

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie
Studijní obor: Biologie



Veronika Vrabcová

Fibroblastový růstový faktor 21 a jeho funkce

Fibroblast growth factor 21 and its function

Bakalářská práce

Vedoucí práce: doc. RNDr. Jitka Žurmanová, Ph.D.

Praha 2020

Poděkování

Mé poděkování patří doc. RNDr. Jitce Žurmanové, Ph.D. za odborné vedení, trpělivost a ochotu, kterou mi v průběhu zpracování BP věnovala. Ráda bych poděkovala také své rodině za podporu během psaní této práce i během celého studia.

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, 02.06.2020

Veronika Vrabcová

Abstrakt

Fibroblastový růstový faktor 21 (FGF21) je hormon produkovaný převážně v játrech, který je esenciální pro mnohé biologické procesy lidského těla. Stejně jako další členové FGF rodiny, může tento hormon dramaticky ovlivnit vývoj jedince. V posledních letech se mu dostává stále větší pozornosti, hlavně pro jeho potenciální využití v klinické praxi, např. tento hormon by mohl sloužit jako biomarker poruch mitochondriálního dýchacího řetězce, zvyšuje citlivost k inzulínu a snižuje množství tuku u obézních jedinců. Pro nás jsou zajímavé jeho kardioprotektivní účinky zvyšující odolnost srdce k ischemicko-reperfúznímu poškození. FGF21 je v menší míře uvolňován i z ostatních orgánů včetně srdce při hladovění a vlivem cvičení, nebo v reakci na hypertrofické signály v srdci. Cílem práce je shrnout široké působení FGF21 v organismu se zaměřením na jeho funkci v srdci.

Klíčová slova: Fibroblastový růstový faktor 21, metabolismus, svaly, srdce

Abstract

Fibroblast growth factor (FGF21) is a hormone produced predominantly in the liver and it is essential for many biological processes in the human body. FGF21 can dramatically affect an individual's development similarly to other members of the FGF family. In recent years, increasing attention has been paid, especially for its potential use in the clinical practice, for example, this hormone could serve as a biomarker of mitochondrial respiratory chain disorders, increase insulin sensitivity and reduce fat in obese individuals. We are interested in its cytoprotective action increasing resistance of the heart to ischemia-reperfusion injury. FGF21 is also released from other organs in a smaller amount under certain conditions such as during starvation and exercise, or in response to hypertrophic signals in the heart. The aim of this work is to summarize the broad action of FGF21 in the body with a focus on its function in the heart.

Key words: Fibroblast growth factor 21, metabolism, muscle, heart

Obsah

Úvod	1
1. Fibroblastový růstový faktor 21	2
1.1. Rodina FGF	2
2. FGF21 – regulátor metabolismu	3
2.1. Účinky FGF21 na metabolismus glukózy	3
2.2. Složení potravy a exprese FGF21	5
3. FGF21 v játrech a bílém tuku	6
3.1. FGF21 a signalizace v játrech	8
3.2. Regulace exprese pomocí PPAR	8
3.2.1. PPAR α	8
3.2.1.1. Vliv cirkadiálního rytmu na FGF21 a PPAR	9
3.2.2. PPAR γ	10
4. FGF21 v hnědém tuku	10
4.1. FGF21 a chlad	11
5. FGF21 v ledvinách	12
6. FGF21 ve svalech	13
6.1. FGF21 a mitochondrie	14
6.2. FGF21 a srdce	15
6.2.1. Produkce FGF21 srdcem	15
6.2.2. FGF21 - biomarker srdečních chorob	15
6.2.3. Kardioprotektivní účinky FGF21	16
6.2.4. Role FGF21 v infarktu myokardu	17
Závěr	19
Seznam literatury	20

Seznam zkratek

AKT	protein kináza B
AMPK	AMP aktivovaná protein kináza
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
BAD	agonista buněčné smrti asociovaný s B-buněčným lymfomem 2
E4BP4	E4 promotor - binding protein 4
Elk1	„ETS-like 1 protein“
ERK1/2	extracelulární signálně regulované proteinové kinázy 1 a 2
FGF21	fibroblastový růstový faktor 21
FGF21-KO	deficit FGF21
FGFR1	FGF receptor 1
FGFR21	receptor pro FGF21
MAPK	mitogenem aktivovaná proteinkináza
ob/ob	mutace pro obezitu
PGC1- α	PPAR gama koaktivátor alfa
PPAR α (γ)	receptory aktivované proliferátory peroxizomů alfa (gama)
SIRT1	sirtuin 1
STAT3	převodník signálu a aktivátoru transkripce 3
UCP1	odpřahující protein 1
WT	kontrola („wild type“)

Úvod

Fibroblastový růstový faktor 21 (FGF21) je členem rodiny fibroblastových růstových faktorů (FGF). Členové této rodiny jsou zapojeny do řady biologických procesů jako je například embryonální vývoj, růst buněk, morfogeneze a oprava tkání.

FGF21 byl objeven na počátku 21. století a jeho účinky jsou stále prozkoumávány. K pochopení jeho fyziologických funkcí bylo za posledních dvacet let vynaloženo obrovské úsilí. Zvláště studovány jsou jeho potenciální farmakologické účinky na léčbu diabetu a obezity. Z mnoha zveřejněných studií plyne, že hladiny tohoto hormonu jsou regulovány příjmem živin. Některé studie dokonce podporují jeho vliv na prodloužení délky života. Jedná se o hormon vylučovaný především z jaterní tkáně, reguluje příjem jednoduchých cukrů a metabolismus glukózy.

Poznatky získané o tomto růstovém faktoru mohou hrát důležitou roli v klinické praxi. Pro klinické využití jsou zvláště zajímavé jeho účinky pro identifikaci a léčbu diabetu druhého typu. Cílem této práce bylo shromáždit dostupné informace o funkci FGF21 v organismu, zvláště pak o jeho úloze v srdečním svalu a o jeho kardioprotektivním vlivu.

1. Fibroblastový růstový faktor 21

FGF21 je již dvacátým prvním objeveným členem z rodiny růstových faktorů fibroblastů. U savců je tento protein kódován *Fgf21* genem a jeho nejvyšší exprese byla nalezena v jaterní tkáni. FGF21 byl poprvé izolován z myších embryí a v současné době je známo, že jeho sekvence je ze 75 % homologní s lidským FGF21. V rámci rodiny FGF má protein FGF21 nejvyšší homologii s FGF19 (Nishimura et al., 2000).

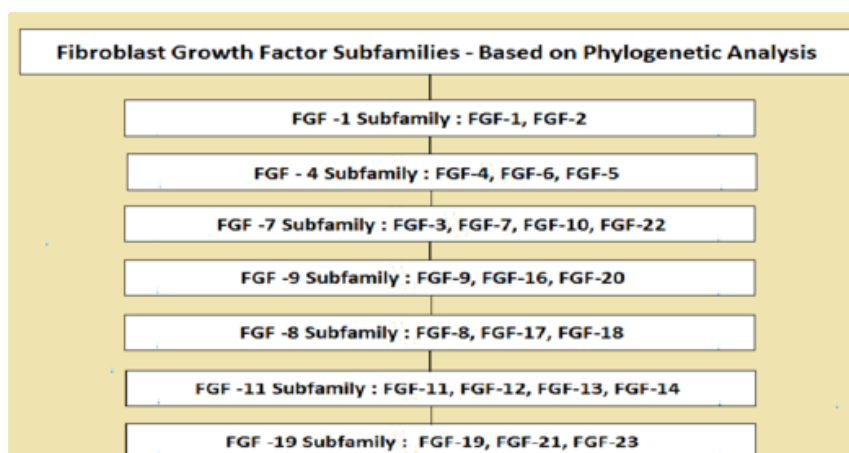
FGF21 je endogenním agonistou pro receptor FGF21 (FGFR 21), skládajícím se ze samotného FGF receptoru a beta-klotho kofaktoru. Kofaktor beta-klotho je transmembránový protein, zajišťující navázání FGF21 a aktivaci mitogenem aktivované proteinkinázové (MAPK) dráhy. Bylo pozorováno, že po podání FGF21 myším byla MAPK fosforylace indukována v bílé tukové tkáni, k její aktivaci však nedošlo ve tkáních, které postrádají beta-klotho. Tento kofaktor je tedy nezbytný pro signalizaci FGF21 (Ogawa et al., 2007). FGF receptory tvoří signalizační systém, který je fixován během evoluce již na úrovni metazoí. V roce 2004 bylo identifikováno dvaadvacet členů této rodiny a čtyři FGF receptory (Itoh and Ornitz, 2004) a v současné době nabízí databáze RGD (Rat Genome Database) 23 členů této rodiny.

1.1. Rodina FGF

Izoformy FGF jsou peptidové povahy s molekulovou hmotností mezi 17 a 34 kDa a nacházíme je v různých organismech od nematodů až po člověka. Pro tuto rodinu růstových faktorů je charakteristická vazba s heparinem a heparan sulfátem, který je nutný pro aktivaci receptorů FGF na buněčném povrchu.

Narušení funkce těchto růstových faktorů může vést k řadě vývojových vad, neboť jsou v embryonálním vývoji zapojeny do mnoha procesů nezbytných pro normální vývoj organismu, jako je buněčná proliferace, migrace a diferenciaci. V dospělém organismu jsou FGF uvolňovány při remodelaci tkání a v reakci na tkáňové poškození (Ornitz and Itoh, 2001)*. Vedle toho se FGF podílejí na mnoha fyziologických procesech svojí parakrinní nebo endokrinní funkcí. Mezi tyto procesy patří angiogeneze, regulace endokrinní sekrece a hojení ran (Aimi et al., 2015; Blaber et al., 2015; Herriges et al., 2015; Kuo et al., 2015; Owen et al., 2015). Členové rodiny FGF byly rozděleny pomocí fylogenetické analýzy v závislosti na homologii a rozdílech v primární struktuře do sedmi podrodin, konkrétně: FGF1, FGF4, FGF7,

FGF8, FGF9, FGF11 a FGF19. Jak můžeme vidět na obr. 1, FGF21 patří do podrodiny FGF19 (Itoh and Ornitz, 2004).



Obr. 1 Rozdělení rodiny FGF do sedmi podrodin na základě fylogenetické analýzy. Na obrázku je zobrazeno 7 podrodin, tj. FGF1, FGF4, FGF7, FGF9, FGF8, FGF11 a FGF19. Dále jsou zobrazeny členové těchto podrodin. Převzato z Asim Javaid, 2016.

Mnoho studií se zabývá vlivem signalizace FGF s ohledem na jejich různé biologické funkce. Snížená signalizace FGF byla nalezena u mnoha lidských onemocnění jako jsou vrozená kraniosynostóza a trpasličí syndromy, Kallmannův syndrom, ztráta sluchu, hypofosfatémie nebo získané formy rakoviny. Endokrinní FGF se také podílejí na progresi získaných metabolických poruch včetně chronického onemocnění ledvin, obezity a rezistence na inzulín. Rozmanitost těchto signálních vlivů má velký potenciál ve vývoji farmak a v oblasti biologického výzkumu FGF (Belov and Mohammadi, 2013)*.

2. FGF21 – regulátor metabolismu

2.1. Účinky FGF21 na metabolismus glukózy

FGF21 je znám tím, že podporuje absorpci glukózy a přispívá tak k předcházení obezitě, která je vyvolaná nadměrným kalorickým příjmem ze stravy. Při nadměrné expresi FGF21 se snižuje hladina glukózy a triacylglyceridů v krvi. Zároveň však nepůsobí mitogeneticky nebo hypoglykemicky. Díky těmto vlastnostem by mohl být FGF21 terapeuticky využíván k léčbě diabetu (Kharitonov et al., 2005).

U zvířat, kterým byl podáván FGF21 bylo pozorováno snížení hmotnosti způsobené vyššími energetickými výdaji, zvýšeným využíváním tuků a zároveň byla u těchto zvířat snížena hepatosteatóza a glykémie. Antiobezitní účinek vede ke snížení celkové adipozity, což může mít velmi pozitivní terapeutický vliv na obezitu (Coskun et al., 2008). Xu et al. potvrdili, že podání FGF21 vedlo k okamžitému snížení glykémie a zároveň ke zlepšení glukózové tolerance a zlepšení citlivosti na inzulín. K tomuto ověření byly použity dva myší modely. První s mutací pro obezitu (ob/ob) a druhý s indukovanou obezitou pomocí diety. U ob/ob myši bylo po podání FGF21 zjištěno snížení glykémie a hladiny inzulínu o 40-60 %, a to již po jedné hodině po podání. Účinek na myši s indukovanou obezitou byl trochu jiný. FGF21 u nich snížil glykémii i hladinu inzulínu po třech hodinách od podání. Toto zlepšení bylo způsobeno snížením produkce glukózy v játrech o 30 %.

Práce Xu et al. ukázala, že podáváním FGF21 lze indukovat rychlé a trvalé snížení glykémie, zlepšení glukózové tolerance a citlivosti k inzulínu ve dvou modelech inzulínové rezistence – ob/ob a obezita indukovaná dietou. Autoři uvádějí, že zlepšený metabolismus glukózy a zlepšená senzitivita na inzulín by mohly být spojeny s účinky FGF21 v játrech a v tukové tkáni (Xu et al., 2009).

Model FGF21 deficientních myši (FGF21-KO) ukazuje, že tyto myši mají malé přírůstky na váze a zhoršenou homeostázu glukózy. Přesto však FGF21-KO myši tolerovaly jednodenní hladovění. To ukázalo, že FGF21 není nezbytný pro rané fáze hladovění. Naproti tomu FGF21-KO myši, kterým byla podávána ketogenní dieta, přibraly výrazně na váze a vyvinula se u nich hepatosteatóza. Dále u nich došlo ke zhoršení ketogeneze a kontroly glukózy. Tyto změny vedou ke zhoršené schopnosti mobilizovat a využívat lipidy. Naproti tomu u „wild type“ (WT) kontrolních myši došlo v návaznosti na ketogenní dietu k výraznému úbytku hmotnosti. Bylo zjištěno, že na molekulární úrovni jsou tyto účinky spojeny s nižší hladinou exprese koaktivátoru receptoru gama aktivovaného proliferátorem peroxisomu (PGC)-1 α (PGC1- α) a PGC1- β u FGF21-KO myši. Zajímavé tedy je, že při hladovění nebyl rozdíl mezi FGF21-KO a WT myšmi nijak zřetelný, ale rozdíl se projevil po podávání ketogenní diety (Badman et al., 2009).

Infuze FGF21 do mozkových komor vede u obézních potkanů ke zvýšenému příjmu potravy i energetickému výdeji. Tím pádem nedocházelo ke změně hmotnosti potkanů. Tyto infuze vedly u potkanů ke zvýšení citlivosti na inzulín a zvýšení metabolického obrátu. Centrální nervový systém je tedy dalším důležitým farmakologickým cílem pro léčbu cukrovky a obezity (Sarruf et al., 2010).

Farmakologicky může být FGF21 použit jako inzulínový senzibilizátor u obézních myší, zatímco na štíhlé nemá vliv. Citlivost na inzulín je tedy zvýšena po podání FGF21 pouze u myší, u kterých již byly inzulínové hladiny zvýšené (Markan et al., 2014).

2.2. Složení potravy a exprese FGF21

Během snížení příjmu proteinů je FGF21 zásadní pro adaptivní změny v energetickém metabolismu a růstu. Je tak nezbytný pro přežití v období nedostatku (Laeger et al., 2014).

Jak již bylo řečeno, FGF21 je důležitým regulátorem příjmu jednoduchých cukrů v potravě. Dostatek FGF21 snižuje u myší preference ke sladkému jídlu i k alkoholu. U myší jsou tyto účinky podmíněny přítomností ko-receptoru beta-klotho v centrálním nervovém systému a souvisejí se sníženou hladinou dopaminu v nukleus accumbens. Podobný jev byl pozorován i u opic. Zde se jednalo o preferenci ke sladkému (Talukdar et al., 2016). Von Holstein-Rathlou et al. potvrdili, že u FGF21-KO myší dochází ke zvýšenému příjmu mono a disacharidů. Dále ukázali, že játra regulují příjem karbohydrátů prostřednictvím produkce FGF21 (Von Holstein-Rathlou et al., 2016).

Obsah bílkovin v podávané stravě se značně projevuje na produkci FGF21 z jater. U potkanů s nízko-proteinovou dietou byla hladina cirkulujícího FGF21 zvýšena desetkrát. Tento nárůst hladiny FGF21 v reakci na snížený příjem bílkovin je nezbytný pro behaviorální a metabolické reakce na proteinové omezení. U WT myší byl po přechodu na nízko-proteinovou stravu sledován zvýšený příjem potravy společně s nárůstem energetického výdeje, zatímco u FGF21-KO myší neměla nízko-proteinová strava tento účinek. WT myši po 14 dnech výrazně ubyly na váze. FGF21-KO myši si udržely stejnou váhu jako kontrolní skupina, ale došlo u nich k nárůstu tukové tkáně. Během diety se sníženým příjmem proteinů je FGF21 tedy nezbytný pro adaptivní změny v energetickém metabolismu a růstu (Laeger et al., 2014).

Nejen snížený příjem proteinů, ale i kalorické omezení jako takové, indukuje expresi FGF21 a jeho downstream signálních proteinů (glukózový transportér 1 a PGC1- α). Jejich aktivita potom vede k přestavbě bílé tukové tkáně, která souvisí především se zvýšenou absorpcí glukózy a mitochondriální biogenezí. Je zajímavé a důležité, že v pozdní fázi stárnutí jsou výše uvedené účinky potlačeny (Fujii et al., 2019).

Aktivita FGF21 kolísá i v závislosti na cirkadiánním rytmu. Během noci a krmení je potlačována transkripce FGF21 skrz transkripční regulátor E4 promotor vázající protein 4 (E4BP4). Transkripce FGF21 je blokována navázáním E4BP4 na promotor. Po vyčerpání E4BP4 dochází k opětovné expresi FGF21. Naopak při nadměrné expresi E4BP4 dochází k potlačení sekrece FGF21 v hepatocytech. Tato down-regulace FGF21, kterou zprostředkovává E4BP4, je indukována inzulínem. E4BP4 udržuje gen FGF21 během krmení v represivním stavu (Tong et al., 2010).

Hladovění je doprovázeno sníženou hladinou cirkulujícího inzulinu podobného růstového faktoru I a vede ke ztrátě citlivosti organismu na růstový hormon (Thissen et al., 1999)*. Inagaki et al. ukázali, že dlouhodobé podávání FGF21 výrazně potlačilo u myši jejich růst. Je tedy možné, že FGF21 v důsledku nedostatku živin podněcuje rezistenci k růstovým hormonům (Inagaki et al., 2008).

3. FGF21 v játrech a bílém tuku

Ve studii prováděné Fisherem et al. byly pozorovány zvýšené hladiny FGF21 u myši, u kterých byla obezita vyvolána pomocí diety. Zároveň tyto myši špatně odpovídaly na externě podávaný FGF21. Z tohoto pohledu lze říci, že obezita je stav, při kterém tělo metabolicky neodpovídá na FGF21. Tento tým tedy prokázal, že obezita je stavem rezistence na FGF21. Ve stavu obezity je u tukové tkáně výrazně sníženo vylučování beta-klotho, naproti tomu u jater zůstává exprese nezměněna. U jater je snížena exprese FGF receptoru 1 (FGFR1), zatímco u bílé tukové tkáně je tomu tak u FGFR1,2,3 (Fisher et al., 2010). Tyto poznatky však nejsou v souladu se závěry Xu et al., uvedenými výše.

Leucinová deprivace indukuje v myších játrech expresi FGF21 a zvyšuje tak jeho hladinu v séru (De Sousa-Coelho et al., 2012). V případě leucinové nedostatečnosti je FGF21 v játrech a bílém tuku nezbytný pro potlačení vylučování lipogenních genů. To bylo mimo jiné doloženo tím, že nastává pokles objemu adipocytů, který je závislý na zvýšené míře vylučování FGF21. Dostatek FGF21 v bílém tuku podněcuje fosforylaci hormonálně citlivé lipázy. Naopak jeho nedostatek u myši způsobuje navýšení exprese odpřahujícího proteinu 1 (UCP1) v hnědém tuku. FGF21 je tedy podstatný regulátor metabolismu lipidů při nedostatečném příjmu aminokyselin.

Myši s deficiencí FGF21-KO neměly při leucinové deprivaci potlačenou lipogenezi v jaterní ani v bílé tukové tkáni. Dále u nich byla pozorována snížená fosforylace hormonálně citlivé lipázy v bílém tuku, což svědčí o poklesu exprese UCP1 v hnědé tukové tkáni (De Sousa-Coelho et al., 2013).

Naproti tomu dieta s nedostatkem methioninu a cholinu výrazně navýšila FGF21 mRNA v játrech (50x) a v séru (16x) ve srovnání s běžnou stravou. U FGF21-KO myši v kombinaci s dietou bylo na rozdíl od WT myši pozorováno rozsáhlé hromadění tuku, fibróza, zánět a peroxidační poškození. Dále byla u FGF21-KO myši na dietě sledována nižší aktivace mastných kyselin a beta oxidace v játrech a dále tento stav vedl k navýšení hladin volných mastných kyselin. U FGF21-KO myši na speciální dietě, kterým byly po dobu čtyř týdnů podávány infuze FGF21, byl pozorován nižší stupeň steatózy a peroxidačního poškození ve srovnání s myšmi s nedostatkem methioninu a cholinu a bez podávání FGF21. Navíc u nich došlo i ke snížení exprese genů, které kontrolují průběh zánětu a fibrózy. Při nepřítomnosti FGF21 v kombinaci s nedostatkem methioninu a cholinu dochází u myši k hromadění neaktivních mastných kyselin, způsobujících v játrech zvýšenou steatózu, neboť FGF21 je odpovědný za aktivaci a oxidaci mastných kyselin v jaterní tkáni myši (Fisher et al., 2014).

V průběhu dlouhodobého hladovění u myšního modelu obezity indukovaného dietou bylo pozorováno, že cirkulující hladiny FGF21 jsou plně odvozeny z jater. Omezení FGF21 v jaterní tkáni poškodilo vstřebávání glukózy, umožněné inzulínem během obnovení příjmu potravy a během přejídání. FGF21 je tedy při určitých fyziologických podmínkách zodpovědný za zvyšování citlivosti na inzulín (Markan et al., 2014).

Expese FGF21 v játrech a v bílé tukové tkáni je vedle adrenergní signalizace regulována také tyroidními hormony. Ty jsou také odpovědné za zvýšení hladiny FGF21 v krvi. U FGF21-KO myši byla naměřena zvýšená hladina hormonů štítné žlázy. Po podávání FGF21 byla hladina tyroidních hormonů opět snížena, což ukazuje na potenciální funkci FGF21 jako prostředku pro snížení hladiny tyroidních hormonů v krvi při nadměrné funkci štítné žlázy. Dále se ukázalo, že účinky hormonů štítné žlázy na energetické výdeje nejsou závislé na FGF21 (Domouzoglou et al., 2014).

3.1. FGF21 a signalizace v játrech

PPpotvrzují, že FGF21 funguje jako parakrinní i endokrinní faktor. Nasvědčuje tomu aktivace signálních a transkripčních jevů v játrech stejně jako v periferních tkáních (Fisher et al., 2011).

Bylo zjištěno, že FGF21 zprostředkovává vstřebávání glukózy pomocí aktivace transkripce genu pro glukózový transportér GLUT1. Ge et al. dále ukazují, že indukce exprese tohoto transportéru je zajištěna dvěma transkripčními responzivními faktory extracelulární signálně regulované proteinové kinázy 1 a 2 (ERK1/2), také známé jako MAPK1. Tato signální dráha zahrnuje beta-klotho receptor ERK1/2 – „ETS like 1 protein“ (Elk1)/sérový responzivní faktor a narušení této dráhy může způsobit rezistenci k FGF21 (Ge et al., 2011).

FGF21 stimuluje v játrech expresi PGC1- α , klíčového transkripčního regulátoru mitochondriální bioogeneze a energetické homeostázy. Touto cestou vyvolává růstový faktor adekvátní navýšení míry oxidace mastných kyselin, zvyšuje aktivitu Krebsova cyklu a zesiluje glukoneogenzi, aniž by došlo ke stimulaci glykogenolýzy. Bylo zjištěno, že FGF21-KO myši nejsou schopné naplnit indukovanou expresi PGC1- α během odpovědi na dlouhodobé hladovění, dále mají poškozenou glukoneogenezi a ketogenezi. Vzhledem k tomu, že u myši s deficiencí FGF21 v játrech nedochází nalačno ke glukoneogenezi, zdá se, že tento růstový faktor je velice důležitý pro zprostředkované adaptivní reakce jater na strádání v oblasti výživy (Potthoff et al., 2009).

3.2. Regulace exprese pomocí PPAR

3.2.1. PPAR α

Vylučování FGF21 z jater během hladovění je řízeno vlivem receptorů aktivovaných proliferátory peroxizomů alfa (PPAR α), a FGF21 hraje významnou úlohu v metabolismu během podávání ketogenní stravy. V případě jeho neúplné exprese by v těle klesla oxidace mastných kyselin, došlo by ke snížení produkce ketonů a v játrech by probíhala výrazná akumulace lipidů, což dokládá obrovský metabolický význam FGF21 v metabolismu během ketózy. Exprese FGF21 je závislá na PPAR α a obráceně je možné, že některé z účinků PPAR α jsou podmíněné indukcí FGF21 (Badman et al., 2007). Inagaki et al. potvrdili indukci FGF21 z hepatocytů jako primárního zdroje v adaptivní reakci na hladovění díky PPAR α (Inagaki et al., 2007).

Aktivace PPAR α v játrech, vazbou neesterifikovaných mastných kyselin, vyvolává expresi FGF21. Heterodimer tvořený PPAR α a retinoidním receptorem X vyvolává uvolňování FGF21. Exprimovaný FGF21 tlumí lipolýzu v adipocytech. Tímto je tvořena zpětnovazebná smyčka kontrolující skrze FGF21 lipolýzu. Tato signalizace může proběhnout i u myši s absencí beta-klotho, což naznačuje, že ne všechny signální dráhy FGF21 jsou závislé na beta-klotho (Murata et al., 2011)*.

3.2.1.1. Vliv cirkadiánního rytmu na FGF21 a PPAR

Hlavními mediátory stresové reakce jsou glukokortikoidy. Ty zároveň regulují expresi PPAR α . Takto řízená hormonální regulace hladiny jaterního PPAR α probíhá v diurnálním rytmu. Tímto mechanismem je během každodenního stresu regulován účinek PPAR na metabolické dráhy zapojené do homeostázy lipidů (Lemberger et al., 1996). Tato zpráva naznačuje, že stejně jako PPAR α , by i FGF21 mohl být uvolňován cirkadiánně.

Výše zmíněná regulace transkripce FGF21 pomocí E4BP4 neprobíhá jen během krmení, ale i během noci. E4BP4 se navazuje na promotor, čímž blokuje transkripci FGF21. Během noci dochází ke spotřebování veškerého E4BP4 a přes den následně nastává opakovaná exprese FGF21 (Tong et al., 2010).

Ve studii na zdravých ženských dobrovolnicích pozorovali Andersen et al. zvýšené plazmatické hladiny FGF21 během dne a ve večerních hodinách. Hladiny se od 8:30 ráno zvyšovaly až k maximu ve 2:30, aby pak opět klesaly k minimu v 8:30 (Andersen et al., 2011).

Yu et al. potvrdili, že sérové hladiny FGF21 vykazují u lidí charakteristický diurnální rytmus. Denní rytmus FGF21 by mohl být částečně způsoben oscilací volných mastných kyselin. Narušení cirkadiánního rytmu u FGF21 souvisí s poruchami příjmu lipidů. Toto narušení může být příčinou abnormality lipidů vedoucí k obezitě a rezistenci na inzulín. Vzájemná regulace FGF21 a volných mastných kyselin by mohla hrát důležitou roli v komunikaci mezi játry a tukovou tkání (Yu et al., 2011).

3.2.2. PPAR γ

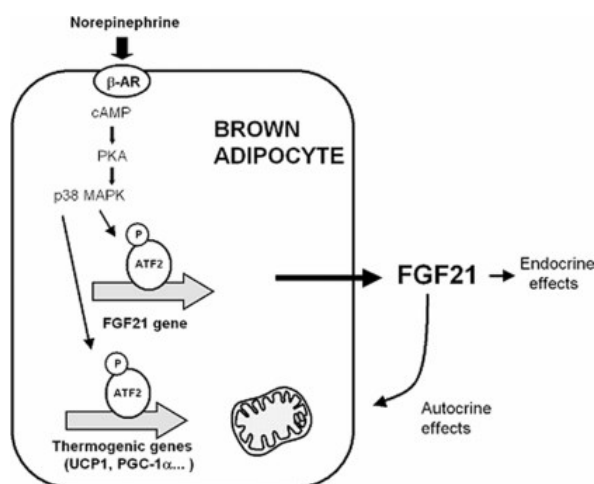
V adipocytech bílé tukové tkáně je FGF21 upregulován pomocí agonistů receptorů aktivovaných proliferátory peroxizomů gama (PPAR γ). Po podání PPAR γ agonistů také dochází k navýšení hladin cirkulujícího FGF21. Stejný účinek měla i ketogenní stava. FGF21 je tedy z bílé tukové tkáně vylučován pod vlivem PPAR γ (Muisse et al., 2008).

FGF21 funguje jako klíčový mediátor fyziologických a farmakologických účinků PPAR γ . U FGF21-KO myši poklesla aktivita PPAR γ v bílé tukové tkáni a zároveň došlo ke snížení jejího objemu a velikosti adipocytů. Působení FGF21 a PPAR γ je v bílé tukové tkáni podstatně propojené. Během normálního příjmu potravy je FGF21 vylučován v bílé tukové tkáni, aniž by zvyšoval cirkulující hladiny FGF21. V bílém tuku má FGF21 autokrinní a parakrinní funkci. Je zde zapojen do dopředné smyčky a reguluje tak aktivitu PPAR γ , hlavního regulátoru adipogeneze (Dutchak et al., 2012).

Cai et al. potvrdili vzájemnou podporu exprese FGF21 a PPAR γ v hypoxii prostřednictvím dráhy AMPK/PGC1- α proteinu beta-klotho (Cai et al., 2019).

4. FGF21 v hnědém tuku

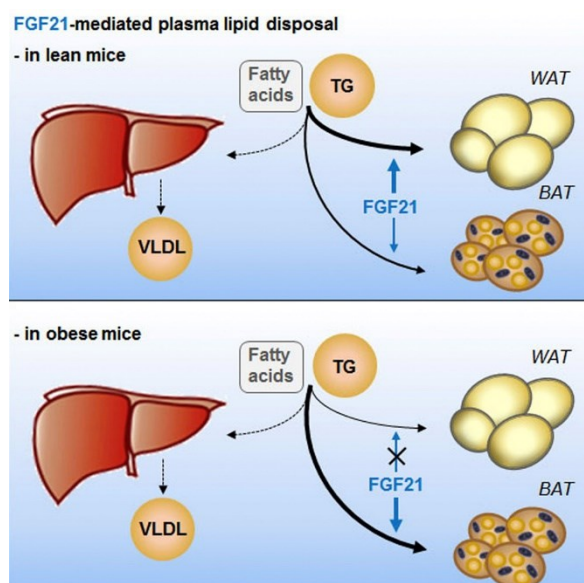
FGF21 je též syntetizován v hnědé tukové tkáni (Obr.2). Jeho transkripce a uvolňování do krve je indukováno působením norepinefrinu skrze beta-adrenergní mechanismus a následnou aktivaci proteinkinázy A PKA a p38 MAPK. Aktivační transkripční faktor 2 po navázání na promotor FGF21 zajišťuje indukci transkripce genu FGF21 (Hondares et al., 2011).



Obr. 2 Zobrazení hnědého tuku jako zdroje FGF21 po termogenní aktivaci. Převzato z Hondares et al., 2011.

Hormony štítné žlázy jsou v játrech odpovědné za zesílení produkce genů pro lipogenezi, zatímco v hnědém tuku způsobují její útlum. Oproti tomu FGF21 má v těchto tkáních opačný regulační účinek (Domouzoglou et al., 2014).

Schlein et al. ukázali nové mechanismy, jak FGF21 snižuje hladinu triglyceridů a zjednodušuje ukládání mastných kyselin v tukových tkáních (Obr.3). U obézních myší vyvolává FGF21 likvidaci lipoproteinů v hnědém, namísto v bílém tuku, zatímco u neobézních myší snižuje FGF21 sekreci nízkodenzitního lipoproteinu a jeho ukládání je směřováno spíše k bílému tuku (Schlein et al., 2016).



Obr. 3 Schéma ukládání tuků v závislosti na přítomnosti FGF21 u štíhlých a obézních myší. Doplňte legendu k obrázku Převzato z Schlein et al., 2016.

4.1. FGF21 a chlad

Jak již bylo zmíněno výše, k uvolňování FGF21 z hnědého tuku dochází až po jeho termogenní aktivaci po vystavení potkanů chladu. Za tento jev zodpovídá signální dráha přes cyklický adenosinmonofosfát, regulující transkripci genu *Fgf21* pod vlivem noradrenalinu. Tato studie provedená Hondaresem et al. představuje novou cestu regulace FGF21 a endokrinní roli hnědého tuku jako zdroje FGF21, který je následně uvolňován do plazmy (Hondares et al., 2011).

Zvýšení hladiny FGF21 mRNA transkriptu v hnědé tukové tkáni bylo prokázáno po vystavení myší teplotě 4°C po dobu čtyř hodin. Je zajímavé, že tento jev se týká pouze hnědého tuku, u jater ani u bílé tukové tkáně totiž nebyla pozorována žádná změna. Přitom

za normálních podmínek hladina FGF21 v bílé tukové tkáni převyšuje tu v hnědém tuku. Zároveň při vystavení chladu nedochází k navýšení hladiny FGF21 v plazmě (Chartoumpakis et al., 2011).

Vystavení mírnému chladu při změně teploty místnosti ze 24°C na 19°C vyvolalo u myši navýšení sérového FGF21 o více než třetinu, což také zvyšuje lipolýzu a chladovou termogenezi. Drobná změna teploty odpovídá mírným změnám během diurnálního rytmu u lidí, takže bychom mohli v lidském organismu čekat podobné metabolické změny indukované chladem (Lee et al., 2013).

Ve studii prováděné na myších se současnou delecí UCP1 a FGF21 bylo zjištěno, že ani UCP1 ani FGF21 nejsou nezbytné pro udržení tělesné teploty během chladové adaptace. V této studii byly myši nejprve vystaveny 18°C po dobu dvou týdnů a následně 5°C po dobu tří týdnů. Chybějící FGF21 tedy nemusí nutně během chladové adaptace vést ke změně v metabolismu či regulaci tukového termogenního genu. Keipert et al. dále potvrdili, že myši s deficitem UCP1 mají vyšší sérové hladiny FGF21 uvolňované z hnědého tuku během expozice chladu (Keipert et al., 2017).

Vázquez et al. ukazují nový mechanismus chladové adaptace spojený s nízkou adrenergní signalizací. V jejich studii na myších nebyla chladová adaptace oslabena nedostatkem tyrozin hydroxylázy i přes snížené množství katecholaminů. Fakt, že u těchto myši nedošlo ke změně adaptivní odpovědi, je způsobena zvýšenou hladinou FGF21 a navýšenou lipolytickou kapacitou v hnědém tuku (Vázquez et al., 2018).

5. FGF21 v ledvinách

Stein et al. pozorovali sérové hladiny FGF21 u dvou skupin pacientů – jedna na chronické hemodialýze, druhá se standardní rychlostí glomerulární filtrace. U pacientů s poškozenou funkcí ledvin byly naměřeny 15x vyšší hladiny tohoto proteinu. Tento tým navrhuje, že sérové hladiny FGF21 závisí na míře glomerulární filtrace a zkoumání fyziologie FGF21 by mělo být doprovázeno sledováním hladiny kreatininu i ostatních markerů funkce ledvin (Stein et al., 2009).

Lin et al. ukázali, že sérové hladiny FGF21 jsou u čínských pacientů s chronickým onemocněním ledvin zhruba 10x vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. Hladina FGF21 se dále liší v závislosti na rozsahu onemocnění. Pacienti v konečném stádiu mají ve

srovnání s pacienty v počátečním stádiu onemocnění 4,5x vyšší úroveň tohoto růstového faktoru. Množství FGF21 v plazmě tedy koreluje s postupem chronického onemocnění ledvin. Použitá velikost vzorku pro tuto studii však byla poměrně malá (Lin et al., 2011).

Zvýšená plazmatická hladina FGF21 koreluje se zvýšenou úmrtností v konečném stádiu selhání ledvin, ale nikoliv se zvýšeným výskytem kardiovaskulárních onemocnění u pacientů se selháním ledvin. FGF21 by proto mohl být použit jako biomarker klinických výsledků, uvádí Kohara et al. (Kohara et al., 2017). Zatímco Anuwatmatee et al., uvádí, že FGF21 nelze použít jako biomarker snížení renální funkce a albuminurie u lidí, kteří nevykazují klinicky zjevnou kardiovaskulární chorobu (Anuwatmatee et al., 2019).

6. FGF21 ve svalech

V kosterním svalu je FGF21 exprimován v podobné míře jako v jaterní tkáni nalačno. V reakci na stimulaci inzulínem je z kosterního svalu vylučován FGF21 a je tedy považován za myokin regulovaný inzulínem. To, že zdrojem FGF21 může být i kosterní svalovina, bylo pozorováno na kultivovaných myších buňkách (Izumiya et al., 2008) i na lidských subjektech (Hojman et al., 2009).

Po dvoutýdenním každodenním cvičení byl u zdravých mladých žen se sedavým zaměstnáním pozorován výrazný nárůst sérové hladiny FGF21. Po jednorázové fyzické aktivitě nebyla změna pozorována (Cuevas-Ramos et al., 2012). Oproti tomu Kim et al. pozorovali navýšení sérových hladin FGF21, volných mastných kyselin, glycerolu a ketonů po akutním cvičení jak u myší, tak u zdravých mužů. Expres FGF21 po cvičení byla zjištěna pouze v játrech, nikoliv však v kosterním svalu a bílé tukové tkáni myší. Došlo i ke zvýšení PPAR α a autofagického faktoru 4, které společně indukují expresi FGF21 v jaterní tkáni. Lipolýza spojená se cvičením tedy může mít souvislost s FGF21 (Kim et al., 2013a).

Delece autofagického faktoru 7 v kosterních svalech vedla u myší k nižší náchylnosti k obezitě vyvolané stravou a k rezistenci na inzulín. U těchto myší došlo k navýšení exprese FGF21, což mělo za následek i zvýšenou oxidaci mastných kyselin a hnědnutí bílé tukové tkáně. Nepřítomnost autofagie způsobila mitochondriální dysfunkci, která vedla k overexpresi FGF21 skrze autofagický faktor 4 (Kim et al., 2013b). Dále bylo pozorováno, že FGF21 je ze svalů sekretován během mitochondriální myopatie (Tynismaa et al., 2010).

6.1. FGF21 a mitochondrie

Tyynismaa et al. sledovali expresi genů v myším kosterním svalu u jedinců s mitochondriální myopatií. U těchto myší docházelo i k expresi FGF21. Nedostatečná funkce dýchacího řetězce by mohla způsobovat mitochondriální stresovou reakci napodobující hladovění (Tyynismaa et al., 2010).

V reakci na přítomnost FGF21 je v lidských dopaminergních neuronech zvýšena mitochondriální účinnost. FGF21 by tedy mohl mít úlohu v neuroprotekcii u pacientů s Parkinsonovou chorobou (Mäkelä et al., 2014).

FGF21 by mohl stát i za stárnutím mesenchymálních buněk. Naznačuje to studie, ve které Li et al. ukázali, že hladina FGF21 byla výrazně snížena v mesenchymálních kmenových buňkách starých jedinců. Dále tato studie potvrdila, že stárnutí těchto buněk je způsobeno narušením dynamiky mitochondrií a zvýšenou indukcí reaktivních forem kyslíku. FGF21 zde způsobuje stárnutí mesenchymálních kmenových buněk skrze regulaci mitochondriální dynamiky a produkci reaktivních forem kyslíku. Do tohoto procesu je zapojena signální dráha AMP-aktivované proteinkinázy (AMPK) (Li et al., 2019b).

Suomalainen et al. zkoumali potenciální funkci FGF21 jako biomarkeru mitochondriálních poruch. Ve své diagnostické studii srovnávali sérum pacientů s mitochondriálními poruchami, sérum kontrolní nemocné skupiny a sérum odebrané kontrolní zdravé skupině. FGF21 se pro určení poruch dýchacího řetězce se svalovým projevem ukázal v porovnání s konvenčně používanými biomarkery jako nejpřesnější. Mohl by tedy být používán jako biomarker prvotních defektů dýchacího řetězce, čímž by mohlo být omezeno užívání svalové biopsie pro diagnostiku (Suomalainen et al., 2011). Davis et al. porovnali sérové hladiny FGF21 u stejných skupin pacientů s hladinami běžných biomarkerů jako jsou např. laktát, pyruvát a jejich poměr v séru. Potvrdili tak roli FGF21 jako spolehlivého bioindikátoru mitochondriálních chorob (Davis et al., 2013).

Salehi et al. ukázali ve své studii, že FGF21 by mohl být vhodný biomarker pro primární mitochondriální onemocnění. Jeho koncentrace však nebyly dostatečně signifikantní, aby určily u pacientů Friedrichovu ataxii, tzv. sekundární mitochondriální poruchu, tedy autozomálně recesivní onemocnění zadních míšních provazců a mozečku, způsobené mitochondriální mutací (Salehi et al., 2013). Morovat et al. také vyhodnotili FGF21 jako vhodný biomarker mitochondriálních poruch, obzvláště pak pro dospělé

pacienty, trpící chronickou progresivní externí oftalmoplegií, kterým umožní vyhnout se biopsii a přistoupit u nich rovnou ke genetické analýze (Morovat et al., 2017).

6.2. FGF21 a srdce

6.2.1. Produkce FGF21 srdcem

Expres FGF21 je v srdci zvýšena během hladovění, při stresu endoplazmatického retikula (Brahma et al., 2014), v reakci na hypertrofické signály, vyvolané infuzí isoproterenolu (Planavila et al., 2013), nebo vlivem cvičení (Guo et al., 2016). Lü et al. ukázali, že FGF21 je sekretován také ze srdečních mikrovaskulárních endoteliálních buněk (Lü et al., 2010).

6.2.2. FGF21 - biomarker srdečních chorob

U pacientů, trpících diabetem druhého typu se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob, byla zaznamenána zvýšená výchozí sérová hladina FGF21 (Ong et al., 2015). Pacienti, trpící síňovou fibrilací, mají rovněž zvýšenou sérovou hladinu FGF21. Ta je spojena i s remodelací síní (Han et al., 2015).

U čínských pacientů byla pozorována nezávislá přítomnost akutního infarktu myokardu a hladiny sérového FGF21. U přijatých pacientů s akutním infarktem myokardu byla hladina FGF21 výrazně zvýšena první den po nástupu a tato hladina zůstala vysoká i třetí a sedmý den. Zvýšení hladiny FGF21 bylo nezávislé na pohlaví, „body mass indexu“, hladině glukózy nalačno, i na hladině nízkodenzitního lipoproteinu LDL. Autoři usuzují, že FGF21 by mohl působit kardioprotektivně při akutním infarktu myokardu a také by mohl sloužit jako jeho biomarker (Zhang et al., 2015).

Tyto studie přivedly vědce a lékaře na myšlenku sledovat FGF21 jako potenciální biomarker srdečních chorob. Ong et al. v multietnické studii hledali souvislost mezi plazmatickou hladinou FGF21 a mírou subklinické aterosklerózy na zdravých účastnících studie bez projevu kardiovaskulárních chorob na počátku studie. Studie čítala 5788 účastníků, u kterých byly po dobu 14 let kontrolovány jevy, týkající se kardiovaskulárních chorob. V úvodu studie byly účastníkům naměřeny následující hodnoty: tloušťka intimy karotidy, index kotníkových tlaků a míra kalcifikace koronární tepny. Získané výsledky nepodpořily roli FGF21 jako biomarkeru u osob bez zjevných předpokladů pro kardiovaskulární onemocnění (Ong et al., 2019).

6.2.3. Kardioprotektivní účinky FGF21

Z výše uvedeného lze usuzovat, že FGF21 by mohl mít potenciální kardioprotektivní účinky. Planavila et al. sledovali výrazné hladiny beta-klotho a FGFR1 v srdci. U FGF21-KO myši vyvolali infuzí isoproterenolu srdeční hypertrofii. Ve srovnání s WT myšmi došlo u FGF21-KO myši ke zvětšení srdce a objemu kardiomyocytů. Po podání FGF21 těmto myším došlo k aktivaci signální ERK dráhy a ochraně před hypertrofickými stimuly (Planavila et al., 2013).

Patel et al. poprvé ukázali, že infuze FGF21 do promytého srdce potkana zvýšila ochranu srdečního svalu a přispěla k obnovení srdeční funkce po infarktu myokardu. Mezi dráhy zapojené do tohoto účinku patřily ERK1/2, AMPK a fosfatidyl inositol 3 kináza /proteinkináza B (PI3K/AKT). Tento tým dále demonstroval, že FGF21 je produkován samotnými kardiomyocyty, což dokládá, že FGF21 je nový kardiomyokin. Navíc FGF21 je sám schopný stimulovat autokrinní vylučování FGF21 z kardiomyocytů díky pozitivní zpětné vazbě. Míra exprese beta-klotho je v srdci obézních potkanů snížena, rezistence na FGF21 tedy probíhá i v srdci (Patel et al., 2014).

Další tým zkoumal vliv FGF21 na srdeční poškození vyvolané doxorubicinem. Jde o protinádorový lék, mezi jehož vedlejší účinky patří mimo jiné i poškození srdce. FGF21 v tomto případě mírnil zánět, oxidační stres a apoptózu díky aktivaci sirtuinu 1 (SIRT1)-jaderní kinázy B1(LKB1)-AMPK dráhy, čímž byla zmírněna srdeční dysfunkce (Wang et al., 2017).

Dvěma skupinám myši (WT a FGF21-KO) byl stravou s vysokým obsahem tuku vyvolán diabetes druhého typu. Po čtyřměsíční léčbě podáváním FGF21 byly odvráceny lipotoxické účinky diabetu druhého typu u FGF21-KO myši, tj. srdeční dysfunkce, remodelace srdce a akumulace lipidů spojená s vyšší apoptózou, zánětem a oxidačním stresem. Ochrana kardiomyocytů pomocí FGF21 byla zprostředkována drahou AMPK-AKT2 a následnou stimulací transkripčního faktoru pro antioxidantní enzymy NRF2 (jaderný faktor erythroid 2, související s faktorem 2). Potlačení dráhy AMPK zmírnilo beta oxidaci mastných kyselin, což částečně blokovalo ochrannou funkci FGF21 v kardiomyocytech (Yang et al., 2018).

Podávání FGF21 výrazně redukovalo srdeční hypertrofii způsobenou angiotensinem II. K tomuto účinku FGF21 ovšem nedocházelo při nedostatku SIRT1. FGF21 totiž zesílil aktivitu deacetylase SIRT1, nedocházelo tedy k dostatečné míře acetylace cílových proteinů. FGF21 podpořil pokles hromadění reaktivních forem kyslíku i redukcí kardiomyocytové apoptózy (Li et al., 2019a).

6.2.4. Role FGF21 v infarktu myokardu

Adiponektin, jeden z adipokinů, chrání srdeční tkáň po infarktu myokardu a během rozvoje systolické dysfunkce. Po trvalé ischemii myokardu je u myši s deficitem adiponektinu pozorována výraznější systolická dysfunkce levé komory než u myši WT. Oproti tomu uměle zvýšená exprese adiponektinu způsobila nárůst plazmatické hladiny adiponektinu po infarktu myokardu, což vedlo ke zmírnění dysfunkce levé komory u WT myši. Ani přítomnost či nepřítomnost adiponektinu neměla vliv na rozsah infarktu. Adiponektin především inhibuje patologickou remodelaci myokardu. Jeho žádoucí účinky jsou propojeny s udržováním kapilární hustoty, podporou přežívání myocytů, oslabením hypertrofie a fibrózou myokardu (Shibata et al., 2007).

Kardioprotektivní účinky FGF21 po infarktu myokardu jsou spojené s přítomností adiponektinu, FGF21 způsobuje navýšení jeho plazmatických hladin. FGF21, zabraňující dysfunkci levé komory po infarktu, je endokrinně vyloučen kosterními svaly. V srdci brání srdeční hypertrofii a nežádoucím remodelačním procesům. V srdcích po infarktu myokardu také dochází vlivem FGF21 ke snížení apoptózy kardiomyocytů a snížení zánětlivé odpovědi (Joki et al., 2015).

Na ischemii myokardu reagují i jiné orgány než srdce. Do meziorgánové výpomoci se zapojují játra, která hrají skrze regulaci a uvolňování ochranných sekrečních proteinů roli v ochraně myokardu po infarktu. Je možné, že zde jde o systémový proces aktivovaný ischemií myokardu. Úmrtnost kardiomyocytů roste s časem, tudíž pro ochranu myokardu je nezbytné podat ochranné látky ještě před smrtí srdečních buněk. Většina poškozených kardiomyocytů umírá do tří dnů od infarktu myokardu, proto by kardioprotektivní látky měly být podávány tak, aby jejich účinek zajistil ochranu nejméně první tři dny po ischemii. Mezi proteiny, jejichž sekrece je indukována ischemií, patří mimo jiné i FGF21. Pohotovým podáváním těchto proteinů lze zmírnit důsledky infarktu myokardu (Liu et al., 2012).

Liu et al. v další studii prokázali uvolňování FGF21 z jater a hnědé tukové tkáně v reakci na infarkt myokardu. Sekretovaný FGF21 přispěl k ochraně myokardu před ischemickým poškozením pomocí signální kaskády FGFR1/beta-klotho - PI3K - AKT1 - agonista buněčné smrti asociovaný s B-buněčným lymfomem 2 (BAD). Byl pozorován úbytek mrtvých kardiomyocytů, menší rozsah infarktu a zdokonalení funkce myokardu (Liu et al., 2013).

Další meziorgánová signalizace mezi játry a srdcem spojená s FGF21 je jaterní osa převodníku signálu a aktivátoru transkripce 3 (STAT3) - FGF21, která se po aktivaci

interleukinem 22 účastní ochrany srdeční tkáně po infarktu myokardu. Tang et al. pozorovali, že podávání interleukinu během prvního týdne po akutním infarktu myokardu odvrátilo dysfunkci levé komory a srdeční selhání. Interleukin 22 aktivuje jaterní STAT3 a sekreci FGF21 nezávisle na aktivaci srdeční STAT3. Podle tohoto týmu nehraje interleukin 22 přímou roli v kardiomyocytech, neboť exprese receptoru pro interleukin 22 je v těchto buňkách velmi nízká. Zato nepřímá role proteinu interleukinu 22 v srdečních myocytech probíhá prostřednictvím vliv jaterního FGF21. Má vliv na homeostázu cholesterolu, opravu DNA, oxidativní fosforylaci, glykolýzu, a apoptózu. Tyto procesy jsou pro přežití kardiomyocytů zásadní (Tang et al., 2018).

Hu et al. ukázali další způsob ochrany myokardu před ischemicko-reperfučním poškozením pomocí FGF21, který zvyšuje autofagii a hladinu mikroRNA miR-145, zároveň potlačuje expresi genu pro Angiopoetin Agnpt 2. Mohlo by jít o další terapeutické využití (Hu et al., 2018).

Sunaga et al. ve své studii ukázali prudké zvýšení sérové hladiny FGF21 během nástupu akutního infarktu myokardu. Srovnávali množství FGF21 ve vzorcích krve pacientů dvou skupin s akutním infarktem myokardu a se stabilní anginou pectoris. U pacientů s akutním onemocněním byly naměřeny vyšší sérové hladiny FGF21 oproti pacientům se stabilním onemocněním. Zvýšené hladiny FGF21 byly doprovázeny vyšší hladinou proteinu 4, vázajícím mastné kyseliny, a nasycených mastných kyselin, vedlejších produktů lipolýzy. V této studii u myši *in vitro* ischemie myokardu vyvolala rychlou produkci FGF21 v kardiomyocytech. Zároveň byla aktivována AMPK dráha. Nárůst produkce FGF21 v kardiomyocytech je způsoben aktivací AMPK působením katecholaminů a nasycených mastných kyselin. FGF21 dále aktivuje expresi FGF21 a dráhu AMPK - SIRT1 - PGC1- α . AMPK-FGF21 dopředná dráha je tedy indukována adrenergní stimulací a z toho plynoucí lipolýzy (Sunaga et al., 2019).

Cai et al. ve své studii ukázali, že podávání FGF21 tlumí plicní hypertenzi vyvolanou hypoxií. *In vivo* tak činí prostřednictvím snížení plicního arteriálního tlaku, remodelací plicní arterie a ukládáním kolagenu (Cai et al., 2019).

Závěr

V této práci byly shrnuty nejdůležitější funkce FGF21 jak v celém organismu, tak v jednotlivých orgánech, především pak v srdci.

Uvolňování FGF21 z jater je řízeno PPAR α a probíhá v závislosti na cirkadiánním rytmu. Narušení cirkadiánního rytmu pak může vést k poruše příjmu lipidů a může vyústit v obezitu a rezistenci na inzulín. FGF21 také snižuje preference ke sladkému jídlu a má také vliv na regulaci aktivity PPAR γ , hlavního regulátoru adipogeneze. FGF21 je exprimován i v kosterním svalu, a to stejnou měrou jako v jaterní tkáni nalačno. K nárůstu sérové hladiny FGF21 může vést mimo jiné i pravidelné cvičení. V případě obezity lze FGF21 využít farmakologicky jako senzibilátor inzulínu. U obézních potkanů je produkce FGF21 v srdci snížena. Jako spolehlivý biomarker poslouží FGF21 v případě poruch dýchacího řetězce mitochondrií.

FGF21 má kardioprotektivní účinky při infarktu myokardu, srdečním ischemicko-reperfučním poškození, srdeční hypertrofii a při diabetické kardiomyopatii. Nedávné studie odhalily, že FGF21 je nový kardiomyokin a jako takový působí autokrinně na srdeční sval. Na srdce mají vliv systemické i lokální hladiny FGF21. V srdci je FGF21 exprimován zvýšeně např. během hladovění, v reakci na hypertrofické signály i vlivem cvičení.

Podávání FGF21 výrazně potlačuje srdeční hypertrofii, po infarktu myokardu snižuje FGF21 apoptózu kardiomyocytů a snižuje zánětlivou odpověď. V důsledku infarktu myokardu je FGF21 uvolňován z jater a hnědého tuku. K jeho uvolňování z hnědého tuku vede i vystavení chladu. FGF21 je produkován i samotnými kardiomyocyty a vede tak k ochraně srdce před hypertrofickými signály. Naproti tomu se významně zvyšuje v u selhávajícího srdce. Názory na jeho roli v indikaci srdečních chorob se rozcházejí, proto by si tato oblast zasloužila další studium.

Při zpracování této práce jsem se snažila využít co nejvíce dostupných literárních zdrojů, týkajících se tohoto tématu. Vzhledem ke kardioprotektivní funkci FGF21 a známé kardioprotektivní úloze chladu by si kombinace těchto dvou faktorů zasloužila další studium, které bude předmětem mé diplomové práce.

Seznam literatury

- Aimi, F., Georgiopoulou, S., Kalus, I., Lehner, F., Hegglin, A., Limani, P., De Lima, V.G., Rüegg, M.A., Hall, M.N., Lindenblatt, N., et al. (2015). Endothelial Rictor is crucial for midgestational development and sustained and extensive FGF2-induced neovascularization in the adult. *Sci. Rep.* 5, 17705.
- Andersen, B., Beck-Nielsen, H., and Højlund, K. (2011). Plasma FGF21 displays a circadian rhythm during a 72-h fast in healthy female volunteers. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 75, 514–519.
- Anuwatmatee, S., Allison, M.A., Shlipak, M.G., McClelland, R.L., Kramer, H., Tang, S., Hou, L., Rye, K.-A., and Ong, K.L. (2019). Relationship of fibroblast growth factor 21 with kidney function and albuminuria: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant* 34, 1009–1016.
- Asim Javaid, M. (2016). Fibroblast Growth Factors and their Emerging Cancer-Related Aspects.
- Badman, M.K., Pissios, P., Kennedy, A.R., Koukos, G., Flier, J.S., and Maratos-Flier, E. (2007). Hepatic Fibroblast Growth Factor 21 Is Regulated by PPAR α and Is a Key Mediator of Hepatic Lipid Metabolism in Ketotic States. *Cell Metab.* 5, 426–437.
- Badman, M.K., Koester, A., Flier, J.S., Kharitonkov, A., and Maratos-Flier, E. (2009). Fibroblast growth factor 21-deficient mice demonstrate impaired adaptation to ketosis. *Endocrinology* 150, 4931–4940.
- *Belov, A.A., and Mohammadi, M. (2013). Molecular mechanisms of fibroblast growth factor signaling in physiology and pathology. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 5.
- Blaber, S.I., Diaz, J., and Blaber, M. (2015). Accelerated healing in NONcNZO10/LtJ type 2 diabetic mice by FGF-1. *Wound Repair Regen.* 23, 538–549.
- Brahma, M.K., Adam, R.C., Pollak, N.M., Jaeger, D., Zierler, K.A., Pöcher, N., Schreiber, R., Romauch, M., Moustafa, T., Eder, S., et al. (2014). Fibroblast growth factor 21 is induced upon cardiac stress and alters cardiac lipid homeostasis. *J. Lipid Res.* 55, 2229–2241.
- Cai, G., Liu, J., Wang, M., Su, L., Cai, M., Huang, K., Li, X., Li, M., Wang, L., and Huang, X. (2019). Mutual promotion of FGF21 and PPAR γ attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Exp. Biol. Med.* 244, 252–261.
- Chartoumpakis, D. V., Habeos, I.G., Ziros, P.G., Psyrogiannis, A.I., Kyriazopoulou, V.E., and Papavassiliou, A.G. (2011). Brown adipose tissue responds to cold and adrenergic stimulation by induction of FGF21. *Mol. Med.* 17, 736–740.
- Coskun, T., Bina, H.A., Schneider, M.A., Dunbar, J.D., Hu, C.C., Chen, Y., Moller, D.E., and Kharitonkov, A. (2008). Fibroblast Growth Factor 21 Corrects Obesity in Mice. *Endocrinology* 149, 6018–6027.
- Cuevas-Ramos, D., Almeda-Valdés, P., Meza-Arana, C.E., Brito-Córdova, G., Gómez-Pérez, F.J., Mehta, R., Oseguera-Moguel, J., and Aguilar-Salinas, C.A. (2012). Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels. *PLoS One* 7.
- Davis, R.L., Liang, C., Edema-Hildebrand, F., Riley, C., Needham, M., and Sue, C.M. (2013). Fibroblast growth factor 21 is a sensitive biomarker of mitochondrial disease. *Neurology* 81, 1819–1826.
- Domouzoglou, E.M., Fisher, F.M., Astapova, I., Fox, E.C., Kharitonkov, A., Flier, J.S., Hollenberg, A.N., and Maratos-Flier, E. (2014). Fibroblast growth factor 21 and thyroid hormone show mutual regulatory dependency but have independent actions in vivo. *Endocrinology* 155, 2031–2040.
- Dutchak, P.A., Katafuchi, T., Bookout, A.L., Choi, J.H., Yu, R.T., Mangelsdorf, D.J., and Kliewer,

- S.A. (2012). Fibroblast growth factor-21 regulates PPAR γ activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones. *Cell* *148*, 556–567.
- Fisher, F.M., Chui, P.C., Antonellis, P.J., Bina, H.A., Kharitonov, A., Flier, J.S., and Maratos-Flier, E. (2010). Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes* *59*, 2781–2789.
- Fisher, F.M., Estall, J.L., Adams, A.C., Antonellis, P.J., Bina, H.A., Flier, J.S., Kharitonov, A., Spiegelman, B.M., and Maratos-Flier, E. (2011). Integrated regulation of hepatic metabolism by fibroblast growth factor 21 (FGF21) in vivo. *Endocrinology* *152*, 2996–3004.
- Fisher, F.M., Chui, P.C., Nasser, I.A., Popov, Y., Cunniff, J.C., Lundasen, T., Kharitonov, A., Schuppan, D., Flier, J.S., and Maratos-Flier, E. (2014). Fibroblast growth factor 21 limits lipotoxicity by promoting hepatic fatty acid activation in mice on methionine and choline-deficient diets. *Gastroenterology* *147*, 1073-1083.e6.
- Fujii, N., Uta, S., Kobayashi, M., Sato, T., Okita, N., and Higami, Y. (2019). Impact of aging and caloric restriction on fibroblast growth factor 21 signaling in rat white adipose tissue. *Exp. Gerontol.* *118*, 55–64.
- Ge, X., Chen, C., Hui, X., Wang, Y., Lam, K.S.L., and Xu, A. (2011). Fibroblast growth factor 21 induces glucose transporter-1 expression through activation of the serum response factor/Ets-like protein-1 in adipocytes. *J. Biol. Chem.* *286*, 34533–34541.
- Guo, Y., Liu, Q., Gui, Y., Liao, C., and Xu, D. (2016). Exercise promotes cardiac-specific fibroblast growth factor 21 expression. *Int. J. Cardiol.* *203*, 532–533.
- Han, X., Chen, C., Cheng, G., Xie, C., Yang, M., Shou, X., and Sun, C. (2015). Serum fibroblast growth factor 21 levels are increased in atrial fibrillation patients. *Cytokine* *73*, 176–180.
- Herriges, J.C., Verheyden, J.M., Zhang, Z., Sui, P., Zhang, Y., Anderson, M.J., Swing, D.A., Zhang, Y., Lewandoski, M., and Sun, X. (2015). FGF-Regulated ETV Transcription Factors Control FGF-SHH Feedback Loop in Lung Branching. *Dev. Cell* *35*, 322–332.
- Hojman, P., Pedersen, M., Nielsen, A.R., Krogh-Madsen, R., Yfanti, C., Åkerstrom, T., Nielsen, S., and Pedersen, B.K. (2009). Fibroblast growth factor-21 is induced in human skeletal muscles by hyperinsulinemia. *Diabetes* *58*, 2797–2801.
- Von Holstein-Rathlou, S., Bondurant, L.D., Peltekian, L., Naber, M.C., Yin, T.C., Claflin, K.E., Urizar, A.I., Madsen, A.N., Ratner, C., Holst, B., et al. (2016). FGF21 mediates endocrine control of simple sugar intake and sweet taste preference by the liver. *Cell Metab.* *23*, 335–343.
- Hondares, E., Iglesias, R., Giralt, A., Gonzalez, F.J., Giralt, M., Mampel, T., and Villarroya, F. (2011). Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue. *J. Biol. Chem.* *286*, 12983–12990.
- Hu, S., Cao, S., Tong, Z., and Liu, J. (2018). FGF21 protects myocardial ischemia-reperfusion injury through reduction of miR-145-mediated autophagy. *Am. J. Transl. Res.* *10*, 3677–3688.
- Inagaki, T., Dutchak, P., Zhao, G., Ding, X., Gautron, L., Parameswara, V., Li, Y., Goetz, R., Mohammadi, M., Esser, V., et al. (2007). Endocrine Regulation of the Fasting Response by PPAR α -Mediated Induction of Fibroblast Growth Factor 21. *Cell Metab.* *5*, 415–425.
- Inagaki, T., Lin, V.Y., Goetz, R., Mohammadi, M., Mangelsdorf, D.J., and Kliewer, S.A. (2008). Inhibition of Growth Hormone Signaling by the Fasting-Induced Hormone FGF21. *Cell Metab.* *8*, 77–83.
- Itoh, N., and Ornitz, D.M. (2004). Evolution of the Fgf and Fgfr gene families. *Trends Genet.* *20*, 563–569.
- Izumiya, Y., Bina, H.A., Ouchi, N., Akasaki, Y., Kharitonov, A., and Walsh, K. (2008). FGF21 is

an Akt-regulated myokine. *FEBS Lett.* 582, 3805–3810.

Joki, Y., Ohashi, K., Yuasa, D., Shibata, R., Ito, M., Matsuo, K., Kambara, T., Uemura, Y., Hayakawa, S., Hiramatsu-Ito, M., et al. (2015). FGF21 attenuates pathological myocardial remodeling following myocardial infarction through the adiponectin-dependent mechanism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 459, 124–130.

Keipert, S., Kutschke, M., Ost, M., Schwarzmayer, T., van Schothorst, E.M., Lamp, D., Brachthäuser, L., Hamp, I., Mazibuko, S.E., Hartwig, S., et al. (2017). Long-Term Cold Adaptation Does Not Require FGF21 or UCP1. *Cell Metab.* 26, 437-446.e5.

Kharitonov, A., Shiyanova, T.L., Koester, A., Ford, A.M., Micanovic, R., Galbreath, E.J., Sandusky, G.E., Hammond, L.J., Moyers, J.S., Owens, R.A., et al. (2005). FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J. Clin. Invest.* 115, 1627–1635.

Kim, K.H., Kim, S.H., Min, Y.K., Yang, H.M., Lee, J.B., and Lee, M.S. (2013a). Acute Exercise Induces FGF21 Expression in Mice and in Healthy Humans. *PLoS One* 8.

Kim, K.H., Jeong, Y.T., Oh, H., Kim, S.H., Cho, J.M., Kim, Y.N., Kim, S.S., Kim, D.H., Hur, K.Y., Kim, H.K., et al. (2013b). Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine. *Nat. Med.* 19, 83–92.

Kohara, M., Masuda, T., Shiizaki, K., Akimoto, T., Watanabe, Y., Honma, S., Sekiguchi, C., Miyazawa, Y., Kusano, E., Kanda, Y., et al. (2017). Association between circulating fibroblast growth factor 21 and mortality in end-stage renal disease. *PLoS One* 12.

Kuo, C.-H., Sung, M.-C., Chen, P.-K., Chang, B.-I., Lee, F.-T., Cho, C.-F., Hsieh, T.-T., Huang, Y.-C., Li, Y.-H., Shi, G.-Y., et al. (2015). FGFR1 mediates recombinant thrombomodulin domain-induced angiogenesis. *Cardiovasc. Res.* 105, 107–117.

Laeger, T., Henagan, T.M., Albarado, D.C., Redman, L.M., Bray, G.A., Noland, R.C., Münzberg, H., Hutson, S.M., Gettys, T.W., Schwartz, M.W., et al. (2014). FGF21 is an endocrine signal of protein restriction. *J. Clin. Invest.* 124, 3913–3922.

Lee, P., Brychta, R.J., Linderman, J., Smith, S., Chen, K.Y., and Celi, F.S. (2013). Mild cold exposure modulates fibroblast growth factor 21 (FGF21) diurnal rhythm in humans: Relationship between FGF21 levels, lipolysis, and cold-induced thermogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, E98.

Lemberger, T., Saladin, R., Vázquez, M., Assimakopoulos, F., Staels, B., Desvergne, B., Wahli, W., and Auwerx, J. (1996). Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor α gene is stimulated by stress and follows a diurnal rhythm. *J. Biol. Chem.* 271, 1764–1769.

Li, S., Zhu, Z., Xue, M., Yi, X., Liang, J., Niu, C., Chen, G., Shen, Y., Zhang, H., Zheng, J., et al. (2019a). Fibroblast growth factor 21 protects the heart from angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and dysfunction via SIRT1. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.* 1865, 1241–1252.

Li, X., Hong, Y., He, H., Jiang, G., You, W., Liang, X., Fu, Q., Han, S., Lian, Q., and Zhang, Y. (2019b). FGF21 Mediates Mesenchymal Stem Cell Senescence via Regulation of Mitochondrial Dynamics.

Lin, Z., Zhou, Z., Liu, Y., Gong, Q., Yan, X., Xiao, J., Wang, X., Lin, S., Feng, W., and Li, X. (2011). Circulating FGF21 levels are progressively increased from the early to end stages of chronic kidney diseases and are associated with renal function in Chinese. *PLoS One* 6.

Liu, S.Q., Tefft, B.J., Roberts, D.T., Zhang, L.Q., Ren, Y., Li, Y.C., Huang, Y., Zhang, D., Phillips, H.R., and Wu, Y.H. (2012). Cardioprotective proteins upregulated in the liver in response to experimental myocardial ischemia. *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.* 303.

Liu, S.Q., Roberts, D., Kharitonov, A., Zhang, B., Hanson, S.M., Li, Y.C., Zhang, L.Q., and Wu, Y.H. (2013). Endocrine protection of ischemic myocardium by FGF21 from the liver and adipose

tissue. *Sci. Rep.* 3.

Lü, Y., Liu, J.H., Zhang, L.K., Du, J., Zeng, X.J., Hao, G., Huang, J., Zhao, D.H., Wang, G.Z., and Zhang, Y.C. (2010). Fibroblast growth factor 21 as a possible endogenous factor inhibits apoptosis in cardiac endothelial cells. *Chin. Med. J. (Engl.)* 123, 3417–3421.

Mäkelä, J., Tselykh, T. V., Maiorana, F., Eriksson, O., Do, H.T., Mudò, G., Korhonen, L.T., Belluardo, N., and Lindholm, D. (2014). Fibroblast growth factor-21 enhances mitochondrial functions and increases the activity of PGC-1 α in human dopaminergic neurons via Sirtuin-1. *Springerplus* 3.

Markan, K.R., Naber, M.C., Ameka, M.K., Anderegg, M.D., Mangelsdorf, D.J., Kliewer, S.A., Mohammadi, M., and Potthoff, M.J. (2014). Circulating FGF21 is liver derived and enhances glucose uptake during refeeding and overfeeding. *Diabetes* 63, 4057–4063.

Morovat, A., Weerasinghe, G., Nesbitt, V., Hofer, M., Agnew, T., Quaghebeur, G., Sergeant, K., Fratter, C., Guha, N., Mirzazadeh, M., et al. (2017). Use of FGF-21 as a Biomarker of Mitochondrial Disease in Clinical Practice. *J. Clin. Med.* 6, 80.

Muise, E.S., Azzolina, B., Kuo, D.W., El-Sherbeini, M., Tan, Y., Yuan, X., Mu, J., Thompson, J.R., Berger, J.P., and Wong, K.K. (2008). Adipose fibroblast growth factor 21 is up-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor γ and altered metabolic states. *Mol. Pharmacol.* 74, 403–412.

*Murata, Y., Konishi, M., and Itoh, N. (2011). FGF21 as an endocrine regulator in lipid metabolism: From molecular evolution to physiology and pathophysiology. *J. Nutr. Metab.* 2011.

Nishimura, T., Nakatake, Y., Konishi, M., and Itoh, N. (2000). Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim. Biophys. Acta - Gene Struct. Expr.* 1492, 203–206.

Ogawa, Y., Kurosu, H., Yamamoto, M., Nandi, A., Rosenblatt, K.P., Goetz, R., Eliseenkova, A. V., Mohammadi, M., and Kuro-O, M. (2007). β Klotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 7432–7437.

Ong, K.L., Januszewski, A.S., O'Connell, R., Jenkins, A.J., Xu, A., Sullivan, D.R., Barter, P.J., Hung, W.T., Scott, R.S., Taskinen, M.R., et al. (2015). The relationship of fibroblast growth factor 21 with cardiovascular outcome events in the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes study. *Diabetologia* 58, 464–473.

Ong, K.L., Campbell, S., Wu, B.J., McClelland, R.L., Kokkinos, J., Szklo, M., Polak, J.F., Allison, M.A., and Rye, K.A. (2019). Relationship of fibroblast growth factor 21 with subclinical atherosclerosis and cardiovascular events: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 287, 46–53.

*Ornitz, D.M., and Itoh, N. (2001). Protein family review: Fibroblast growth factors. *Genome Biol.* 2, reviews3005.1-3005.12.

Owen, B.M., Mangelsdorf, D.J., and Kliewer, S.A. (2015). Tissue-specific actions of the metabolic hormones FGF15/19 and FGF21. *Trends Endocrinol. Metab.* 26, 22–29.

Patel, V., Adya, R., Chen, J., Ramanjaneya, M., Bari, M.F., Bhudia, S.K., Hillhouse, E.W., Tan, B.K., and Randevara, H.S. (2014). Novel insights into the cardio-protective effects of FGF21 in lean and obese rat hearts. *PLoS One* 9.

Planavila, A., Redondo, I., Hondares, E., Vinciguerra, M., Munts, C., Iglesias, R., Gabrielli, L.A., Sitges, M., Giralt, M., Van Bilsen, M., et al. (2013). Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice. *Nat. Commun.* 4, 1–12.

Potthoff, M.J., Inagaki, T., Satapati, S., Ding, X., He, T., Goetz, R., Mohammadi, M., Finck, B.N., Mangelsdorf, D.J., Kliewer, S.A., et al. (2009). FGF21 induces PGC-1 α and regulates carbohydrate

and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *106*, 10853–10858.

Salehi, M.H., Kamalidehghan, B., Houshmand, M., Aryani, O., Sadeghizadeh, M., and Mossalaeie, M.M. (2013). Association of fibroblast growth factor (FGF-21) as a biomarker with primary mitochondrial disorders, but not with secondary mitochondrial disorders (Friedreich Ataxia). *Mol. Biol. Rep.* *40*, 6495–6499.

Sarruf, D.A., Thaler, J.P., Morton, G.J., German, J., Fischer, J.D., Ogimoto, K., and Schwartz, M.W. (2010). Fibroblast Growth Factor 21 Action in the Brain Increases Energy Expenditure and Insulin Sensitivity in Obese Rats. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.10.2147> for details. *Diabetes*. [Diabetesjournals.Org](https://doi.org/10.2337/diabetes.49.10.2147) DIABETES *59*.

Schlein, C., Talukdar, S., Heine, M., Fischer, A.W., Krott, L.M., Nilsson, S.K., Brenner, M.B., Heeren, J., and Scheja, L. (2016). FGF21 lowers plasma triglycerides by accelerating lipoprotein catabolism in white and brown adipose tissues. *Cell Metab.* *23*, 441–453.

Shibata, R., Izumiya, Y., Sato, K., Papanicolaou, K., Kihara, S., Colucci, W.S., Sam, F., Ouchi, N., and Walsh, K. (2007). Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction. *J. Mol. Cell. Cardiol.* *42*, 1065–1074.

De Sousa-Coelho, A.L., Marrero, P.F., and Haro, D. (2012). Activating transcription factor 4-dependent induction of FGF21 during amino acid deprivation. *Biochem. J.* *443*, 165–171.

De Sousa-Coelho, A.L., Relat, J., Hondares, E., Pérez-Martí, A., Ribas, F., Villarroya, F., Marrero, P.F., and Haro, D. (2013). FGF21 mediates the lipid metabolism response to amino acid starvation. *J. Lipid Res.* *54*, 1786–1797.

Stei, S., Bachmann, A., Lossner, U., Kratzsch, J., Blüher, M., Stumvoll, M., and Fasshauer, M. (2009). Serum levels of the adipokine FGF21 depend on renal function. *Diabetes Care* *32*, 126–128.

Sunaga, H., Koitabashi, N., Iso, T., Matsui, H., Obokata, M., Kawakami, R., Murakami, M., Yokoyama, T., and Kurabayashi, M. (2019). Activation of cardiac AMPK-FGF21 feed-forward loop in acute myocardial infarction: Role of adrenergic overdrive and lipolysis byproducts. *Sci. Rep.* *9*.

Suomalainen, A., Elo, J.M., Pietiläinen, K.H., Hakonen, A.H., Sevastianova, K., Korpela, M., Isohanni, P., Marjavaara, S.K., Tyni, T., Kiuru-Enari, S., et al. (2011). FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: A diagnostic study. *Lancet Neurol.* *10*, 806–818.

Talukdar, S., Owen, B.M., Song, P., Hernandez, G., Zhang, Y., Zhou, Y., Scott, W.T., Paratala, B., Turner, T., Smith, A., et al. (2016). FGF21 regulates sweet and alcohol preference. *Cell Metab.* *23*, 344–349.

Tang, T.T., Li, Y.Y., Li, J.J., Wang, K., Han, Y., Dong, W.Y., Zhu, Z.F., Xia, N., Nie, S.F., Zhang, M., et al. (2018). Liver-heart crosstalk controls IL-22 activity in cardiac protection after myocardial infarction. *Theranostics* *8*, 4552–4562.

*Thissen, J.-P., Underwood, L.E., and Ketelslegers, J.-M. (1999). Regulation of Insulin-like Growth Factor-I in Starvation and Injury. *Nutr. Rev.* *57*, 167–176.

Tong, X., Muchnik, M., Chen, Z., Patel, M., Wu, N., Joshi, S., Rui, L., Lazar, M.A., and Yin, L. (2010). Transcriptional repressor E4-binding protein 4 (E4BP4) regulates metabolic hormone Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) during circadian cycles and feeding. *J. Biol. Chem.* *285*, 36401–36409.

Tyynismaa, H., Carroll, C.J., Raimundo, N., Ahola-Erkkilä, S., Wenz, T., Ruhanen, H., Guse, K., Hemminki, A., Peltola-Mjøsund, K.E., Tulkki, V., et al. (2010). Mitochondrial myopathy induces a starvation-like response.

Vázquez, P., Hernández-Sánchez, C., Escalona-Garrido, C., Pereira, L., Contreras, C., López, M., Balsinde, J., de Pablo, F., and Valverde, Á.M. (2018). Increased FGF21 in brown adipose tissue of tyrosine hydroxylase heterozygous mice: Implications for cold adaptation. *J. Lipid Res.* 59, 2308–2320.

Wang, S., Wang, Y., Zhang, Z., Liu, Q., and Gu, J. (2017). Cardioprotective effects of fibroblast growth factor 21 against doxorubicin-induced toxicity via the SIRT1/LKB1/AMPK pathway. *Cell Death Dis.* 8, e3018.

Xu, J., Stanislaus, S., Chinookoswong, N., Lau, Y.Y., Hager, T., Patel, J., Ge, H., Weiszmann, J., Lu, S.C., Graham, M., et al. (2009). Acute glucose-lowering and insulin-sensitizing action of FGF21 in insulin-resistant mouse models - Association with liver and adipose tissue effects. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* 297.

Yang, H., Feng, A., Lin, S., Yu, L., Lin, X., Yan, X., Lu, X., and Zhang, C. (2018). Fibroblast growth factor-21 prevents diabetic cardiomyopathy via AMPK-mediated antioxidation and lipid-lowering effects in the heart article /13/2 /13/95 /64/60 /96/95. *Cell Death Dis.* 9.

Yu, H., Xia, F., Lam, K.S., Wang, Y., Bao, Y., Zhang, J., Gu, Y., Zhou, P., Lu, J., Jia, W., et al. (2011). Circadian Rhythm of Circulating Fibroblast Growth Factor 21 Is Related to Diurnal Changes in Fatty Acids in Humans. *Clin. Chem.* 57, 691–700.

Zhang, W., Chu, S., Ding, W., and Wang, F. (2015). Serum Level of Fibroblast Growth Factor 21 Is Independently Associated with Acute Myocardial Infarction. *PLoS One* 10, e0129791.

Sekundární citace jsou označeny hvězdičkou (*).