sub> (orexigenní působení) a Y<sub>2</sub> a Y<sub>4</sub> (anorexigenní působení) [34]. Y receptory dále zprostředkovávají další účinky NPY, jako jsou regulace srdeční akce, sexuální funkce nebo reakce na stres. U *ob/ob* myši dochází k poklesu plazmatické hladiny testosteronu a horšímu vývoji pohlavních orgánů, pokud je však proveden knockout receptoru Y<sub>4</sub>, dochází k signifikantnímu vzrůstu fertility [52].



### **2.2.1.5. Galanin**

Galanin je produkován v PVN, ARC a suprachiasmatickém jádře a distribuován do CNS i do periferie. Jde o peptid dlouhý 29 aminokyselinových zbytků, pro který jsou v současné době známy tři receptory [56]. GalR1 se nachází zejména v hypothalamu a hippocampu, GalR2 a GalR3 byly nalezeny i v mozkové kůře a amygdale [57]. Chronická expozice vysokým koncentracím galaninu vede ke zvýšení energetického příjmu a tělesné hmotnosti [58]. Galanin se kromě regulace hmotnosti účastní i dalších fyziologických pochodů a interaguje s mnoha metabolickými systémy. Mezi pochody, ve kterých se galanin uplatňuje patří kardiovaskulární regulace [59]. Injekční podání vedlo u myši k hypotenzi a tachykardii [60]. Některé interakce mezi galaninem a kardiovaskulárním systémem jsou velmi komplexní a nedostatečně objasněné. Jedná se například o zmíněnou regulaci krevního tlaku, kde bude nutné roli galaninu detailněji poznat a popsat [56].

### **2.2.1.6. Melanin koncentrující hormon (MCH)**

MCH je 19 aminokyselin dlouhý cyklický neuropeptid. K jeho vzniku dochází v orexigenních CNS v oblasti laterálního hypothalamu. Jeho receptory jsou rovněž spřaženy s G-proteiny. V současné době jsou známy dva – MCHR1 a MCHR2. Jejich antagonisté jsou potenciálně dobrým cílem pro léčbu obezity [56].

## **2.2.2. Anorexigenní peptidy**

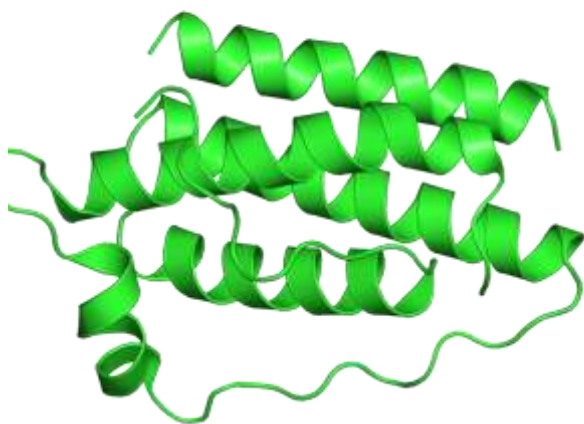
Anorexigenní peptidy jsou látky, které jsou kromě CNS v některých případech produkovány i na periférii. Některé z nich působí na příjem potravy krátkodobě (například cholecystokinin), jiné se účastní dlouhodobé regulace příjmu potravy a u zdravého jedince dokáží udržovat téměř konstantní množství tukové tkáně. Ta některé z nich sama produkuje (například leptin).

### **2.2.2.1. Leptin**

Leptin je pravděpodobně nejznámějším zástupcem přirozených anorexigenních látek. Jde o peptid dlouhý 167 aminokyselinových zbytků produkováný tukovou tkání. Byl objeven roku 1994 metodou pozičního klonování [61]. Leptin je produkt *ob* genu, který je u člověka lokalizován na 7 chromozomu v pozici 7q32.1 [62, 63]. Recessivní mutace tohoto genu vede k rozvoji obezity a inzulinorezistence [33]. Struktura látky je tvořena čtyřmi antiparalelními alfa helixy, které jsou spojené disulfidickými můstky (Obr. 4) [64]. Plazmatická koncentrace leptinu koreluje s množstvím tukové tkáně daného jedince, což bylo experimentálně potvrzeno

už v 90. letech [65]. Je tak schopen dlouhodobé regulace příjmu potravy, protože informuje hypothalamus o aktuálním stavu tukových zásob a je tak jedním z hlavních regulátorů udržujících energetickou homeostázu. Problémem však je, že obézní osoby mohou vykazovat sníženou citlivost k leptinu – tzv. leptinorezistenci. Ta se vyznačuje tím, že jedinec má vyšší plazmatickou koncentraci leptinu, ale dochází k nárůstu množství tělesného tuku, což může být způsobeno jednak chybnou signalizací, ale i poruchou v transportu leptinu přes hematoencefalickou bariéru [33].

Leptinové receptory se nacházejí v CNS i na periférii. Jsou to zástupci cytokinových receptorů I. třídy, které se dále dělí na formy krátké (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd a Ob-Re) a jednu dlouhou (Ob-Rb). Dlouhá forma receptoru se vyskytuje hlavně v rámci CNS v oblasti hypothalamu (konkrétně v ARC, DMN, PVN a VMN). Krátké formy jsou u člověka exprimovány v GIT, srdci či pohlavních orgánech [33]. To souvisí s dalšími fyziologickými účinky leptinu, který se uplatňuje i ve fyziologických pochodech, které nejsou v přímé souvislosti s příjmem potravy. Mezi ně patří například regulace krevního tlaku, hematopoézy či metabolismu kostní tkáně [34].

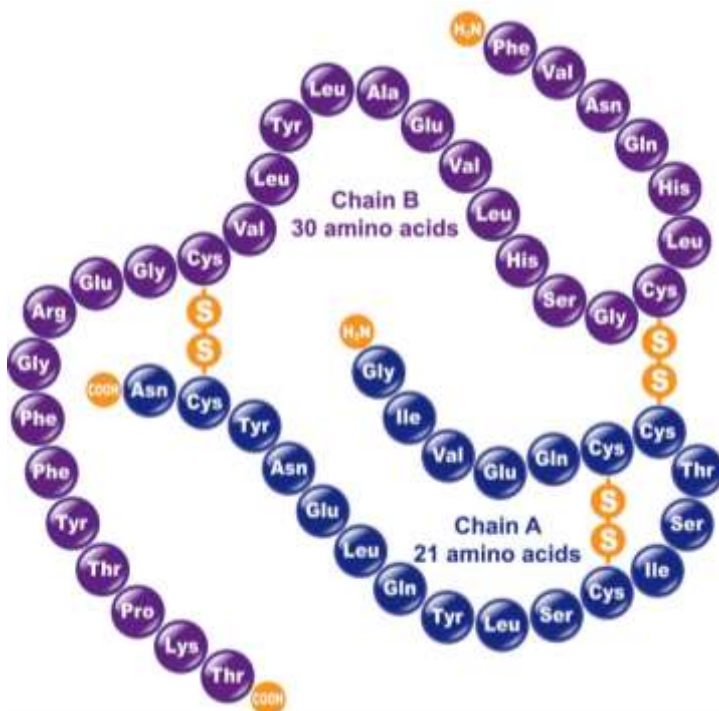


**Obr. 4:** Terciární struktura leptinu [iv].

#### 2.2.2.2. Inzulin

Inzulin je hormon, který vzniká v  $\beta$ -buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu. Na regulaci příjmu potravy působí krátkodobě i dlouhodobě. Je uvolňován pulzně v intervalech 5-15 minut, přičemž množství, které slinivka dodá do krevního oběhu, částečně závisí na množství přijaté potravy. Polovina z této dávky je uvolňována trvale a je označována jako tzv. bazální inzulinová sekrece. Zbytek je na přijaté potravě závislý – jedná se o tzv. prandiální sekreci, jejímž účelem je regulace postprandiální glykémie [66]. Inzulin je kódován genem, který se nachází na

chromozomu 11 v poloze 15.5 [67]. Produktem exprese tohoto genu je 108 aminokyselin dlouhý preproinzulin, který je nejprve proteinázou přeměněn na proinzulin, ze kterého je oproti preproinzulinu odštěpen 24 aminokyselin dlouhý signální peptid. Další úpravou je proteolýza, díky které už vzniká biologicky aktivní hormon a tzv. C-peptid. Vlastní inzulin je dlouhý 51 aminokyselin a skládá se ze dvou řetězců (A, B), které jsou spojeny dvěma disulfidovými můstky (Obr. 5) [68]. Receptory pro inzulin (IR) patří do skupiny receptorů spřažených s tyrozin kinázou a jsou tvořeny dvěma alfa a dvěma beta podjednotkami. Vyskytují se v mnoha tkáních na periférii, jako jsou játra, tuková tkáň nebo kosterní svalovina, k jejich expresi však dochází i v mozku, přičemž nejvíce jich v rámci CNS nalezneme v hippocampu, čichovém laloku, kortexu, hypothalamu a mozečku [69]. Na periférii obecně platí, že čím více receptorů pro inzulin daná tkáň obsahuje, tím je k němu citlivější – inzulin skrze fosforylační kaskády usnadňuje vstup glukózy do buněk a snižuje tak množství glukózy v krevním oběhu. V první fázi působení inzulinu se zvyšuje počet transportérů glukózy a následně je v rámci druhé fáze stimulována proteosyntéza a tvorba glykogenu v játrech. V poslední třetí fázi pak inzulin stimuluje ukládání tuku [1]. Účinky inzulinu na CNS byly dlouho přehlíženy, později však některé studie ukázaly, že inzulin na příjem potravy působí nejen nepřímo skrze ovlivňování hladiny glukózy či následně množství tuku, ale i přímo vlastním působením na hypothalamus. Injekce inzulinu do hypothalamu způsobila snížení množství přijaté potravy, což je efekt, který je opačný vzhledem k jeho působení na periférii. Naopak snižování hladiny inzulinu v CNS mělo za následek hyperfáгии a obezitu, která byla provázána zvýšením hladiny AgRP a NPY [70]. Nedávno provedené studie naznačují, že asociace inzulinu s orexigenními neurony je jedním z klíčových míst regulace příjmu potravy [71].



Obr. 5: Lidský inzulin [v].

### 2.2.2.3. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

GLP-1 (Obr. 6) je hormon primárně produkovaný L-buňkami střeva, v menší míře pak i pankreatem a hypothalamem. Jedná se o peptid, který vzniká z transkripčního produktu proglukagonového genu a existuje ve dvou biologicky aktivních formách, GLP-1(7-37) a GLP-1(7-36)amid [56]. GLP-1 se uvolňuje po nasycení a je zodpovědný za syntézu přibližně 60 % inzulinu, jehož vyplavením organismus reaguje na příjem energie [72]. GLP-1 má celou řadu funkcí. V rámci periferních tkání se jedná například o zmíněnou účast v procesu syntézy inzulinu, dále o snižování motility GIT a inhibici vyprazdňování žaludku. Mimo GIT GLP-1 rovněž přímo ovlivňuje inzulinovou senzitivitu ve svalu [34] a zajímavý je rovněž jeho vliv na kardiovaskulární systém [72]. V CNS peptid působí anorexigenně a snižuje množství přijaté potravy. Předpokládá se, že tento efekt je zprostředkován interakcí GLP-1 s NPY [73]. Receptory pro GLP-1 se označují jako GLP-1R a nacházejí se v CNS i na periférii. Jsou spřažené s G-proteiny a jejich agonisté jsou slibným cílem pro současnou i budoucí farmakoterapii obezity [56, 74].



His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-  
Glu-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OH

**Obr. 6:** Struktura GLP-1 [vi].

#### 2.2.2.4. Cholecystokinin (CCK)

Cholecystokinin je hormonem vznikajícím v I buňkách tenkého střeva, močovém měchýři a průduškách a v rámci CNS pak v hypothalamu [75]. Nachází se v několika bioaktivních formách odvozených od jediného genu, který může být posttranslačně proteolyticky štěpen na více možných produktů, přičemž nejfrekventovanější formou je oktapeptid CCK-8 [56]. Cholecystokinin vzniká bezprostředně po jídle a váže se na své receptory, které se dělí na dva podtypy a liší se svou lokalizací i charakterem dějů, které modulují [34, 56]. Receptory typu CCK-1 (dříve CCK-A) jsou lokalizovány především v trávicím traktu, zadním mozku a hypothalamu a účastní se hlavně regulace příjmu potravy, jejich funkcí je stimulace tvorby pankreatické šťávy a kontrakcí žlučníku a inhibice vyprazdňování žaludku. Receptory CCK-2 (dříve CCK-B) byly nalezeny v kortexu a účastní se modulací úzkostných stavů, sedace a analgésie [34].

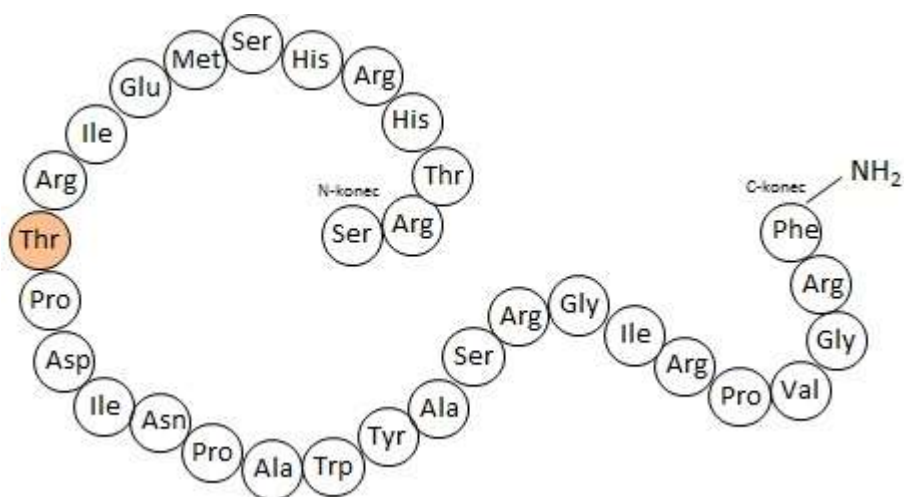
#### 2.2.2.5. Melanokortinový systém

Melanokortinový systém je složen z peptidů odvozených od produktu exprese propriomelanokortinového genu, jejich receptorů, dvou endogenních antagonistů a dvou pomocných bílkovin [76]. Melanokortiny jsou látky vznikající v POMC neuronech hypothalamu. Nejznámějším zástupcem melanokortinů je  $\alpha$ -melanocyty-stimulující hormon ( $\alpha$ -MSH). Ten je tvořen 13 aminokyselinami a vzniká z prekurzorového propriomelanokortinu (POMC). Doposud bylo identifikováno pět receptorů pro melanokortiny, které se označují jako MC1R-MC5R a jsou součástí rodiny receptorů spřažených s G-proteiny. Jejich exprese je závislá na konkrétní tkáni – v CNS jsou distribuovány zejména receptory MC3R a MC4R [56]. Zejména MCR4 se uplatňuje v centrální regulaci příjmu potravy, navázání agonisty ( $\alpha$ -MSH) má anorexigenní efekt [77]. Antagonisty MCR jsou aguti a AgRP. Interakce melanokortinového systému s produkty neuronů POMC/NPY je klíčová pro regulaci energetické homeostázy [76]. Melanokortiny se uplatňují i v dalších fyziologických pochodech, periferně zvyšují krevní tlak a srdeční frekvenci [56]. MC1R je exprimován převážně

v melanocytech a je zapojen do procesu pigmentace, MC2R je zodpovědný za správnou funkci osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny. MC5R je exprimován ve žlázách s vnější sekrecí, ve kterých je zapojen do regulace vzniku jejich produktů [76].

#### 2.2.2.6. Prolactin-releasing peptide (PrRP)

Peptid uvolňující prolaktin (PrRP) se v lidském těle nachází ve dvou biologicky aktivních formách – PrRP31 a PrRP20 s identickou C-koncovou doménou (Obr. 7), která je u obou molekul zodpovědná za jejich biologickou aktivitu. V rámci CNS je PrRP ligandem receptorů GPR10, které jsou lokalizovány v hypothalamu [56]. PrRP byl nejprve považován za regulátor sekrece prolaktinu, později však byly objeveny jeho další funkce. PrRP má v rámci CNS anorexigenní efekt a ovlivňuje výdej energie [78], kromě toho se účastní udržování kardiovaskulární homeostázy [56]. PrRP je potenciálně využitelný jako antiobezitikum, problémem však je, že díky svému charakteru po periferním podání poměrně rychle klesá jeho plazmatická koncentrace a peptid neprochází hematoencefalickou bariérou. Proto se naše skupina zaměřila na jeho modifikace mastnými kyselinami, což by umožnilo jeho přechod skrz tuto bariéru [79, 80]. Kromě toho je výhledově možné ho využít pro terapii kardiovaskulárních onemocnění, k tomu však bude nutné detailnější objasnění role tohoto peptidu v procesech regulace krevního tlaku a srdeční akce.

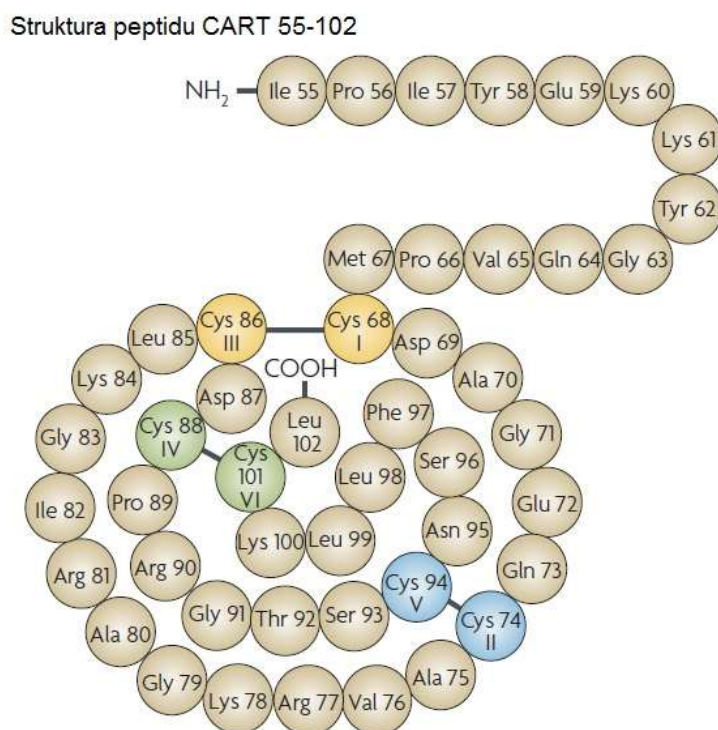


**Obr. 7:** Struktura lidského PrRP31 a PrRP20.

*Struktura krátké a dlouhé formy lidského PrRP. Zvýrazněným threoninem (Thr) se označuje místo, kde začíná krátká forma PrRP20.*

### 2.2.2.7. Peptidy CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript)

Peptidy CART jsou endogenní peptidy nalezené v jádrech hypothalamu, ale i v prodloužené míše. Jsou kódovány genem, který je u člověka lokalizován v poloze 5q13-q14 [81]. Produkt transkripce genu podléhá splicingu, jehož výsledkem je u člověka propeptid proCART 1-89 nebo proCART 1-102. Sekvence CART je silně evolučně konzervována [82]. Z propeptidů vznikají dalšími úpravami bioaktivní formy CART(55-102) (Obr. 8) a CART(62-102) [83]. Peptidy CART mají silný anorexigenní efekt [84]. Kromě regulace příjmu potravy se uplatňují při regulacích dalších endokrinních dějů, stresu či v modulaci činnosti sympatických nervů [82]. Navzdory zvýšenému zájmu o CART peptidy jako potencionální prostředky pro léčbu obezity nebyl doposud nalezen receptor, přes který by v organismu působily [56].



**Obr. 8:** Struktura peptidu CART 55-102

*Přirozený biologicky aktivní peptid CART 55-102 obsahuje tři disulfidové můstky mezi cysteiny v pozicích 68-86 (I-III), 74-94 (II-V) a 88-101 (IV-VI) [vii].*

### 2.3. Analoga přirozených peptidů

Analoga peptidů regulujících příjem potravy jsou potenciálně slibnými terapeutiky pro léčbu obezity či kachexie. Z hlediska přímého podávání těchto neuropeptidů či jejich strukturních modifikací se zkoumá například PrRP, pro který jsou syntetizována analoga modifikovaná mastnými kyselinami, která jsou pak dále testována. Jednou z používaných modifikací je acylace kyselinou palmitovou [80]. Slibným cílem jsou také receptory dalších anorexigenních i orexigenních peptidů. Momentálně se nejvíce cílí na vazebná místa pro GLP-1, MCH, NPY nebo na receptor MC4R. Mezi agonisty GLP-1R patří například liraglutid či semaglutid [85]. Tyto látky jsou momentálně už využívány, liraglutid je součástí přípravku Saxenda, který už byl v Evropě schválen přímo k léčbě obezity [21]. K léčbě kachexie by mohla být použita modifikovaná analoga ghrelinu, která by vykazovala vyšší stabilitu než samotný ghrelin. V analogích se využívá změny aminokyselinové sekvence, ale i záměny oktanové kyseliny v poloze Ser3 nenasycenou kyselinou či kyselinou delší, které molekulu stabilizují. V současné době byly už některé z těchto látek syntetizovány a následně charakterizovány [86].

### **3. Perspektivy léčby chorob spojených s poruchami příjmu potravy**

Navzdory zvýšenému zájmu o vývoj léčiv v oblasti léčby poruch příjmu potravy stále stoupá počet osob, jejichž hmotnost se nachází mimo normu. Mnoho z nich už je pak odchýleno výrazně, což s sebou přináší mimo jiné i zvýšená zdravotní rizika. Zdravotní komplikace přidružené k obezitě i kachexii výrazně zatěžují zdravotnický systém z časového i finančního hlediska, a proto je více než vhodné snažit se tento problém řešit.

Farmakoterapie má jako doplněk ke zdravému stravování a pohybové aktivitě slibnou budoucnost. Jednou z aktuálně velmi zkoumaných možností je podávání selektivních antagonistů  $Y_5$  receptorů pro NPY nebo látek vázajících se na receptory pro melanin koncentrující hormon (MCHR1 i MCHR2). Rovněž se cílí na možné využití agonistů vazebných míst pro anorexigenní působky a vývoj dalších látek typu liraglutidu (agonismus receptoru pro GLP-1). V současné době je důležité snažit se co nejvíce objasnit mechanismy působení jednotlivých peptidů, což nám může velmi pomoci v hledání účinnějších látek, ale i při minimalizaci vedlejších účinků. Ty měly v minulosti za následek skepsi k jakékoliv farmakoterapii poruch příjmu potravy, která ve vysoké míře přetrvává dodnes.

Farmakologická léčba může kromě úpravy hmotnosti zmírnit i další problémy, které obezitu provází. Jedná se například o hypertenzi, diabetes či nejrůznější onemocnění trávicího traktu. Pro vývoj bezpečné a komplexní léčby obezity a jejích komorbidit je zapotřebí dostatečně porozumět dějům, které při těchto patologiích probíhají, a dát je do souvislostí s látkami ovlivňujícími příjem potravy.

V neposlední řadě je žádoucí důsledná prevence a propagace zdravého stravování a pohybu ještě před vznikem onemocnění.

## 4. Seznam literatury

- [1] Trojan, S. *Lékařská fyziologie*. Vyd. 4., přeprac. a dopl. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0512-5.
- [2] <http://www.epidemieobezity.upol.cz/index.php/verejnost/18-metody-urcovani-optimalni-telesne-hmotnosti> [cit. 3.3.2018]
- [3] Lukáš, K., Žák, A. *Chorobné znaky a příznaky 2: 35 vybraných znaků, příznaků a některých důležitých laboratorních ukazatelů v 32 kapitolách s prologem a epilogem*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3728-7.
- [4] Hlubík, P., Obezita – nemoc, rizikový faktor, *Interní medicína pro praxi*, 8, s. 396-398, 2002.
- [5] Chadim, V., Význam redukce nadváhy u obézních diabetiků 2.typu, *Sestra*, 1, 2012.
- [6] Lisá, L. a kol. *Obezita v dětském věku*. Praha: Avicenum, 1990. ISBN 08-032-90.
- [7] <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/> [cit. 3.3.2018]
- [8] Hainer, V. a kol., Úloha genetických faktorů v etiopatogenezi obezity, *Postgraduální medicína*, 5, 2002.
- [9] Ulmannová, T. a kol., Vliv obezity matky na těhotenství a další vývoj dítěte, *Aktuální gynekologie a porodnictví*, 6, s. 33-37, 2014.
- [10] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> [cit. 2.4.2018]
- [11] Krotkiewski, M. et al., Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution., *J Clin Invest*, 72 (3), s. 1150-1162, 1983.
- [12] Kotler, D. P., Cachexia, *Ann Intern Med.*, 133(8), s. 622-634, 2000.
- [13] Tisdale, M. J., Cachexia in cancer patients, *Nature Reviews Cancer*, 2, s. 862–871, 2002.
- [14] Tomiška, M., Syndrom nádorové anorexie a kachexie, *Onkologie*, 2(3), s. 174-178, 2008.
- [15] Krch, F., Poruchy příjmu potravy, *Med. Pro Praxi*, 4(10), s. 420-422, 2007.
- [16] Braunerová, R., Halner, V., Obezita – diagnostika a léčba v praxi, *Med. Pro Praxi*, 7(1), s. 19-22, 2010.
- [17] Brychta, T., Brychtová, S., Orlistat v terapii obezity, *Med. Pro Praxi*, 7(3), s. 145-148, 2010.
- [18] <https://www.pharmacodia.com/yaodu/html/v1/chemicals/ebf12cb74e96e67e63783d93c534ef27.html> [cit. 9.4.2018]
- [19] <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0097375&tab=texts> [cit. 9.4.2018]
- [20] [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003687/WC500185580.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003687/WC500185580.pdf) [cit. 9.4.2018]
- [21] Narayanaswami, V., Dvoskin, L. P., Obesity: Current and potencial pharmacotherapeutics and targets, *Pharmacology and Therapeutics*, 170, s. 116-147, 2017.
- [22] [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002350/human\\_med\\_001607.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002350/human_med_001607.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [cit. 9.4.2018]
- [23] <http://www.sukl.cz/otazky-a-odpovedi-k-pozastaveni-registrace-leciv> [cit. 9.4.2018]
- [24] <http://www.sukl.cz/evropska-komise-vydala-rozhodnuti-o-pozastaveni-registrace> [cit. 9.4.2018]
- [25] [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000666/human\\_med\\_000623.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000666/human_med_000623.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [cit. 9.4.2018]
- [26] <https://www.drugs.com/history/zimulti.html> [cit. 9.4.2018]
- [27] Operační léčba obezity, *Medical Tribune*, 33, 2009.
- [28] <https://www.nemlib.cz/tubulizace-zaludku/> [cit. 16.4.2018]
- [29] <http://www.vstj.cz/obezicentrum/?pg=chirurgicka-lecba> [cit. 16.4.2018]

- [30] Morino, M. et al., Mortality after bariatric surgery: analysis of 13,871 morbidly obese patients from a national registry, *Ann Surg*, 246(6), s. 1002-1007, 2007.
- [31] Abdelaal, M. et al., Morbidity and mortality associated with obesity, *Ann Transl Med.*, 5(7), s. 161, 2017.
- [32] Brunerová, L., Anděl, M., Regulace příjmu potravy – I. část, *Vnitř Lék*, 59(9), s. 808-817, 2013.
- [33] Haluzík, M. *Poruchy výživy a leptin*. Praha: Grada, 2002. ISBN 80-7169-972-1.
- [34] Papežová, H. *Spektrum poruch příjmu potravy: interdisciplinární přístup*. Praha: Grada, 2010. ISBN 978-80-247-2425-6.
- [35] <http://www.nan.upol.cz/neuro/cd515.html> [cit. 18.4.2018]
- [36] Mysliveček, J. *Základy neurověd. 2., rozš. a přeprac. vyd.* Praha: Triton, 2009. ISBN 978-80-7387-088-1.
- [37] <http://www.nan.upol.cz/neuro/cd508.html> [cit. 18.4.2018]
- [38] Browning, K. N. et al., The vagus nerve in appetite regulation, mood, and intestinal inflammation, *Gastroenterology*, 152(4), s. 730-744, 2017.
- [39] Bronský, J., Průša, R., Biochemické markery v regulaci nutričního stavu, *Klin. Bioch. Metab.*, 16(37), s. 6-13, 2008.
- [40] Choe, S. S. et al., Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders, *Front Endocrinol*, 30(7), 2017.
- [41] Castracane, D. V., Henson, M. C. *Leptin*, 1st eddition. New York: Springer Science+Business Media, LLC, 2006. ISBN 978-0-387-31416-7.
- [42] Kastin, A. et al. *Handbook of biologically active peptides*, 2nd eddition. Academic Press, 2013. ISBN: 978-0-12-385095-9.
- [43] Ibrahim Abdalla, M. M., Ghrelin – physiological functions and regulation, *Eur Endocrinology*, 11(2), 2015.
- [44] Nakazato, M. et al., A role of ghrelin in central regulation of feeding, *Nature*, 402, s. 194-198, 1999.
- [45] Kojima, M, et al., Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metab.*, 12, s. 118-121, 2001.
- [46] David, J. F. et al., GOAT induced ghrelin acylation regulates hedonic feeding, *Horm Behav.*, 62(5), s. 598-604, 2012.
- [47] Pradhan, G. et al., Ghrelin: much more than a hunger hormone, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 16(6), s. 619-624, 2013.
- [48] Asakawa, A. et al., A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice, *Neuroendocrinology*, 74, s. 143-147, 2001.
- [49] Lutter, M. et al., The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress, *Nature Neuroscience*, 11(7), s. 752-753, 2008.
- [50] Bali, A., Jaggi, A. S., An integrative review on role and mechanisms of ghrelin in stress, anxiety and depression, *Current Drug Targets*, 17(5), s. 495-507, 2016.
- [51] Sheng, B. et al., Dorsomedial hypothalamic NPY and energy balance control, *Neuropeptides*, 46(6), s. 309-314, 2012.
- [52] Sainsbury, S. et al., Y4 receptor knockout rescues fertility in ob/ob mice, *Genes Dev.*, 16(9), s. 1077-1088, 2002.
- [53] Bures, E. J. et al., Determination of disulfide structure in agouti-related protein (AGRP) by stepwise reduction and alkylation, *Biochemistry*, 37(35), s. 12172-12177, 1998.
- [54] Boss, C., Roch, C., Recent trends in orexin research-2010 to 2015, *Bioorg Med Chem Lett*, 25(15), s. 2875-2887, 2015.
- [55] Perez-Leighton, C. E. et al., Orexin modulation of adipose tissue, *Biochim Biophys Acta*, 1842(3), s. 440-445, 2014.

- [56] Mikulášková, B., et al., The role of food intake regulating peptides in cardiovascular regulation, *Molecular and cellular endocrinology*, 436, s. 78-92, 2016.
- [57] Waters, S. M., Kraus, J. E., Distribution of galanin-1, -2, and -3 receptor messenger RNAs in central and peripheral rat tissues, *Neuroscience*, 95, s. 265-271, 2000.
- [58] Fang, P. H. et al., Central nervous system regulation of food intake and energy expenditure: role of galanin-mediated feeding behavior, *Neurosci. Bull.*, 27, s. 407-412, 2011.
- [59] Shanks, J., Herring, N., Peripheral cardiac sympathetic hyperactivity in cardiovascular disease: role of neuropeptides, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 305(12), s. 1411-1420, 2013.
- [60] Díaz-Cabiale, Z. et al., Role of galanin and galanin(1-15) on central cardiovascular control, *Neuropeptides*, 39, s. 185-190, 2005.
- [61] Zhang, Y. et al, Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue, *Nature*, 372(6505), s. 425-432, 1994.
- [62] Geffroy, S. et al., Localization of the human OB gene (OBS) to chromosome 7q32 by fluorescence in situ hybridization, *Genomics*, 28(3), s. 603-604, 1995.
- [63] <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/LEP#location> [cit. 25.4.2018]
- [64] Sucharda, P., Leptin – hormon tukových buněk, *Vesmír*, 76, 133-134, 1997.
- [65] Maffei, M. et al., Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects, *Nat Med.*, 1(11), 1155-1161, 1995.
- [66] Piřhová, P. et al., Inzulín a novinky v léčbě inzulínem, *Interní Medicína*, 1, s. 9-13, 2006.
- [67] <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/INS#location> [cit. 25.4.2018]
- [68] Huml, K., Barth, T., Struktura inzulínu, *Chemické listy*, 92, s. 294-301, 1998.
- [69] Plum, L. et al., The role of insulin receptor signaling in the brain, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 16(2), s. 59-65, 2005.
- [70] Coli, A. P. et al., The hormonal control of food intake, *Cell*, 129(2), s. 251-262, 2007.
- [71] Loh, K. et al., Insulin controls food intake and energy balance via NPY neurons, *Mol Metab.*, 6(6), s. 574-584, 2017.
- [72] Gardiner, S. M. et al., Possible involvement of GLP-1(9-36) in the regional haemodynamic effects of GLP-1(7-36) in conscious rat, *Br. J. Pharmacol.*, 161, s. 92-102, 2010.
- [73] Naveed, A. K. et al., Interaction of GLP-1 with NPY, VIP and Galanin, *International Journal of Biology*, 2(2), s. 232-237, 2010.
- [74] Moran, B. M. et al., Development of novel ligands for peptide GPCRs, *Current Opinion in Pharmacology*, 31, s. 57-62, 2016.
- [75] <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000187094-CCK/tissue> [cit. 28.4.2018]
- [76] Gantz, I., Fong, T. M., The melanocortin system, *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 284(3), s. 468-474, 2003.
- [77] Fan, W. et al., Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome, *Nature*, 385, s. 165-168, 1997.
- [78] Takayanagi, Y. et al., Endogenous prolactin-releasing peptide regulates food intake in rodents, *J. Clin. Invest*, 118, s. 4014-4024, 2008.
- [79] Holubová, M., et al., Prolactin-releasing peptide improved leptin hypothalamic signaling in obese mice, *Journal of Molecular Endocrinology*, 60(2), s. 85-94, 2018.
- [80] Pražienková, V. et al., Impact of novel palmitoylated prolactin-releasing peptide analogs on metabolic changes in mice with diet-induced obesity, *PLoS One*, 12(8), 2017.
- [81] Dominguez G., The CART gene: structure and regulation, *Peptides*, 27, s. 1913-1918, 2006.
- [82] Rogge, G. et al., CART peptides: regulators of body weight, reward and other functions, *Nat Rev Neurosci*, 9(10), s. 747-758, 2008.
- [83] Maixnerová, J. et al., Structure-activity relationship of CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) peptide fragments, *Peptides*, 28, s. 1945-1953, 2007.



- [84] Maletínská, L. a kol., Synergistic effect of CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) peptide and cholecystinin on food intake regulation in lean mice, *BMC Neuroscience*, 9, 101, 2008.
- [85] Zemenová, A. a kol., Lipopeptides as therapeutics: applications and *in vivo* quantitative analysis, *Bioanalysis*, 9(2), s. 215-230, 2017.
- [86] Maletínská, L. a kol., Characterization of new stable ghrelin analogs with prolonged orexigenic potency, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 340(3), s. 781-785, 2011.

## Zdroje obrázků

- [i] Mikulášková, B., et al., The role of food intake regulating peptides in cardiovascular regulation, *Molecular and cellular endocrinology*, 436, s. 78-92, 2016.
- [ii] Kojima, M., Kangawa, K., Ghrelin: Structure and function, *Physiological Reviews*, 85(2), s. 495-522, 2005.
- [iii] Du, P. et al., Modeling the G-protein-coupled neuropeptide Y Y1 receptor agonist and antagonist binding sites, *Protein Engineering, Design and Selection*, 10(2), s. 109-117, 1997.
- [iv] <http://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/1ax8> [cit. 2.5.2018]
- [v] <http://biology-pictures.blogspot.cz/2013/06/human-insulin-sequence.html> [cit. 2.5.2018]
- [vi] Lotfy, M. et al., Medicinal chemistry and Applications of incretins and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus, *The Open Medicinal Chemistry Journal*, 5(2), s. 82-92, 2011.
- [vii] Rogge, G. et al., CART peptides: regulators of body weight, reward and other functions, *Nat Rev Neurosci.*, 9(10), s. 747-758, 2008.