

ABSTRAKT

Peptidy snižující příjem potravy neboli anorexigenní peptidy mají velký potenciál v léčbě obezity a jejích komplikací, jako jsou například vysoké hladiny glukózy nebo vysoký krevní tlak. Nevýhodou těchto látek je neschopnost prostoupit hematoencefalickou bariérou do mozku po periferním podání. V naší laboratoři byly navrženy a syntetizovány lipidizované analogy peptidu uvolňujícího prolaktin (PrRP), u kterých byla prokázána vyšší stabilita v krevní plazmě a centrální biologický účinek po periferním podání. Tento centrální účinek byl navíc potvrzen zvýšenou aktivitou proteinu c-Fos v příslušných hypotalamických jádrech.

Cílem této disertační práce bylo zjistit efektivní dávku palmitovaných PrRP31 analogů v akutních experimentech na příjem potravy a charakterizovat jejich dlouhodobý efekt v myších a potkaních modelech obezity a diabetu. Pro tyto studie byly použity následující modely: dietou indukované obézní (DIO) myši (C57Bl/6J), DIO potkani Sprague Dawley a dva modely s nefunkčním leptinovým receptorem: ZDF (Zucker diabetic fatty) potkani a spontánně hypertenzní obézní (SHROB) potkani.

Příjem vysokotukové diety zvýšil u myší i potkanů tělesnou hmotnost a krevní tlak. Dvoutýdenní intraperitoneální léčba palmitovaným analogem PrRP31 významně snížila příjem potravy i tělesnou hmotnost. Tato léčba dále zlepšila také glukózovou toleranci u DIO potkanů a navrátila krevní tlak k fyziologickým hodnotám u DIO myší. U ZDF a SHROB potkanů intraperitoneální léčba snížila příjem potravy, ale neovlivnila tělesnou hmotnost, pravděpodobně kvůli částečné leptinové rezistenci, která je důsledkem nefunkčního leptinového receptoru. Překvapivě léčba významně zlepšila glukózovou toleranci u SHROB potkanů a byla zde tendence ke zlepšení glukózové tolerance i u ZDF potkanů. Předpokládáme, že funkční leptinová signalizace je důležitá pro anorexigenní účinek a nikoli pro antidiabetický účinek palmitovaného PrRP31.

Lipidizované analogy PrRP31 prokázaly anti-obezitní a anti-diabetické účinky ve zvířecích modelech s obezitou a metabolickými poruchami. Palmitované analogy PrRP jsou díky svým anorexigenním, hmotnost snižujícím a navíc antidiabetickým účinkům atraktivními kandidáty pro léčbu obezity a diabetu.