

ABSTRAKT

Dizertační práce se zabývá vlivem agonistů a antagonistů ghrelinového receptoru (GHS-R1a) na regulaci příjmu potravy. Ghrelin je doposud jediný známý periferní orexigenní hormon a jediný acylovaný hormon. Agonisté GHS-R1a by mohli být využiti k léčbě kachexie, antagonisté GHS-R1a by mohli sloužit k léčbě obezity.

V první části dizertační práce byli charakterizováni nově navržené peptidové agonisté GHS-R1a. Agonisté byli stabilizováni náhradou Ser³ s esterově vázaným oktanoylem za kyselinu diaminopropionovou, k níž je mastná kyselina vázána stabilní amidovou vazbou, a dále začleněním dalších nekódových aminokyselin. Analogy ghrelinu byly modifikovány záměnou oktanoylu za jiné mastné kyseliny, začleněním druhé mastné kyseliny či zkrácením peptidového řetězce. Většina agonistů GHS-R1a se s vysokou afinitou ($K_i = 10^{-9}$ - 10^{-10} nM) vázala k receptoru GHS-R1a, aktivovala signalizační dráhy ghrelinu a po podkožním (SC) podání myším signifikantně a dlouhodobě zvyšovala příjem potravy.

Ve druhé části dizertační práce byly testovány akutní a dlouhodobé účinky pseudopeptidového agonisty GHS-R1a JMV1843. Jednorázové SC podání JMV1843 sytým myším C57BL/6 vedlo k dávkově závislému zvýšení příjmu potravy ($ED_{50} = 1.94$ mg/kg). Při inkubaci v krevním séru *in vitro* byl JMV1843 stabilní po dobu 24 hod. 10-denní SC podávání JMV1843 štíhlým myším vedlo ke zvýšení příjmu potravy, tělesné hmotnosti a exprese orexigenních neuropeptidů v mediobazálním hypothalamu a snížení exprese termogenního uncoupling proteinu 1 v hnědé tukové tkáni.

Ve třetí části práce byly testovány akutní a dlouhodobé účinky nepeptidových antagonistů GHS-R1a JMV3002 a JMV4208, sloučenin na bázi 1,2,4-triazolu. Jejich jednorázové SC podání hladovým štíhlým myším vedlo k dávkově závislému snížení příjmu potravy ($ED_{50} = 2.05$ a 5.25 mg/kg). Obě sloučeniny byly stabilní v myší krvi *in vivo*. 14-denní podávání myším s obezitou indukovanou vysokotukovou dietou (DIO) vedlo ke snížení příjmu potravy, tělesné hmotnosti (až o 15 %), hmotnosti tukové tkáně a exprese lipogenetických enzymů.

Klíčová slova:

Ghrelin, agonista GHS-R1a, antagonist GHS-R1a, příjem potravy, myši, kachexie, obezita