

Jak vyžrát na obezitu pomocí FGF21?

18.10.2024 - | Grantová agentura ČR

Aby lék fungoval, nemusíme vždy přesně rozumět mechanismu jeho účinku. To je i případ fibroblastového růstového faktoru 21 (FGF21 z angl. Fibroblast growth factor 21), nedávno odhaleného proteinového hormonu produkovaného v játrech a některých dalších orgánech, který ovlivňuje metabolické procesy po celém těle.

Podávání FGF21 obézním laboratorním hlodavcům sice mimo jiné snižovalo jejich tělesnou hmotnost, u lidských dobrovolníků se ovšem slibné výsledky nepodařilo plně reprodukovat ani s použitím několika různých analogů proteinu FGF21. Proto vědci začali zkoumat, jak přesně FGF21 u myši funguje, a snaží se odhalit, proč selhává u lidí. Takový objev může naznačit cesty, jak by FGF21 mohl pomáhat snižovat obezitu i u lidí.

Obezita je dána nerovnováhou mezi energetickým příjmem a výdejem. Lze proti ní proto bojovat jednak snížením příjmu potravy (ať už s pomocí diet, nebo nových léků ovlivňujících pocit sytosti), jednak zvýšením fyzické aktivity či klidového metabolického obrátu. Významná část klidového energetického výdeje je (v závislosti na teplotě okolí) vynaložena na udržování stálé tělesné teploty. K tomu savci využívají celou paletu mechanismů, jako je například svalový třes nebo netřesová termogeneze. Ta probíhá zejména v takzvané hnědé tukové tkáni, která obsahuje speciální mitochondriální protein UCP1 (z angl. *Uncoupling protein 1* čili odpráhovací protein 1). Právě tady zasahuje FGF21: jeho podávání zvyšuje u laboratorních zvířat expresi UCP1, energetický výdej i tělesnou teplotu. Může se tedy zdát, že stimulace UCP1 vede k nadbytečné výrobě tepla, což se projeví jednak spalováním tukových zásob, jednak zahřátím organismu a snahou ochladit se (Obr. 1). Jak ale zjistil výzkumný tým vedený Petrem Zouharem, situace je výrazně složitější.

Obr. 1: *Schéma shrnující tradiční pohled na fungování FGF21 oproti novým poznatkům získaným v rámci projektu*

Měření vědeckého týmu ukazují, že cílem FGF21 není zvýšit energetický výdej, ale spíše zvýšit tělesnou teplotu. Některá zvířata se po podání FGF21 nesnaží zbavovat přebytku tepla, ale naopak snižují tepelné ztráty. FGF21 nepůsobí přímo na hnědou tukovou tkáň, ale ovlivňuje hlavně mozgová centra řídící tělesnou teplotu a vyvolává jakousi horečku. Pod vlivem FGF21 se mozek všemi dostupnými cestami pokouší dosáhnout vyšší tělesné teploty. Může k tomu využít tvorbu tepla pomocí UCP1, ale může také snížit tepelné ztráty například omezením průtoku krve periferiemi těla. K tomu druhému dochází u geneticky modifikovaných myši bez UCP1 a může to být i případ lidských pacientů, kteří mají oproti hlodavcům UCP1 o dost méně. Pokud tedy FGF21 zvyšuje energetický výdej, dochází k tomu za účelem zvýšení tělesné teploty, ne naopak. A protože u myši hraje při regulaci tělesné teploty větší roli UCP1, zatímco lidé se spíše zahřívají jinak, myši po podávání FGF21 spalují více tukových zásob než lidé.

Krátkodobé působení FGF21 může snadno vést ke zvýšené tělesné teplotě kvůli snižování tepelných ztrát, a nemusí tak docházet k hubnutí. Lze ale tuto strategii uplatňovat dlouhodobě? Výsledky výzkumu ukazují, že už při týdenním podávání přestává tento trik stačit. I myši bez UCP1 začínají při takto prodloužené terapii zvyšovat svůj energetický výdej. Zajímavé ale je, jakým způsobem. UCP1 nemají, takže zbývá zapojit svalový třes nebo alternativní mechanismy netřesové termogeneze.

Existence těchto alternativních cest nezávislých na UCP1 v současnosti vzbuzuje velkou pozornost. Analýza genové exprese naznačuje, že FGF21 v hnědé tukové tkáni stimuluje aktivitu několika protichůdných energeticky náročných procesů včetně cyklu lipolýzy a produkce zásobních lipidů.

Jestli lze touto cestou vyrobit dostatek tepla, zatím není zřejmé. Nárůst energetického výdeje je každopádně nižší než v případě zapojení UCP1.

Za povšimnutí stojí také, že navzdory menšímu nárůstu energetického výdeje ztrácí myši bez UCP1 hmotnost podobně jako kontrolní myši s UCP1. Děje se tak kupodivu proto, že FGF21 u těchto zvířat zároveň mírně tlumí příjem potravy. Zdá se tedy, že FGF21 ovlivňuje hned dva regulační mechanismy v centrální nervové soustavě – už při krátkodobém podávání posouvá rovnováhu mezi výrobou a ztrátami tepla s cílem zvýšit tělesnou teplotu. Při dlouhodobějším podávání pak FGF21 navíc ovlivňuje balanc mezi energetickým výdejem a příjmem, což má za následek pokles hmotnosti. Toto zjištění otvírá nové možnosti terapeutického využití FGF21 proti obezitě. Při dlouhodobějším podávání by se mělo dát hubnout i bez UCP1. Jen musíme být trpěliví a soustředit se na takové analogy FGF21, které budou schopné překonat hematoencefalickou bariéru a dostat se k řídicím centrům v mozku. Cílit přímo na hnědý tuk nestačí.

Výše popsany vzhled do problematiky mechanismu působení FGF21 vznikl zejména díky juniorskému grantu GA ČR. Ten umožnil sestavení výzkumného týmu zahrnujícího jak řešitele Petra Zouhara, tak technika a několik postgraduálních studentů. Zejména pro srbskou studentku Saru Stanić se FGF21 stalo hlavní náplní její disertační práce. Nesmírně důležité byly i podmínky zajištěné Fyziologickým ústavem AV ČR, v. v. i. – pro řešitele bylo zásadní inspirativní prostředí v rámci oddělení a špičkové přístrojové vybavení ústavního zvěřince zahrnující i jednotku pro metabolickou fenotypizaci *in vivo*. Výzkum působení FGF21 navazuje na postdoktorský projekt Petra Zouhara v laboratoři prof. Nedergaarda na Stockholmské univerzitě. Samotnou látku FGF21 poskytla firma Novo Nordisk.

Obr. 2: *Sara Stanić a Petr Zouhar*

<https://gacr.cz/jak-vyzrat-na-obezitu-pomoci-fgf21>