

ABSTRAKT

Zvyšující se počet osob s nadváhou a obezitou se v naší společnosti stal závažným zdravotním problémem. Obezita je často způsobena nadměrnou hyperfagií, a proto je důležité komplexně rozumět regulaci příjmu potravy, abychom mohli toto chronické onemocnění úspěšně léčit. Ghrelin, periferní peptidový hormon zodpovědný za zvýšení příjmu potravy, přímo ovlivňuje hypotalamus prostřednictvím GHSR (zkratka anglického názvu growth hormone secretagogue receptor). Nedávno bylo zjištěno, že LEAP2 (zkratka anglického názvu liver expressed antimicrobial peptide 2) přirozeně inhibuje konstitutivní aktivitu GHSR jako inverzní agonista. Proto je LEAP2 potenciálně využitelný kandidát pro vývoj antiobezitního léčiva.

Tato disertační práce zkoumá interakci mezi ghrelinem a LEAP2 v kontextu regulace příjmu potravy a obezity. Nejprve se zaměřuje na modifikovaný zkrácený N-terminální peptid LEAP2(1-14) a jeho lipidizované analogy a zkoumá jejich afinitu ke GHSR a jeho aktivaci *in vitro* a *in vivo*. Výsledky ukazují, že palmitovaný LEAP2(1-14) (palm-LEAP2(1-14)) v porovnání s ostatními analogy vykazuje nejvýraznější afinitu ke GHSR, působí jako inverzní agonista GHSR, snižuje příjem potravy, inhibuje uvolňování růstového hormonu navozeného ghrelinem a vykazuje zvýšenou stabilitu v potkaní plasmě. Tato zjištění naznačují, že palm-LEAP2(1-14) by mohl být slibným lékem proti obezitě.

Studie dále zkoumá vliv potravy s vysokým obsahem tuků na obezitu a rozvoj rezistence vůči ghrelinu a LEAP2 u myší. Výsledky ukazují, že podávání vysokotukové diety snižuje aktivní a celkový ghrelin v plasmě, zvyšuje *LEAP2* mRNA v játrech a vede ke glukózové intoleranci. Přejít na standardní dietu normalizuje expresi mRNA *LEAP2* v játrech a hladinu aktivního ghrelinu, nikoli však celkového ghrelinu v plasmě. Studie dále prokazuje rezistenci vůči palm-LEAP2(1-14) vyvolanou vysokotukovou dietou a také rezistenci vůči stabilnímu GHSR agonistovi [Dpr^3]Ghrelinu která je reverzibilní po přechodu na standardní dietu.

Nakonec byl hodnocen potenciál palm-LEAP2(1-14) potlačit vliv vysokotukové diety na nárůst tělesné hmotnosti a normalizovat morfometrické a metabolické parametry spojené s obezitou. Palm-LEAP2(1-14) mírně snížil přírůstek tělesné hmotnosti vyvolaný podáváním vysokotukové diety a snížil hladinu leptinu v plasmě. Celkově však palm-LEAP2(1-14) nebyl schopen potlačit účinek vysokotukové diety pravděpodobně v důsledku rezistence k palm-LEAP2(1-14).

Tato zjištění přispívají k lepšímu pochopení patofyziologie obezity a naznačují nutnost dalšího zkoumání alternativních strategií ke zlepšení účinnosti léčby obezity zaměřené na dráhy ghrelinu a LEAP2.