Chemické Listy

Referát

www.chemicke-listy.cz

PEPTID UVOLŇUJÍCÍ PROLAKTIN: NEUROPEPTID S NEVHODNÝM JMÉNEM, ALE VHODNÝMI VLASTNOSTMI PRO LÉČBU OBEZITY, DIABETU 2. TYPU I ALZHEIMEROVY NEMOCI

Článek je věnován 70. výročí založení Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR v Praze.

Blanka Železná[a], Andrea Pačesová[a], Veronika Strnadová[a], Jaroslav Kuneš[a,b], a Lenka Maletínská[a]

[a] Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha, Česká republika, [b] Fyziologický ústav AV ČR, Vídeňská 1083, 142 00 Praha 4, Česká republika
maletin@uochb.cas.cz

Došlo 2.10.23, přijato 2.11.23.

Ačkoli jedinců s obezitou neustále přibývá, dostupnost účinné neinvazivní léčby je stále malá. Slibnými prostředky pro léčbu obezity jsou anorexigenní neuropeptidy s působností v mozku. Jejich dopravu do mozku ale komplikuje jejich malá stabilita a omezená schopnost překonat hematoencefalickou bariéru.

Nedávno objevené anorexigenní neuropeptidy, jako peptid uvolňující prolaktin, představují nový směr ve vývoji antiobezitních látek. Neuropeptidy jsou uvolňovány a působí přímo v oblastech mozku regulujících příjem potravy, ale obecně neprocházejí hematoencefalickou bariérou po periferním podání. Nám se podařilo navrhnout a syntetizovat stabilní palmitoylované analogy tohoto neuropeptidu, které měly po periferním podání prodloužený akutní anorexigenní účinek v myších a potkanech. Opakované periferní podání palmitoylovaných analogů peptidu uvolňujícího prolaktin vedlo k dlouhodobému antiobezitnímu a antidiabetickému účinku u hlodavců s obezitou navozenou vysokotukovou dietou a s inzulinovou rezistencí. Dokázali jsme, že lipidizace by mohla být účinnou cestou, jak dosáhnout žádoucího centrálního účinku peptidu po jeho periferním podání pro léčbu obezity a vyplývajících komplikací, jako je diabetes 2. typu.

Vedle vysokého věku jsou pro Alzheimerovu nemoc rizikovými faktory diabetes 2. typu a obezita. Proto látky snižující koncentraci glukosy v krvi a/nebo s anorexigenními účinky jsou potenciálně neuroprotektivní. Naše skupina sledovala vztah mezi obezitou, diabetem 2. typu a patologickými jevy při Alzheimerově nemoci a zkoumala, zda by originální palmitoylované analogy peptidu uvolňujícího prolaktin mohly působit prospěšně proti neurodegeneraci v několika myších modelech alzheimerovské patologie. Ukázali jsme, že tyto lipidizované analogy jsou potenciálně neuroprotektivní látky, které v myších modelech Alzheimerovy nemoci zlepšují prostorovou paměť, zvyšují neurogenezi, synaptogenezi a potlačují neuroinflamaci a dva hlavní znaky Alzheimerovy nemoci, hyperfosforylaci proteinu tau a vznik plaků amyloidního β-peptidu.

Klíčová slova: peptid uvolňující prolaktin, PrRP, anorexigenní neuropeptid, lipidizace, leptin, obezita, inzulinová rezistence, prediabetes, Alzheimerova nemoc

Obsah

1. Úvod
2. Obezita a současná antiobezitika
3. Peptid uvolňující prolaktin a antiobezitní účinky jeho lipidizovaných analogů
4. Antidiabetické účinky lipidizovaného peptidu uvolňujícího prolaktin
5. Neuroprotektivní účinky lipidizovaného peptidu uvolňujícího prolaktin
6. Závěr

1. Úvod

Obezita, nadměrná tělesná hmotnost s přebytkem tukové tkáně, je důsledkem energetické nerovnováhy, kdy energetický příjem převyšuje energetický výdej. Obezita vzniká snáze u jedinců s dědičnou predispozicí k hromadění tukové tkáně při pozitivní energetické bilanci. Nadměrná tělesná hmotnost je definována na základě indexu tělesné hmotnosti (body mass index, BMI). Obezita s sebou přináší zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění, poruch metabolismu lipidů a především prediabetu. Podle světové zdravotnické organizace zemřou každý rok více

RNDr. Lenka Maletínská, DSc. *vystudovala Přírodovědeckou fakultu Univerzity Karlovy, obor biochemie. Po Ph.D. studiu na Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR absolvovala dvě postdoktorandské stáže na Universite de Sherbrooke v Kanadě a UC Berkeley – Lawrence Berkeley Laboratories v USA. Od roku 2006 je školitelkou doktorského studijního programu Biochemie a patobiochemie na 1. lékařské fakultě UK. Od roku 2012 vede vědeckou skupinu na ÚOCHB se zaměřením na modifikované peptidy regulující příjem potravy a jejich úlohu v léčbě obezity, diabetu a neurodegenerace. Na základě výzkumu těchto peptidů podepsal ÚOCHB v roce 2017 licenční smlouvu s firmou Novo Nordisk.*

než 4 miliony lidí v důsledků komplikací spojených s nadváhou či obezitou, a proto je nutné hledat účinnou neinvazivní terapii obezity[1].

2. Obezita a současná antiobezitika

V červnu 2013 byla Americkou lékařskou asociací obezita prohlášena za nemoc, která vyžaduje prevenci a léčbu. Pro farmakology a výrobce léků to byl nejen podnět k vývoji nových léků, ale i k rozšíření indikace léků proti diabetu 2. typu (T2D), které způsobovaly mírný úbytek tělesné hmotnosti. A tak již v prosinci 2014 americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv a Evropská léková agentura schválily liraglutid, lék proti T2D pod názvem Victoza, ve vyšší dávce pro léčbu obezity pod názvem Saxenda. Liraglutid je peptidový agonista receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1), který podporuje sekreci inzulinu z pankreatu při zvýšené koncentraci glukosy v krvi. Vyšší dávka liraglutidu v Saxendě má anorexigenní účinek, tedy tlumí chuť k jídlu a navozuje pocit sytosti. Nevýhodou liraglutidu je nutnost podávat jej denně injekčně. Nový analog GLP-1 semaglutid, s komerčním názvem Ozempic, který se podává injekčně pouze jednou týdně pro léčbu T2D, se od roku 2017 podává ve vyšší dávce jako antiobezitikum Wegovy. Všechna zmíněná léčiva vyvinula a vyrábí dánská firma Novo Nordisk. Zcela novým antiobezitikem je tirzepatid, agonista receptorů pro inzulinotropní polypeptid závislý na glukose (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP) a pro GLP-1. Tirzepatid je produktem firmy Eli Lilly a slibuje ještě větší úbytky hmotnosti než Wegovy[2].

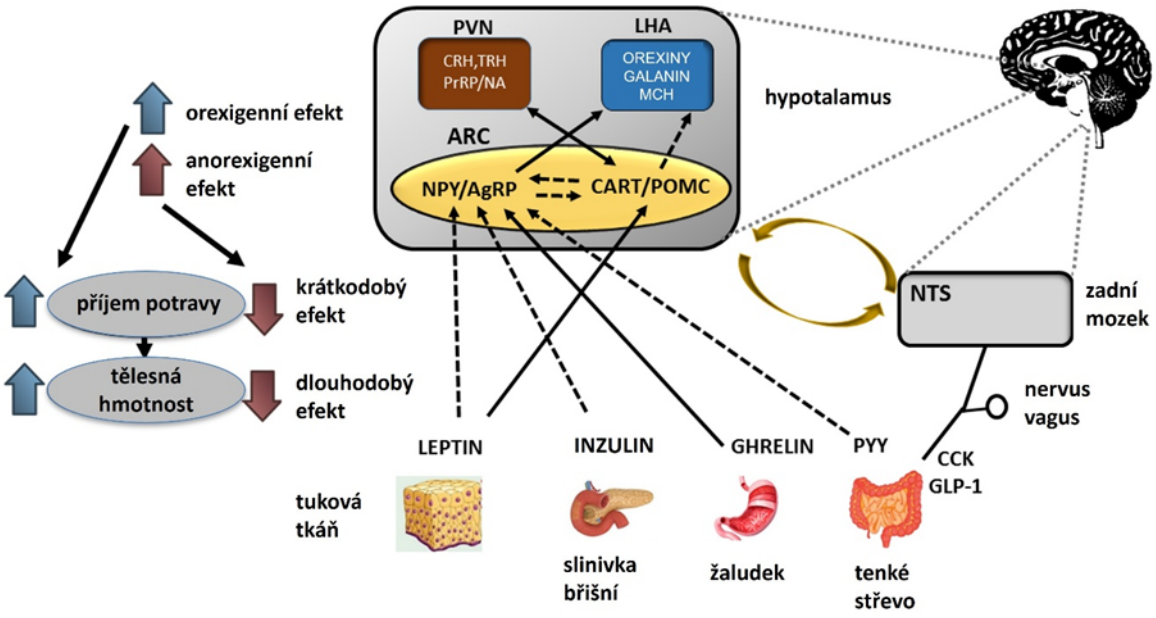
Pro farmakologické snížení příjmu potravy se nabízejí kromě analogů GLP-1 a GIP, hormonů produkovaných gastrointestinálním traktem, i analogy dalších anorexigenních, sytost navozujících peptidů, či antagonisté orexigenních peptidů, které naopak přirozeně stimulují chuť k jídlu. V periferii jsou to např. analogy peptidu YY (PYY) či cholecystokininu (CCK), které jsou také vylučovány ve střevě, nebo antagonisté orexigenního peptidu ghrelinu, kterému se též říká hormon hladu a který je vylučován v žaludku. V centrálním nervovém systému (CNS) jsou pak syntetizovány anorexigenní i orexigenní neuropeptidy, které působí na své receptory v mozkových centrech regulujících příjem potravy. Analogy těchto anorexigenních neuropeptidů mohou být nadějná cílená antiobezitika bez závažných vedlejších účinků[3]. Komplexní schéma anorexigenních i orexigenních peptidů, které se fyziologicky účastní regulace příjmu potravy, jsou znázorněny na obr. 1. V roce 2013 proběhla klinická studie s analogem anorexigenního neuropeptidu α-melanocyty stimulujícího hormonu (α-MSH) vyvinutým ve firmě Novo Nordisk. Ačkoli absence α-MSH nebo MC4R, receptoru pro α-MSH, způsobuje u myší obezitu a potkani a miniprasata vykrmení vysokotukovou dietou po opakovaném podávání zmíněného analogu α-MSH zhubli, u jinak zdravých mužů s nadváhou se účinek substance na tělesnou hmotnost neprojevil[4]. I přes tyto počáteční nezdary patří analogy neuropeptidů na seznam potenciálních antiobezitik.

3. Peptid uvolňující prolaktin a antiobezitní účinky jeho lipidizovaných analogů

V naší laboratoři jsme před deseti lety začali zkoumat anorexigenní neuropeptid nazvaný jeho objeviteli peptid uvolňující prolaktin (prolactin-releasing peptide, PrRP)[5]. Uvolňování prolaktinu účinkem PrRP bylo v několika *in vivo* studiích vyloučeno, ale název peptidu zůstal.

PrRP je lineární peptid o 20 nebo 31 aminokyselinách. PrRP20 a PrRP31 mají srovnatelnou biologickou aktivitu i afinitu k receptoru označovanému jako GPR10. Vážou se i k receptoru pro neuropeptid FF (NPFF2R), ale s menší afinitou. GPR10 a NPFF2R se nacházejí v mozku v oblastech regulujících příjem potravy a jejich aktivace vede k anorexigennímu účinku[6,7]. Velkou nevýhodou pro farmakologické využití PrRP i jiných neuropeptidů je vedle jejich malé stability v krvi hlavně nutnost jejich podání do mozku pro jejich anorexigenní účinek, neboť v přirozené formě neprocházejí po periferním podání hematoencefalickou bariérou.

Liraglutid a semaglutid jsou kvůli vyšší stabilitě v krvi lipidizovány, k modifikovanému peptidovému řetězci GLP-1 mají připojenou amidovou vazbou mastnou kyselinu[8]. Ve farmakologii se peptidy lipidizují proto, aby se v krvi navázaly na albumin, a tak se zvýšila jejich odolnost proti proteolýze a zpomalila se jejich jinak rychlá renální filtrace. Kromě toho lze předpokládat, že lipidizovaný peptid může projít z krve ke svým receptorům v hypotalamu takzvanými fenestrovanými částečně propustnými kapilárami nebo přes přenašeče v buňkách hematoencefalické bariéry. Abychom zvýšili stabilitu a dostupnost PrRP, stejně jako jeho propustnost do mozku, lipidizovali

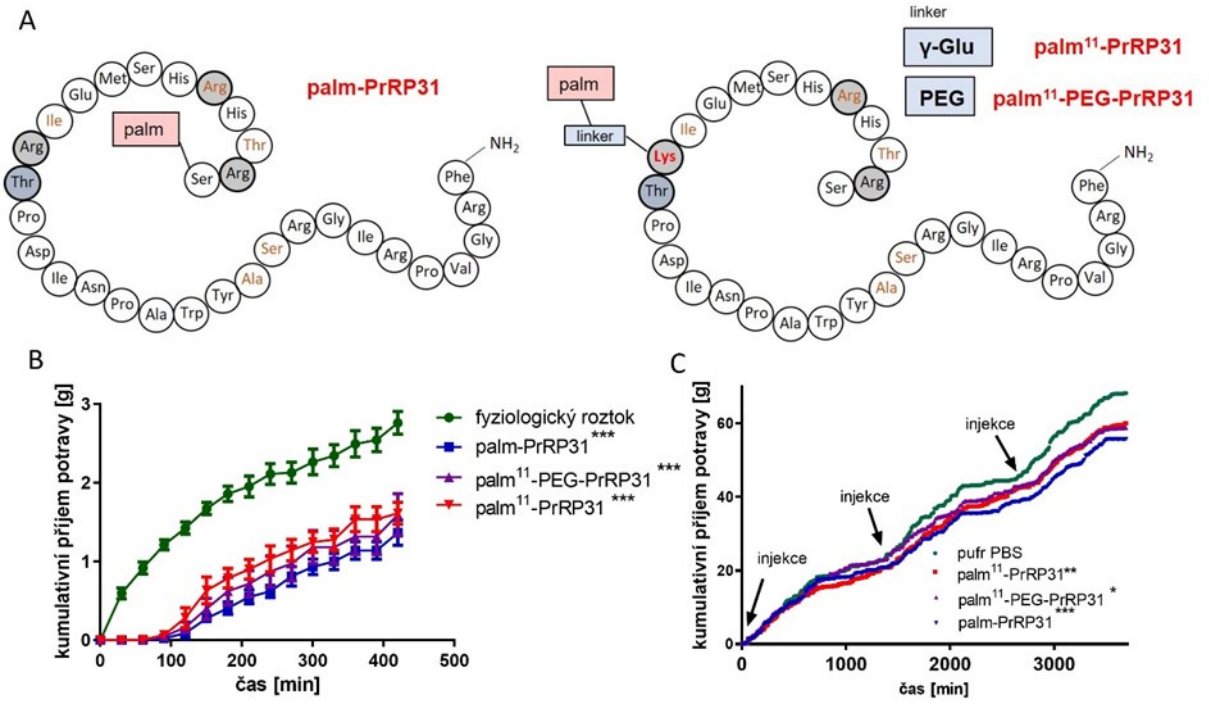


Obr. 1. **Schéma vzájemných vztahů mezi centrálními a periferními faktory regulujícími příjem potravy** (převzato z Mikulášková a spol.[22]). Plné čáry ukazují stimulační účinek, čárkované čáry inhibiční účinek. PYY – peptid YY, PVN – paraventrikulární jádro, LHA – laterální hypotalamická oblast, ARC – *nucleus arcuatus*, NTS – *nucleus solitarius*, CRH – kortikoliberin, TRH – thyrotropin uvolňující hormon, PrRP – peptid uvolňující prolaktin, MCH – hormon koncentrující melanin, NPY – neuropeptid Y, AgRP – peptid podobný agouti, CART – kokainem a amfetaminem regulovaný transkript, POMC – pro-opiomelanokortin, CCK – cholecystokinin, GLP-1 – glukagonu podobný peptid 1

jsme PrRP mastnými kyselinami různé délky[9]. PrRP31 jsme dali přednost před PrRP20 kvůli lepší rozpustnosti jeho lipidizovaných analogů. PrRP31 s kyselinou palmitovou připojenou na první aminokyselinu peptidového řetězce, palm-PrRP31, nebo jedenáctou aminokyselinu peptidového řetězce přes různé linkery, palm^{11}-PrRP31 či palm^{11}-PEG-PrRP31 (obr. 2A) se ukázaly jako nejúčinnější lipidizované analogy[9,10], neboť prokázaly afinitu k receptoru GPR10 a účinnost jeho aktivace v buňkách CHO-K1 stabilně transfekovaných tímto receptorem podobnou přirozenému PrRP31. Afinitu k receptoru NPFF2R a schopnost aktivovat tento receptor měly tyto palmitované analogy PrRP dokonce několikrát vyšší než přirozený PrRP31 (cit.[11]). Tyto analogy jsou tudíž tzv. duální agonisté (signifikantně aktivní na dvou receptorech, GPR10 a NPFF2R). U těchto analogů byla také prokázána zvýšená stabilita v potkaní plazmě. Nejdůležitějším zjištěním však byla skutečnost, že subkutánní injekce palm-PrRP31, palm^{11}-PrRP31 či palm^{11}-PEG-PrRP31 hladovým myším (obr. 2B)[9,10] nebo potkanům s volným přístupem k potravě (obr. 2C)[12] signifikantně snížila příjem potravy, zatímco přirozený PrRP takový účinek neměl. Zároveň se po subkutánním podání palm-PrRP31 nebo palm^{11}-PrRP31 v *nucleu arcuatu*, paraventrikulárním jádru hypotalamu a v *nucleu solitariu*, oblastech regulujících příjem potravy, signifikantně zvýšila aktivace neuronů, která se projevuje nárůstem proteinového produktu genu časné odpovědi *cFos* (cit.[9,10,12]).

Když jsme analogy palm^{11}-PrRP31 podávali opakovaně několik týdnů myším s obezitou navozenou vysokotukovou dietou, která simuluje běžnou lidskou obezitu z nadměrného příjmu vysokoenergetické stravy, myši snížily příjem potravy (obr. 3A), tělesnou hmotnost (obr. 3B), množství tuku a krevní hladinu hormonu leptinu, produkovaného tukovými buňkami[9,10]. Stejný efekt palmitovaného PrRP na snížení příjmu potravy a tělesné hmotnosti byl pozorován i u potkanů s obezitou navozenou vysokotukovou dietou[13]. Koncentrace leptinu v krvi se zvyšuje při sytosti a dává tak do mozku signál k produkci anorexigenních neuropeptidů. Na druhé straně je koncentrace leptinu v krvi úměrná množství tělesného tuku, a tak dochází u obézních jedinců navzdory přebytku leptinu k tzv. leptinové rezistenci.

Farmakologicky zajímavým zjištěním byl trvalý hmotnostní úbytek způsobený dvoutýdenním podáváním palm^{11}-PrRP31 myším s obezitou navozenou vysokotukovou dietou, který přetrval ještě dva týdny po ukončení léčby. Současně byla zachována i zvýšená signalizace leptinu v hypotalamu[14]. Takový účinek antiobezitika je významný vzhledem k tzv. jo-jo efektu, kvůli kterému může po ukončení léčby dojít k rychlému návratu k původnímu stavu.



Obr. 2. **A/ Struktura nejúčinnějších palmitoylovaných analogů PrRP31 a jejich anorexigenní účinek B/ v hladových myších a C/ potkanech s volným přístupem k potravě po periferním podání** (převzato z Mikulášková a spol.[12] a Pražienková a spol.[10]). Data byla vyhodnocována pomocí jednocestné analýzy rozptylu s následným Bonferroniho testem. Významnost byla *P < 0,05, **P < 0,01 a ***P < 0,001 oproti fyziologickému roztoku či pufru PBS. Palm – palmitovaný, γ-Glu – kyselina gamma-glutamová, PEG – polyethylenglykol

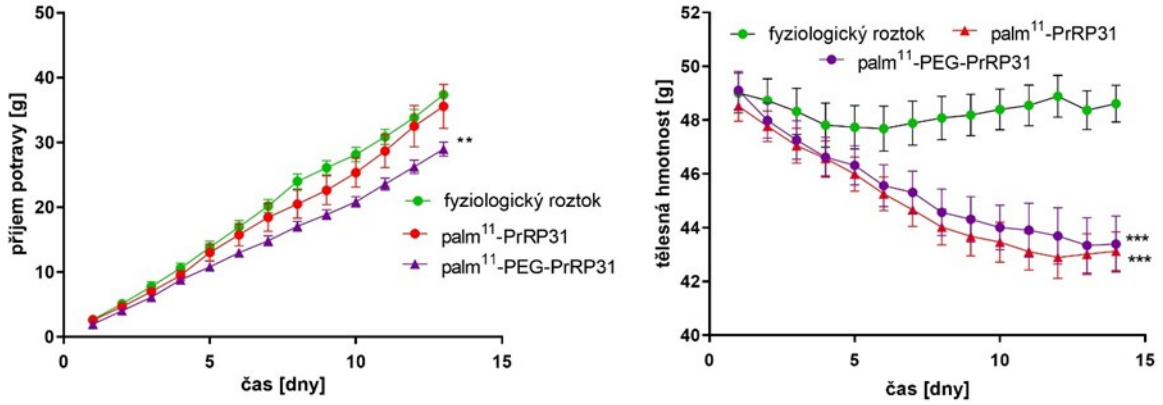
4. Antidiabetické účinky lipidizovaného PrRP

Kromě úbytku hmotnosti jsme zjistili i další významný účinek palmitovaného PrRP. Potkani s obezitou navozenou vysokotukovou dietou účinkem opakovaného podávání palmitovaného PrRP nejen snížili svou hmotnost, ale zlepšila se i jejich citlivost ke glukose, tedy účinnost, s jakou se glukosa přenáší z krve do tkání, především svalů[13]. Chronické podávání palmitovaného PrRP zlepšilo citlivost ke glukose i u potkanů SHROB (spontánně hypertenzních obézních nebo Koletského potkanů) s příznaky prediabetu, ale neovlivnilo jejich výraznou obezitu, která je důsledkem spontánní mutace genu leptinového receptoru[15]. U tzv. Zuckerových diabetických potkanů (ZDF), kteří jsou obézní kvůli jiné spontánní mutaci genu leptinového receptoru a mají rozvinutý T2D, dlouhodobě podávaný palmitovaný PrRP nevykázal ani antiobezitní, ani antidiabetický účinek[13]. Tělesnou hmotnost palmitovaný PrRP tedy snižuje, jen pokud může být aktivována leptinová signalizace, což je možné při běžné obezitě vzniklé v důsledku přejídání nebo konzumace vysokoenergetické stravy. Palmitovaný PrRP je účinný při prediabetu s mírnou hyperglykémií, kdy je přísun glukosy do tkání závislých na inzulinu (především svalů) snížen kvůli mírné inzulinové rezistenci.

Inzulinová rezistence má podobný princip jako rezistence leptinová. Ačkoli koncentrace inzulinu v krvi je vysoká, účinnost inzulinu je nízká a konečným výsledkem je zvýšená koncentrace glukosy v krvi a nedostatečný přísun glukosy do tkání. Ve svalech nedostatek glukosy znamená nedostatek substrátu pro výrobu zásobního glykogenu. Navíc inzulinová rezistence zapříčiňuje nadměrnou aktivaci enzymu GSK-3 (kinasa 3 glykogensynthasy), který je enzymem inzulinové signalizační dráhy v cílové buňce a který fosforyluje glykogensynthasu. Protože glykogensynthasa je fosforylací deaktivována, sníží se nakonec syntéza glykogenu ve svalech i nedostatečnou katalytickou účinností tohoto enzymu.

5. Neuroprotektivní účinky lipidizovaného PrRP

Inzulinová rezistence se projevuje nejen ve svalech, ale i v mozku, především v neuronech, kde rovněž umocňuje kinasovou aktivitu GSK-3, jejímž významným substrátem je strukturní protein tau. Tento protein se váže k mikrotubulům a přispívá tak ke stabilizaci neuronového cytoskeletonu. Protein tau je na několika desítkách míst fyziologicky fosforylován různými kinasami a defosforylován fosfatasami. GSK-3 naneštěstí fosforyluje protein



Obr. 3. **Účinek analogů PrRP31 palmitovaných v pozici 11 u myší s dietou indukovanou obezitou na A/ příjem potravy a B/ hmotnost myší** (převzato z Pražienková a spol.[10]). Data byla vyhodnocována pomocí jednocestné analýzy rozptylu s následným Bonferroniho testem. Významnost byla **P < 0,01 a ***P < 0,001 oproti fyziologickému roztoku

tau právě na epitopech nezbytných pro jeho vazbu k mikrotubulům, a proto je její nadměrná aktivace nežádoucí[16]. Když se hyperfosforylovaný protein tau odpoutá od mikrotubulů, vytváří párová šroubovicová vlákna, a ta dále agregují v toxické neurofibrilární spleti, které se nacházejí u pacientů s Alzheimerovou chorobou (Alzheimer's disease, AD).

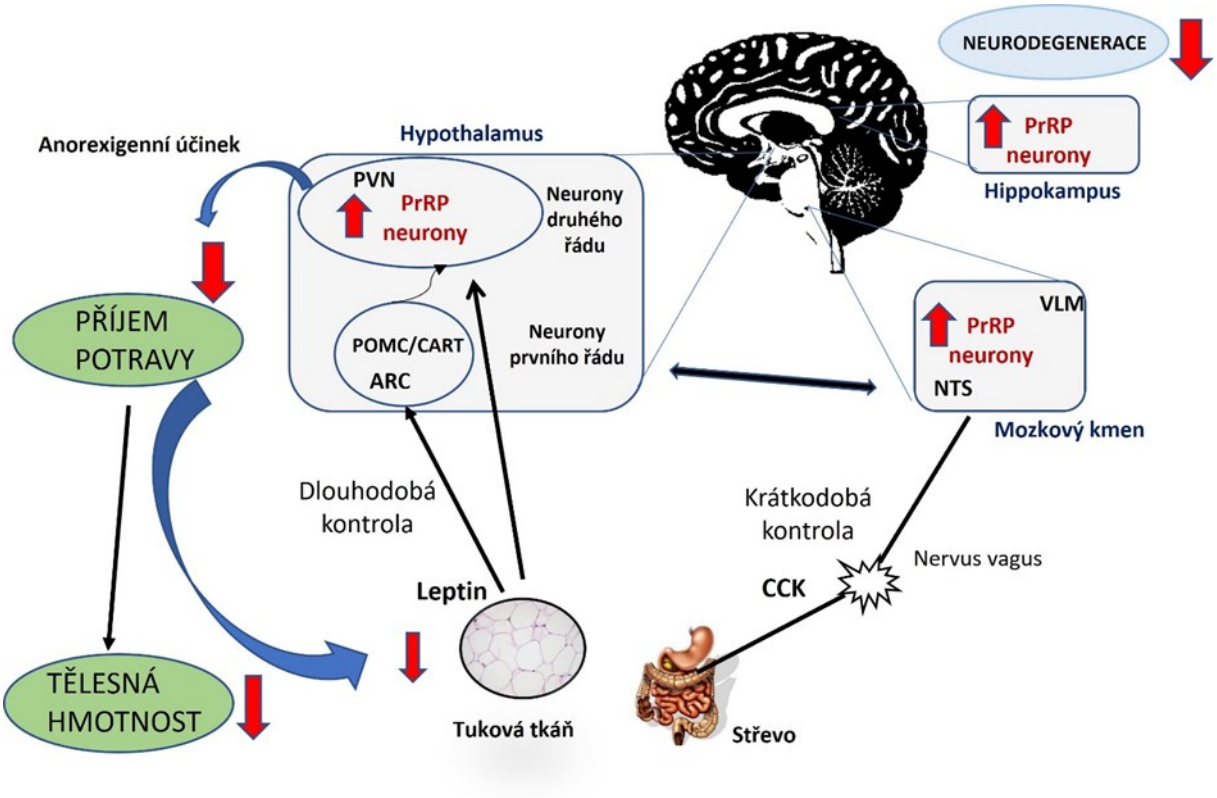
V poslední době se intenzivně studuje příčina častějšího výskytu AD u jedinců s T2D. Zuckerovi *fa/fa* potkani mají rozvinutou inzulinovou rezistenci, a proto jsme předpokládali, že jejich silná periferní inzulinová rezistence se projeví i v neuronech v mozku, kde by mohla vést k patologické hyperfosforylaci proteinu tau. Náš předpoklad se ukázal jako správný, Zuckerovi potkani měli sníženou aktivitu inzulinové signální dráhy v hipokampu, části mozku zásadní pro učení a paměť. Tato inzulinová rezistence v hipokampu je příčinou nadměrné aktivace GSK-3, kinasy fosforylující protein tau, a následné patologické hyperfosforylace tohoto proteinu. Tyto patologické jevy se očekávaně ještě zvýraznily ve vyšším stáří potkanů, neboť u AD je zásadním rizikovým faktorem stáří[17].

Vhodným modelem s prediabetem a předpokládanou centrální inzulinovou rezistencí pro sledování účinků palmitovaného PrRP byly myši s tzv. obezitou navozenou glutamátem, která se navodí myším brzy po jejich narození opakovaným injikováním glutamátu sodného (monosodium glutamate, MSG), který výlučně v hypotalamu způsobí nadměrnou excitaci neuronů a následné léze. Ty jsou pak příčinou poruchy kontroly příjmu potravy a z ní plynoucí mohutné obezity a prediabetu. Nejdříve jsme prokázali, že tyto obézní prediabetické myši mají v hipokampu současně sníženou inzulinovou signalizaci i zvýšenou patologickou hyperfosforylaci proteinu tau. Po dvou týdnech subkutánního podávání palmitovaného PrRP půlročním myším s obezitou navozenou MSG jsme zjistili zlepšení inzulinové signalizace a snížení patologické fosforylace proteinu tau[18].

Modelem patologické fosforylace proteinu tau jsou THY-Tau22 myši, které v neuronech CNS mají vložený gen lidského mutovaného proteinu tau náchylného k hyperfosforylaci na epitopech relevantních s AD. Dvouměsíční subkutánní infúze palmitovaného PrRP od sedmi měsíců věku zlepšila těmto myším prostorovou paměť v bludišti Y a snížila hyperfosforylaci hipokampálního proteinu tau na některých významných epitopech. Kromě toho se v hipokampu zvýšila koncentrace proteinu postsynaptické hustoty PSD95, takže se dá předpokládat zlepšení synaptické plasticity[19]. Mechanismus pozitivního účinku palmitovaného PrRP na tau patologii v tomto modelu ale zatím neznáme.

Kromě hyperfosforylovaného proteinu tau a jeho následných intracelulárních agregátů je známkou AD tvorba extracelulárních senilních plaků β-amyloidního peptidu (Aβ), který se vyštěpuje z amyloidního prekurzorového proteinu (APP). Mutace v lidském APP a rovněž presenilinu 1 (PS1), které byly zjištěny u pacientů s časným začátkem AD, byly využity v myším modelu dvojitě transgenních myší APP/PS1, u kterých jsou oba mutované proteiny produkovány v neuronech CNS. Presenilin je součástí γ-sekretasy, enzymu, který štěpí APP, a výše zmíněné mutace podporují štěpení APP na toxický Aβ. Dvouměsíční podávání palmitovaného PrRP APP/PS1 myším od sedmi měsíců věku snížilo v hipokampu výskyt Aβ plaků i aktivovaných mikroglií a astrocytů, nositelů chronického zánětu. Zároveň se v hipokampu zvýšila koncentrace doublekortinu považovaného za ukazatel neurogeneze[20]. Navazující práce demonstrovala podobný účinek palmitovaného PrRP v mozečku, kde snižoval incidenci Aβ plaků i mikroglií[21]. Mechanismus snížení neuroinflamace a zvýšení neurogeneze účinkem palmitovaného PrRP je předmětem dalšího studia.

Palmitované analogy PrRP tedy potvrdily neuroprotektivní účinky v několika myších modelech neurodegenerace.



Obr. 4. **Schéma potenciální úlohy PrRP a jeho analogů v regulaci příjmu potravy a neurodegeneraci a jejich interakce s leptinem a cholecystokininem (CCK)** (převzato z Kuneš a spol.[23]). ARC – *nucleus arcuatus*, NTS – *nucleus solitarius*, PVN – paraventrikulární jádro, VLM – ventrolaterální medula. CART – kokainem a amfetaminem regulovaný transkript, POMC – pro-opiomelanokortin, PrRP – peptid uvolňující prolaktin

6. Závěr

Lipidizace anorexigenního neuropeptidu PrRP vedla ke stabilizaci peptidu a dále k možnosti centrálního účinku po periferním podání. Afinita k receptoru GPR10 zůstala zachována a afinita i aktivita na receptoru NPFF2R se signifikantně zvýšila, takže můžeme látky považovat za duální agonisty, neboť oba receptory přispívají k biologickému účinku palmitovaného PrRP.

Palmitované analogy PrRP31 prokázaly silný anti-obezitní, antidiabetický i neuroprotektivní účinek v myších a potkaních modelech. Důležitou podmínkou jejich účinku je neporušená leptinová signalizační dráha v buňce. Schéma účinků palmitovaných analogů PrRP je na obr. 4. Látky mají tedy značný terapeutický potenciál a v roce 2017 byla podepsána licenční smlouva s firmou Novo Nordisk, kde probíhá další vývoj látek.

Tato práce byla podpořena Akademií věd České republiky (RVO:67985823 and RVO:61388963), projektem Národního programu obnovy CarDia (Programme EXCELES, ID Project No. LX22NPO5104 – Funded by the European Union – Next Generation EU) a výzkumným grantem od firmy Novo Nordisk.

LITERATURA

1. WHO: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1, staženo 27. 9. 2023.
2. Alkhezi O. S., Alahmed A. A., Alfayez O. M., Alzuman O. A., Almutairi A. R., Almohammed O. A.: Obes. Rev. *24*, e13543 (2023).
3. van der Klaauw A. A.: Clin. Chem. *64*, 173 (2018).
4. Royalty J. E., Konradsen G., Eskerod O., Wulff B. S., Hansen B. S.: J. Clin. Pharmacol. *54*, 394 (2014).
5. Hinuma S. a 14 spoluautorů: Nature *393*, 272 (1998).
6. Lawrence C. B., Celsi F., Brennand J., Luckman S. M.: Nat. Neurosci. *3*, 645 (2000).
7. Ma L., MacTavish D., Simonin F., Bourguignon J. J., Watanabe T., Jhamandas J. H.: Eur. J. Neurosci. *30*, 1585 (2009).
8. Knudsen L. B., Lau J.: Front. Endocrinol. (Lausanne) *10*, 155 (2019).

9. Maletinska L. a 13 spoluautorů: Int. J. Obes. (Lond.) *39*, 986 (2015).
10. Pražienková V. a 12 spoluautorů: PLoS One *12*, e0183449 (2017).
11. Karnosova A., Strnadova V., Hola L., Zelezna B., Kunes J., Maletinska L.: Int. J. Mol. Sci. *22*, (2021). doi: 10.3390/ijms22168904.
12. Mikulaskova B., Zemenova J., Pirnik Z., Prazienkova V., Bednarova L., Zelezna B., Maletinska L., Kunes J.: Peptides *75*, 109 (2016).
13. Holubova M., Zemenova J., Mikulaskova B., Panajotova V., Stohr J., Haluzik M., Kunes J., Zelezna B., Maletinska L.: J. Endocrinol. *229*, 85 (2016).
14. Holubova M., Hruba L., Neprasova B., Majercikova Z., Lacinova Z., Kunes J., Maletinska L., Zelezna B.: J. Mol. Endocrinol. *60*, 85 (2018).
15. Mikulaskova B., Holubova M., Prazienkova V., Zemenova J., Hruba L., Haluzik M., Zelezna B., Kunes J., Maletinska L.: Nutr. Diabetes *8*, 5 (2018).
16. Singh T. J., Grundke-Iqbal I., Iqbal K.: J. Neurochem. *64*, 1420 (1995).
17. Spolcova A., Mikulaskova B., Krskova K., Gajdosechova L., Zorad S., Olszanecki R., Suski M., Bujak-Gizycka B., Zelezna B., Maletinska L.: BMC Neurosci. *15*, 111 (2014).
18. Spolcova A., Mikulaskova B., Holubova M., Nagelova V., Pirnik Z., Zemenova J., Haluzik M., Zelezna B., Galas M. C., Maletinska L.: J. Alzheimer´s Dis. *45*, 823 (2015).
19. Popelová A. a 11 spoluautorů: J. Alzheimer´s Dis. *62*, 1725 (2018).
20. Holubova M. a 11 spoluautorů: Neuropharmacology *144*, 377 (2019).
21. Mengr A., Hruba L., Exnerova A., Holubova M., Popelova A., Zelezna B., Kunes J., Maletinska L.: Curr. Alzheimer Res. *18*, 607 (2021).
22. Mikulaskova B., Maletinska L., Zicha J., Kunes J.: Mol. Cell. Endocrinol. *436*, 78 (2016).
23. Kunes J., Prazienkova V., Popelova A., Mikulaskova B., Zemenova J., Maletinska L.: J. Endocrinol. *230*, R51 (2016).

B. Železná, A. Pačesová, V. Strnadová, J. Kuneš, and L. Maletínská *(Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, CAS, Prague, Czech Republic):* **Prolactin-Releasing Peptide, a Peptide with an Improper Name, but Proper Biological Activity for Obesity, Type-2 Diabetes, and Alzheimer's Disease Treatment**

Obesity is an escalating epidemic, but an effective non-invasive therapy is still scarce. For the obesity treatment, anorexigenic neuropeptides represent promising tools, but their delivery from the periphery to the brain is complicated because peptides have a low stability and limited ability to cross the blood-brain barrier.

Recently discovered anorexigenic neuropeptides, such as prolactin-releasing peptide, represent new trends in development of anti-obesity agents. They are released and acting directly in brain areas regulating food intake, but generally do not cross the blood-brain barrier if administered peripherally. We succeeded to design stable palmitoylated analogs of this neuropeptide with a prolonged acute anorexigenic effect after peripheral administration as shown in mice and rats. Repeated peripheral administration of the lipidized prolactin-releasing peptide analogs resulted in long-lasting anti-obesity and antidiabetic effects in rodent models of diet-induced obesity and insulin resistance. We proved that lipidation might be an effective way to transmit the desired effect to the central nervous system after peripheral administration, for a potential treatment of obesity and related complications such as type2 diabetes.

Besides the advanced age, type 2-diabetes and obesity were shown to be risk factors for Alzheimer's disease; therefore, compounds with glucose-lowering and/or anorexigenic properties were proposed to be neuroprotective. In our group, we studied a possible crosstalk between obesity, type-2 diabetes and Alzheimer's-like pathology. We also investigated if our novel palmitoylated analogs of prolactin-releasing peptide could have beneficial effect on neurodegeneration in several mouse models of Alzheimer's-like pathology and their age-matched wild type controls. We demonstrated that these lipidized analogs are potentially neuroprotective substances improving spatial memory, neurogenesis, synaptogenesis and attenuating neuroinflammation and two hallmarks of Alzheimer's disease, i.e., tau hyper-phosphorylation and β-amyloid plaques in different mouse models of Alzheimer's-like neurodegeneration.

Keywords: prolactin-releasing peptide, PrRP, anorexigenic neuropeptide, lipidation, leptin, obesity, insulin resistance, prediabetes, Alzheimer's disease

Acknowledgements
This work was supported by the Czech Academy of Sciences (RVO:67985823 and RVO:61388963) and by the project National Institute for Research of Metabolic and Cardiovascular Diseases (Programme EXCELES, ID Project No. LX22NPO5104) – Funded by the European Union – Next Generation EU. Novo Nordisk A/S supported the study with research funding.

Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution License 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.cs), která umožňuje neomezené využití, distribuci a kopírování díla pomocí jakéhokoliv média, za podmínky řádného uvedení názvu díla, autorů, zdroje a licence.