

ABSTRAKT

Obezita je celosvětový zdravotní problém, ale účinná léčba je nedostatečná. Anorexigenní neuropeptidy, jako je peptid uvolňující prolaktin (PrRP), mají potenciál pro léčbu obezity a s ní spojených komplikací. Ve své přirozené formě mají tyto látky určité nevýhody, například: špatnou biologickou dostupnost, nízkou stabilitu a neschopnost procházet hematoencefalickou bariérou po periferním podání. V naší laboratoři byly navrženy lipidizované analogy PrRP. Lipidizace činí tento peptid stabilnějším a schopným působit centrálně po periferním podání.

Cílem této disertační práce bylo prozkoumat dlouhodobý antiobezitní účinek PrRP palmitoylovaného na pozici 11 (palm¹¹-PrRP31) a objasnit tak mechanismy účinku tohoto peptidu. Ke studiu obezity a metabolických parametrů souvisejících s obezitou byly použity tři modely: Wistar Kyoto (WKY) potkani s obezitou navozenou vysokotukovou dietou (DIO) s intaktním leptinem a leptinovým receptorem, a experimentální modely s narušenou funkcí leptinu: *ob/ob* myši s deficitem leptinu a *fa/fa* potkani s narušenou signalizací leptinu.

Příjem vysokotukové diety zvýšil u WKY potkanů tělesnou hmotnost. Tito potkani vykazovali silnou glukózovou intoleranci a zvýšenou mRNA expresi enzymů regulujících *de novo* lipogenezi. Léčba palm¹¹-PrRP31 vedla k signifikantnímu snížení kumulativního příjmu potravy, tělesné hmotnosti a plazmatické hladiny leptinu, snížení glukózové intolerance a exprese lipogenetických enzymů. U *ob/ob* myši s deficitem leptinu kombinace palm¹¹-PrRP31 a leptinu v chronickém podání vykazovala synergistický účinek. V mladším věku kombinovaná léčba snížila glykémii a hmotnost jater, ve starším věku vedla ke snížení tělesné hmotnosti a hladiny cholesterolu a zvýšení tělesné teploty. Naopak léčba palm¹¹-PrRP31 nesnížila tělesnou hmotnost ani z ní vyplývající poruchy u potkanů *fa/fa* s poruchou signalizace leptinu.

Palm¹¹-PrRP31 prokázal antiobezitní a antidiabetické účinky u potkanů s obezitou indukovanou vysokotukovou dietou, kteří měli intaktní leptin a leptinový receptor. V modelech s porušenou leptinovou signalizací jsme zjistili, že pro anorexigenní účinky palm¹¹-PrRP31 je nezbytná funkční leptinová signalizace. Palmitoylované analogy PrRP jsou tedy atraktivními kandidáty pro léčbu obezity indukované vysokoenergetickou dietou a z ní vyplývajících poruch.