

NOVÉ FARMAKOLOGICKÉ INTERVENCE OVLIVŇUJÍCÍ PŘÍJEM POTRAVY

Vypracovala: Bc. Andrea Špolcová

ABSTRAKT

Peptid uvolňující prolaktin (PrRP) byl objeven jako endogenní ligand k sirotčímu GPR10 receptoru. Jeho první zjištěnou funkcí bylo zvyšování uvolňování prolaktinu (PRL) *in vitro* i *in vivo*. Tato funkce však byla zpochybněna a není pokládána za primární funkci PrRP. Skutečnost, že myši bez genu pro PrRP či GPR10 trpí hyperfagií a rozvíjí se u nich obezita, vedla k úvaze, že PrRP by mohl působit jako anorexigenní faktor. Noví agonisté PrRP by mohli mít selektivní dlouhotrvající anorexigenní účinek a antagonisté by mohli pomoci objasnit mechanismus působení PrRP a napomoci tak účinné léčbě obezity a metabolického syndromu. V naší nedávné studii (Maixnerová et al., *Peptides* (2011)) byla pomocí imunodetekce prokázána přítomnost receptoru pro PrRP u tří tumorových hypofyzárních buněčných linií. Pomocí saturačních vazebných experimentů byla charakterizována vazba PrRP k tomuto receptoru. PrRP31 a PrRP20, které se přirozeně vyskytují v organizmu, vykazovaly srovnatelnou afinitu k receptoru, oba spouštěly buněčnou signalizaci a působily na zvýšení uvolňování PRL u buněčné linie RC-4B/C. Zároveň po injektování do třetí mozkové komory hladových myší působily na snižování příjmu potravy. V této práci byly prováděny experimenty s analogy PrRP20, u kterých byl koncový fenylalanin v pozici 31 modifikován na aromatickém kruhu. Analogy, které na C-konci měly aromatické jádro s navázanou halogenovou, hydroxylovou aj. skupinou měly zachovanou vysokou afinitu k receptoru i dobrou funkčnost při spouštění buněčné signalizace a uvolňování prolaktinu na RC-4B/C. Navíc anorexigenní efekt po centrálním podání těchto analogů hladovým myším byl prodloužený. Na snižování příjmu potravy také významně působil analog, kterému koncový fenylalanin chyběl.

KLÍČOVÁ SLOVA

Peptid uvolňující prolaktin

Analogy PrRP20

Receptor GPR10