

Leptin

JAK ROZUMĚT SYTOSTI A HLADU

Třetího listopadu byly v kalifornském Mountain View slavnostně předávány tzv. Breakthrough prizes pro rok 2020 („ceny za průlom“, občas přezdívané „vědecké Oscary“). Jednu z trofejí v kategorii věd o živé přírodě (life sciences) spolu s prémie 3 000 000 dolarů převzal i Jeffrey M. Friedman z Rockefellerovy univerzity a Lékařského ústavu Howarda Hughese (Howard Hughes Medical Institute). Čím si tuto poctu zasloužil? Stál v devadesátých letech u objevu leptinu, klíčového hormonu ve zbrusu nové signalizační kaskádě regulující pocit sytosti. Díky němu a jeho následovníkům víme, že za obezitou stojí z velké části spíš nešťastné geny než slabá vůle.

text **PETR ZOUHAR**

DNES ZNÁME sekvenci celého genomu člověka i laboratorních hlodavců, a chceme-li zkoumat, k čemu je nějaký gen dobrý, můžeme „vyrobit“ myš, u které je onen konkrétní gen cílenou mutací vyřazen z činnosti (tzv. knock-out). Leptin však byl objeven v dobách, kdy takové znalosti a techniky byly ještě hudbou budoucnosti. Jeho příběh se vlastně začal psát už dávno před Friedmanem, v roce 1949. Tehdy se ve zvěřinci Jacksonovy laboratoře ve státě Maine po mnohačetném příbuzenském křížení náhodou narodila mutovaná myš vynikající svou zravostí a enormním nárůstem tělesné hmotnosti. Následné genetické analýzy odhalily, že tyto vlastnosti způsobila mutace v jednom blíže neurčeném místě 6. myšního chromozomu. Toto místo bylo označeno za gen *ob* (jako *obesity*; homozygotní mutantní myši proto nesou označení *ob/ob*). Náhodná mutace tehdy výzkumníkům poskytla období moderních cíleně „knockoutovaných“ zvířat.

V šedesátých letech identifikoval Douglas Coleman další myš vyznačující se svou nenasytností, otýlostí a rozvojem cukrovky. Za tímto chováním stála mutace v jiném genu (tentokrát na 4. myším chromozomu), jenž byl pojmenován *db* (od *diabetes*). Dnes víme, že gen *ob* kóduje hormon leptin, který

v mozku navozuje pocit sytosti (takže mutované myši *ob/ob*, které leptin postrádají, bez ustání žerou). Podle *db* genu pak vzniká leptinový receptor, takže myši *db/db* mají v krvi vysoké hladiny leptinu, nedokážou na něj však reagovat kvůli nefunkčnímu receptoru, a proto se přejídají rovněž (viz také Vesmír 76, 133, 1997/3).

Jak jsme ale k tomuto poznání dospěli? Vodítko poskytly už klasické fyziologické experimenty z dob, kdy molekulární biologie byla ještě v plenkách. Klíčové (byť pro nezavěšeného čtenáře na pohled kontroverzní) pokusy provedl objevitel myši *db/db* Doug Coleman. Použil metodu parabiozy (čili spojení krevních oběhů) normálních myši *s ob/ob* a *db/db* mutanty. Takto sešité dvojice zvířat vykazovaly zajímavé potravní chování. Pokud se spojila normální myš s myší *ob/ob*, dostávala mutovaná myš leptin z krevního oběhu normální myši. Poprvé v životě tak zakusila pocit sytosti, snížila příjem potravy a zhubla. Myš *db/db* naopak zaplavila krevní oběh svého partnera tak vysokými hladinami leptinu, že zvíře (ať už šlo o myš normální, nebo *ob/ob*) zcela přestalo žrát. Coleman tehdy vyslovil (správnou) domněnku, že gen *ob* kóduje nějaký hormon uvolňovaný do krve a gen *db* receptor, který myši umožní na tento

hormon reagovat. Tloustnoucí myš *db/db* produkovala očividně zvýšené množství záhadného hormonu, takže se zdálo, že celý systém je regulován jakousi negativní zpětnou vazbou: Tlustá myš produkuje hormon, který (je-li dostupný jeho receptor) snižuje příjem potravy a působí hubnutí, což teoreticky vede k poklesu produkce onoho hormonu. Stále však nebylo známo přesné místo, kde geny na chromozomech leží, ani tkáň, která hormon produkuje.

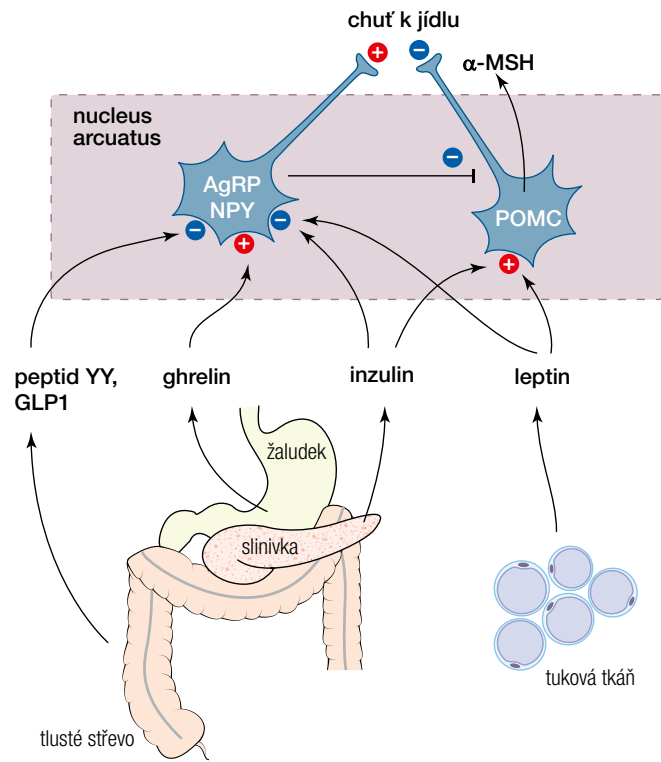
TUK A MOZEK

Nastal hon na předpovězený hormon. A tady do hry vstoupil J. M. Friedman. Nejprve se podílel na odhalení skutečnosti, že tehdejší horký kandidát na produkt genu *ob* – hormon cholecystokinin – je kódován na myším chromozomu 9 (zatímco gen *ob* leží, jak bylo řečeno, na chromozomu 6). Příštích 10 let se Friedman trpělivě snažil najít ten správný gen metodou pozičního klonování chromozomu 6. A úspěch se nakonec dostavil. V roce 1994 se ukázalo, že sonda označená pracovně 2G7 rozeznává mRNA původem z 6. chromozomu přítomnou (nebo chybějící) v tukové tkáni normálních (nebo mutovaných) myši. Tak byl objeven hormon i místo jeho produkce. Leptin (pojmenovaný podle řeckého *leptos* – štíhlý, subtilní, delikátní) byl vůbec prvním známým hormonem tukové tkáně (dnes víme o řadě dalších molekul – souhrnně jim říkáme adipokiny).

Jakmile byla známa sekvence genu *ob*, bylo už relativně snadné nalézt jeho analog i u člověka. Skutečnost, že se leptin vázal na neurony v některých jádrech hypotalamu, záhy vedla k objevu leptinového receptoru v této tkáni – produktu genu *db*. Následné práce odhalily dvě populace neuronů protikladně ovlivňujících chuť k jídlu a pocit sytosti (obr. 1) v *nucleo arcuato*. Jedna taková populace stimulovaná leptinem produkuje protein proopiomelanokortin (POMC, říkáme jim proto neurony POMC), který lze sestříhat na hormon α -MSH (hormon α stimuluje melanocyty). Ten působí na další neurony a v důsledku navozuje pocit sytosti. Opačné účinky mají neuropeptid Y (NPY) a AgRP (*agouti-related protein*) produkované druhou populací neuronů (viz rámeček *Žluté a nemocné*). Ty leptin naopak tlumí. Tento vyvážený systém přitom vnímá a vyhodnocuje kromě leptinu i další podněty. Působí na něj třeba inzulin nebo hormon ghrelin vyráběný v žaludku (Vesmír 99, 32, 2020/1). Další nervová centra mohou zase rychle dodávat informace např. o dostupnosti potravy. Leptin je tudíž velmi důležitým faktorem, avšak jen jedním z mnoha, které ovlivňují chuť k jídlu.

NADĚJE A ZKLAMÁNÍ

Od Friedmana tedy víme, že tuková tkáň vylučuje hormon s anorexigenním účinkem



(tlumícím příjem potravy). Rekl by se: Hromadí-li se tuk, roste produkce leptinu a klesá chuť k jídlu, což vede k redukci tukových zásob čili jakási ideální zpětnovazebná smyčka kontrolující tělesnou hmotnost. Pokud někdo nadměru ztloustne, možná by mu pomohla injekce leptinu. Jenže chyba lávky! Co funguje u myši *ob/ob* a několika málo pacientů s nefunkčním leptinovým genem, to je zcela neúčinné u většiny obézních jedinců. Ti totiž mají leptinu nadbytek (podobně jako myš *db/db*), ale příliš u nich

nezabírá; přejídají se stále. Doufal-li někdo v použití leptinu jako zázračného léku proti obezitě, zklamal se. Začalo se mluvit o tom, že tlouštíci trpí necitlivostí k leptinu – leptinovou rezistencí (obdobně jako diabetici 2. typu trpí rezistencí inzulinovou). Leptinová signalizační dráha je v takových situacích v buňkách blokována. Ztížen je i přenos leptinu do mozku přes hematoencefalickou bariéru. Zkrátka ať se narůstající tuková tkáň snaží produkovat sebevíc leptinu, mozek zůstává hluchý.

Žluté a nemocné

PŘI VÝZKUMU řízení příjmu potravy hrály vedle myši *ob/ob* a *db/db* důležitou roli i další mutantní kmeny, mezi nimi zejména žluté myši *agouti* (*agouti yellow*, A^y). Gen *agouti* (A) byl odjakživa spojován s produkcí kožního pigmentu. Byla známa řada mutací způsobujících různé zbarvení srsti. Z nich budily nejvíc pozornosti právě varianty pro žlutou srst (*lethal yellow* – A^y a *viable yellow* – A^{vy}). Proč? Plody se dvěma kopiemi A^y hynou už v průběhu zárodečného vývoje, jediná kopie A^y se u myši projeví nejen žlutou srstí, ale i sklonem k přežírání, obezitě a rakovině.

Jak žlutá barva kožičky souvisí s tloušťkou, bylo dlouhou dobu záhadou. Dnes víme, že produkci černého barviva eumelaninu v kůži spouští α -MSH, nám dobře známý z neuronů POMC v hypotalamu (viz také obr. 1). Produkt genu A je tzv. ASP (*agouti-signalling peptide*), který působení α -MSH tlumí, což vede k převaze rezavého barviva feomelaninu. ASP se normálně objevuje pouze v kůži, a to ještě v konkrétním čase zárodečného vývoje. Mutace A^y a A^{vy} postihují regulační sekvence genu A a vedou k tomu, že je ASP vyráběn všude a pořád. Konkrétně v hypotalamu ASP neustále brání pocitu sytosti vyvolávaného α -MSH, a způsobuje tím přejídání. ASP má v hypotalamu stejný účinek jako *agouti-related protein* (AgRP) u nemutovaných zvířat – odtud ostatně pochází název AgRP.

Pro zajímavost dodejme, že gen A má ještě jednu nečekanou spojitost se stravováním. Produkci řady proteinů lze epigeneticky potlačit metylací regulačních sekvencí jejich genů. Proto lze nadměrný výrobě ASP po celém těle mutovaných myši zabránit včasným podáváním zvýšeného množství látek poskytujících metylové skupiny, např. kyseliny listové, cholinu nebo methioninu. Mutace se poté plně projeví pouze u potomků matek, jejichž dieta tyto doplňky neobsahovala.

1. SCHÉMA řízení příjmu potravy. Pociť hladu je vyvoláván aktivací neuronů produkujících NPY a AgRP a tlumenem neuronů produkujícími protein POMC (upravovaný dále na α -MSH). Jsou-li neurony NPY/AgRP aktivní, tlumí samy o sobě činnost neuronů POMC. Neurony NPY/AgRP stimulují žaludeční hormon hladu ghrelin a tlumí je např. leptin, inzulin a peptid YY. Leptin a inzulin naopak stimulují neurony POMC. Další vysvětlení v textu. (GLP1 je glukagonu podobný peptid – glucagon-like peptide 1.)

Možná tu ale leptin není od toho, aby nás upozornil, že už bylo přejídání dost. Některé indicie ukazují, že je tomu spíš naopak: Tuková tkáň dává vylučováním leptinu najevo, že je vše v pořádku – nehladovíme. Proto je možná tím důležitým signálem nedostatek leptinu, a ne jeho nadbytek. Tehdy náš mozek ví, že jde do tuhého. Pociťujeme silný hlad a zároveň se spouští mnoho spořivých procesů, které nám umožní vystačit s tenčími se zásobami tuku co nejdéle. Proto je nedostatek leptinu spojen se změnou hladiny hormonů hypofýzy, sníženou plodností a poruchami imunity i krvetvotby.

Při boji s obezitou tedy leptin žalostně selhává, jeho podávání však výrazně pomáhá v situacích, kdy je ho v těle nedostatek, např. při lipodystrofi (poruše tvorby tukové tkáně). Pro lipodystrofii je leptin dokonce schváleným léčivem. Dále pomáhá snižovat hladiny krevní glukózy u hladavčích modelů diabetu 1. typu. Zde ovšem panují pochybnosti, zda se podobné účinky podaří prokázat i u lidských diabetiků, protože zvířecí modely se od reálných pacientů liší právě velmi nízkými hladinami leptinu. Leptin proto (navzdory určitému zklamání) rozhodně nevyhází z hledáčku farmaceutických společností.

KDE SE BERE OBEZITA

Veřejnost má v příčinách přibírání hmotnosti často jasno: Stojí za ním lenost a obžerství, tedy hned dva ze sedmi smrtelných hříchů. Na druhou stranu farmaceutické firmy pochopitelně vyvíjejí nemalé úsilí, aby prosadily obezitu mezi oficiální choroby. Genetické výzkumy posledních desetiletí naznačují, že tlouštíci jsou v tom z velké části skutečně neviní. Ačkoliv obezita způsobená poruchou konkrétního genu je relativně vzácná, stále může stát až za 10 % případů morbidní obezity. Podezřelých genů je dlouhá řada (např. leptin, jeho receptor nebo další geny zapojené do regulace příjmu potravy). Mutace je nemusejí vždy zcela vyřadit z činnosti, mohou jen nepatrně zhoršit jejich správnou funkci. Pokud se takových postižených genů nahromadí víc, může to snadno vést k zvýšenému pocitu hladu nebo třeba chuti na sladké. Výzkum odděleně vychovávaných dvojčat naznačil, že dědičnost obezity se pohybuje mezi 70 a 80 %. To, co bychom šmahem označili za slabou vůli, je ve skutečnosti z velké části důsledek genetické výbavy.

Před čtvrtstoletím byl objev leptinu výsledkem trpělivého úsilí důmyslně využívajícího tehdy dostupné výzkumné metody. Otevřel cestu k dalším vzrušujícím poznatkům a nalezl uplatnění i v klinické praxi. Vedl k přehodnocení našeho pohledu na příspěvek dědičnosti k rozvoji obezity. Vědecký Oscar tak nepochybně putuje do správných rukou. ●