

SOUBORNÝ REFERÁT

Třicet let od objevu leptinu: posílček tukové tkáně, regulátor jídelního chování a unikátní lék

Thirty years since the leptin discovery: messenger of adipose tissue, regulator of eating behavior and a unique drug

Jan Lebl, Petra Dušátková, Jana Křenek Malíková

Pediatrická klinika,
2. lékařská fakulta,
Univerzita Karlova
a Fakultní nemocnice v Motole,
Praha

SOUHRN

Lebl J, Dušátková P, Křenek Malíková J. Třicet let od objevu leptinu: posílček tukové tkáně, regulátor jídelního chování a unikátní lék

Leptin se produkuje v adipocytech a do regulačních neuronů v nucleus arcuatus hypotalamu přináší informaci o nutričním stavu organismu. Je klíčovou součástí homeostatického systému energetické rovnováhy. Deficit leptinu na podkladě patogenních variant *LEP* genu vede k rychle narůstající obezitě od prvních měsíců života a k pocitu neukojitelného hladu. Je provázen hyperinzulinemií, hypothyreózou, hypogonadotropním hypogonadismem a opožděným neuropsychickým a kognitivním vývojem. Často je narušena imunitní odpověď vlivem nižšího počtu a omezené proliferace T lymfocytů. Většina dětí s deficitem leptinu trpí vážnými respiračními infekcemi s hypoxií, často potřebují hospitalizaci na jednotce intenzivní péče a 26 % z nich umírá v dětství. Léčba rekombinantním leptinem (metreleptinem) vede k ústupu obtíží. Druhou indikací podávání leptinu jsou lipodystrofické syndromy, u kterých leptin chybí v důsledku deficitu tukové tkáně. I tato onemocnění, pokud nejsou léčena, zkracují život v důsledku závažných metabolických komplikací.

Klíčová slova: leptin, deficitu leptinu, *LEP*, regulace jídelního chování, léčba leptinem, lipodystrofické syndromy

SUMMARY

Lebl J, Dušátková P, Křenek Malíková J. Thirty years since the leptin discovery: messenger of adipose tissue, regulator of eating behavior and a unique drug

Leptin is produced in adipocytes and transmits the information about nutritional status to regulation centers in hypothalamic arcuate nucleus. It represents a key component of the homeostatic system of energy balance. Leptin deficiency due to pathogenic variants of *LEP* gene manifests as progressive obesity since the first months of life and a constant perception of hunger. It is accompanied by hyperinsulinemia, hypothyroidism, hypogonadotropic hypogonadism and delayed neuropsychological and cognitive development. The immune response is being impaired due to low number and limited proliferation capacity of T lymphocytes. Majority of children with leptin deficiency suffer from severe respiratory tract infections with hypoxia. They require frequent hospitalization at intensive care units, and 26% die within childhood. Therapeutic administration of recombinant leptin (metreleptin) is effective in *LEP* gene defects as well as in lipodystrophic syndromes with low leptin due to the fat tissue deficiency. Even lipodystrophic syndromes if untreated, reduce the life expectancy due to their serious metabolic sequelae.

Key words: leptin, leptin deficiency, *LEP*, regulation of eating behavior, leptin therapy, lipodystrophic syndromes

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc., FCMA
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha
jan.lebl@lfmotol.cuni.cz

Příjem, skladování a uvolňování energie z potravy vytváří komplexní homeostatický systém. Suchozemští savci překonají dlouhodobý nedostatek potravy díky schopnosti skladovat velké množství energie ve formě triglyceridů v tukové tkáni (obr. 1).^(1–3) Klasickým příkladem periodického využívání skladované energie je hibernace některých savců. Také člověk je schopen díky efektivnímu skladování energie v podobě tuku překonat nutričně deficitní období. Tato schopnost umožnila přežití druhu *Homo sapiens* ve fázi kolonizace klimaticky nepříznivých geografických oblastí a později v těchto oblastech přežít i tzv. doby ledové. Naši předkové se dokázali vyrovnat i s hladovými roky poté, kdy se původní lovci-sběrači usadili v zemědělských komunitách a byli vystaveni riziku neúrody. I když zajištění potravinami se v průběhu historie postupně stabilizovalo, ještě ve 20. století bylo obyvatelstvo vystaveno hladomorům uměle vyvolaným – Hitlerem v úsilí zlomit obyvatelstvo Holandska v roce 1944⁽⁴⁾ a Stalinem s cílem pokořit ukrajinský národ v letech 1932–1933.⁽⁵⁾ I v těchto extrémních situacích část obyvatel přežila díky energetickým homeostatickým mechanismům.

CESTA K OBJEVU LEPTINU

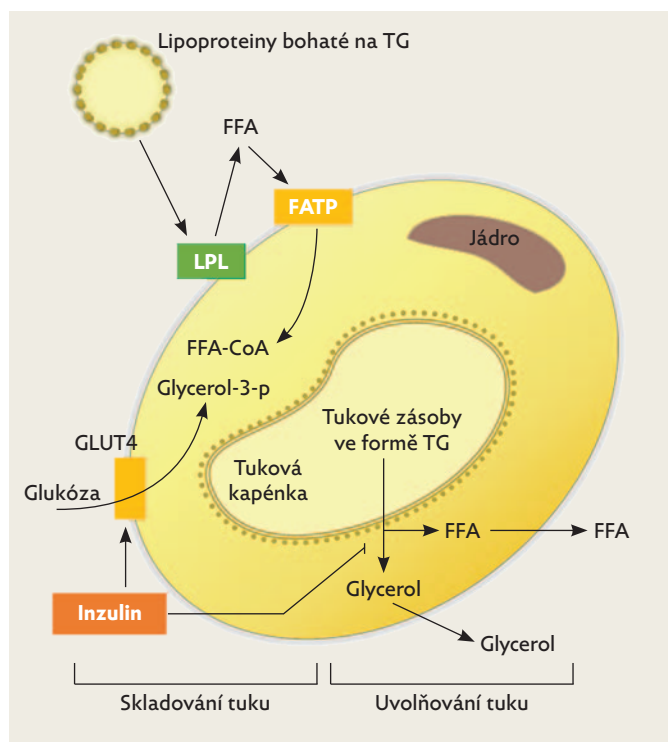
Téměř celé století je známo, že hypotalamická léze vede k dysregulaci tělesné hmotnosti a že hypotalamus reguluje nutriční stav.⁽⁶⁾ Studium laboratorních zvířat s poškozením hypotalamu vedlo k poznání, že tělesná hmotnost se řídí zpětnovazebním mechanismem na základě signálů z periferních tkání, které se integrují v mozkových centrech. Podstata těchto signálů ale zůstala dlouho neznámá.

V roce 1949 se v laboratoři v americkém státu Maine narodila myš, která příliš mnoho jedla a byla velmi obézní.⁽⁷⁾ Stala se základem pro vyšlechtění mutantního kmene obézních myší, který evidentně nesl recesivní variantu určitého genu. Později k němu přibyl ještě druhý samostatný kmen obézních myší. Jejich těžká obezita připomínala morbidní obezitu u člověka a byla často spojena s diabetem. V 70. letech 20. století byly u těchto myší identifikovány dva kauzální geny a označeny *ob* gen a *db* gen. Fenotyp *ob* i *db* myší je identický: mají třikrát větší hmotnost a pětikrát vyšší obsah tuku než běžné laboratorní myši. Ukázalo se, že *ob* gen kóduje faktor přenášený krví, který reguluje nutriční stav – a *db* gen kóduje jeho receptor.⁽⁸⁾ I tyto výzkumy potvrdily, že centrum regulace tělesné hmotnosti je v hypotalamu.

V roce 1994 se J. M. Friedmanovi se spolupracovníky z Rockefellerovy univerzity v New Yorku podařilo klonovat myši *ob* gen. Je exprimován výhradně v tukové tkáni a kóduje protein o délce 167 aminokyselin. Protein byl označen *leptin* podle řeckého slova *leptós* – štíhlý, což vystihuje jeho úlohu v regulaci tělesné hmotnosti.⁽⁹⁾

Identifikace leptinu podnítila obrovský výzkumný zájem. I když z dnešního pohledu byla před 30 lety světová epidemie obezity na počátku, již tehdy bylo atraktivní hledat účinný lék na zvládnutí obezity. Právě leptin byl slibnou kandidátní molekulou.

Během krátké doby se podařilo získat rozsáhlé znalosti o fyziologii a patofyziologii leptinu. Výzkum leptinu



Obr. 1: **Skládování a uvolňování energie adipocytém.** Adipocyt vychytává volné mastné kyseliny (FFA) a glukózu a syntetizuje a skladuje triglyceridy (TG) v tukových kapénkách. Pokud je třeba energie, TG se rozkládají a uvolňují do krve jako glycerol a FFA. Upraveno dle⁽²⁾

probíhal v molekulární biologii, endokrinologii, diabetologii, obezitologii, ale také v psychiatrii v oblasti poruch jídelního chování. Stal se interdisciplinárním výzkumným polem a v globálním měřítku propojil základní výzkum s klinickou praxí. Během uplynulých tří dekad se tak díky objevu leptinu podařilo objasnit komplexní regulaci jídelního chování, energetické homeostázy a tělesné hmotnosti. Výzkum leptinu byl na počátku této cesty; celý systém je ale mnohem složitější, než se na počátku předpokládalo.⁽¹⁾

Rekombinantní leptin byl vyroben již v roce 1996. Klinické zkoušky brzy ukázaly, že není bájnou panaceou – všelékem na zvládnutí obezity. Je nenahraditelným lékem jen pro velmi vzácné případy deficitu leptinu. Mnohem později se prokázal také jeho prospěšný účinek v jiné indikaci – pro léčbu lipodystrofických syndromů, při kterých je deficit leptinu důsledkem chybění tukové tkáně.

FYZIOLOGICKÁ ROLE LEPTINU

Leptin je klíčovou složkou aferentního systému, který přináší do hypotalamických „neuronů prvního řádu“ informaci o nutričním a energetickém stavu organismu. O tomto systému jsme podrobně psali nedávno.⁽¹⁰⁾ **Leptin** přináší informaci o stavu zásob triglyceridů v adipocytech, tedy o dlouhodobé energetické a nutriční situaci organismu



VIDĚLI JSTE NĚKDY TAKOVÉHO PACIENTA?

**Ztráta tukové tkáně a nedostatek leptinu
mohou vést ke komplexní patologii.^{4,5}
Metabolické změny a související komorbidity.⁵**

KLÍČOVÉ METABOLICKÉ RYSY A CENTRÁLNÍ ÚČINKY

- Silně zvýšené triglyceridy
- Těžká inzulinová rezistence
- Ektopická depozice tuku
- Progrese do špatně kontrolovaného diabetu, komplikace diabetu
- Hyperfagie

JÁTRA

- Steatóza jater
- Hepatomegalie
- Steatohepatitida
- Cirhóza

LEDVINY

- Proteinurické onemocnění ledvin
- Glomerulonefritida

DALŠÍ ÚČINKY

- Chronická bolest
- Výkyvy nálad

SRDCE

- Kardiomyopatie
- Ateroskleróza
- Arytmie

PANKREAS

- Epizody pankreatitidy

REPRODUKCE

- Neplodnost
- Hyperandrogenismus
- Polycystické vaječníky

Role tukové tkáně a leptinu

Tuková tkáň
produkuje leptin,
klíčový adipokin
v energetické
homeostáze,
endokrinologii
a metabolismu.^{2,3}



Amryt Pharmaceuticals DAC

45 Mespil Road, Dublin 4, Irsko

Telefon: 00 800 4447 4447

E-Mail: medinfo@amrytpharma.com

© Amryt Pharma 2022



ExCEED Orphan s.r.o.

Bucharova 2657/12

158 00, Praha 5

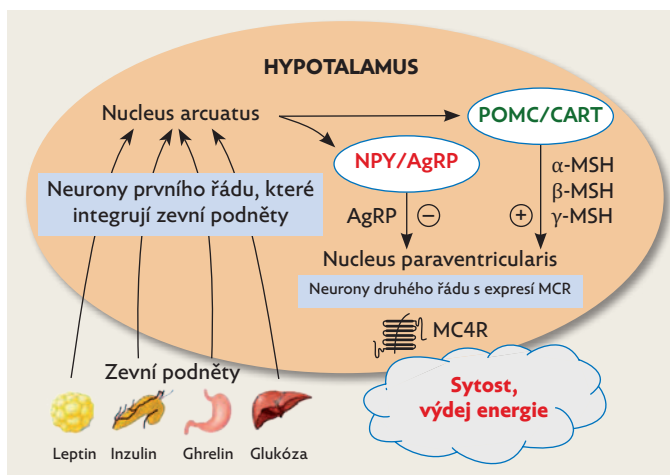
Česká republika

info@exceedorphan.com



Více informací o lipodystrofii najdete na:

www.lipodystrophy.eu



Obr. 2: Hypotalamická regulace jídelního chování s vyznačenými aferentními signálními cestami k neuronům prvního řádu a s eferentními signálními cestami prostřednictvím neuronů druhého řádu. Cílem přirozené regulace jídelního chování je dosažení stavu sytosti, který umožňuje plynulý výdej energie – tedy udržení energetické rovnováhy. Převzato z⁽¹⁰⁾

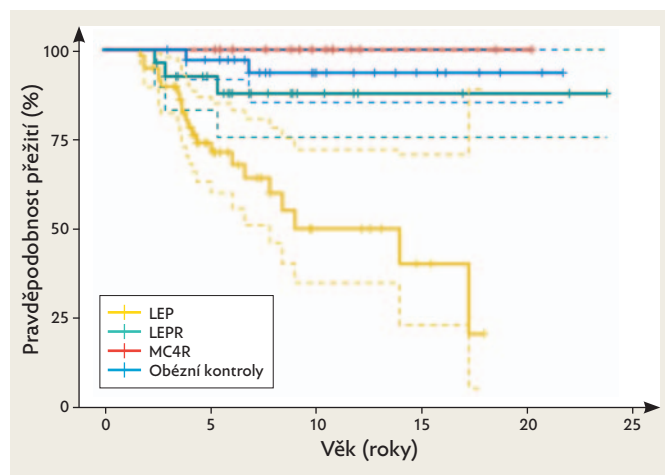
NPY – neuropeptid Y; AgRP – agouti-related peptide; POMC – proopiomelanokortin; CART – cocaine- and amphetamine-regulated transcript; MSH – melanocortin; MC4R – melanocortin receptor 4. typu

(obr. 2). **Ghrelin** signalizuje náplň žaludku a do hypotalamu přináší informaci o stavu trávicího ústrojí z hlediska příjmu potravy. **Insulin**, jehož hladina odráží aktuální glykemii a její gradient, informuje hypotalamus o momentální energetické situaci a nepřímo také o zásobách jaterního glykogenu.^(11,12)

Neurony prvního řádu v nucleus arcuatus integrují tyto vstupní informace o energetickém a nutričním stavu organismu a cestou neuronů druhého řádu zapojují preferenčně buď orexigenní nebo anorexigenní eferentní systém. Na základě těchto podnětů jedinec vyhledává nebo nevyhledává jídlo, případně nepokračuje či pokračuje ve výdeji energie fyzickou činností.

KLINICKÉ PROJEVY DEFICITU LEPTINU

První dvojice dětských pacientů s deficitem leptinu na podkladě homozygotní patogenní varianty genu *LEP* byla identifikována v roce 1997. *LEP* gen u člověka je analogický genu *ob* u myši. Porucha byla zjištěna u dvou obézních bratřanců pákistánského původu.⁽¹³⁾ Do současnosti bylo u 148 pacientů nalezeno 28 různých homozygotních patogenních variant genu *LEP*,^(14,15) naprostá většina v konsanguinních populacích.⁽¹¹⁾ Lze je rozdělit na tři skupiny podle mechanismu účinku: klasický deficit leptinu (21 variant u 128 pacientů), biologicky inaktivní leptin (3 varianty u 12 pacientů) a molekula leptinu s antagonistickým účinkem (3 varianty u 7 pacientů). Jedna varianta zůstala neklasifikovaná.⁽¹⁵⁾ V roce 1998 byl poprvé u člověka prokázán také deficit leptinového receptoru na podkladě bialelické patogenní varianty genu *LEPR*,⁽¹⁶⁾ který je analogický genu *db* u myši.



Obr. 3: Kaplanovy–Meierovy křivky přežití pákistánských dětí s deficitem leptinu, leptinového receptoru a deficitem MC4R ve srovnání s těžce obézními dětmi s negativním genetickým nálezem. Žlutá křivka ukazuje, že střední doba přežití při neléčeném deficitu leptinu v podmínkách Pákistánu je cca 11,5 roku. Šance na přežití jsou nejhorší při deficitu leptinu ($p < 0,05$). Upraveno dle⁽¹⁴⁾

Děti s těžkou obezitou na podkladě patogenních variant *LEP* i *LEPR* se rodí bez dysmorfických známek či vrozených anomálií a mají normální porodní hmotnost. Hyperfagie začíná brzy po narození a tělesná hmotnost již v kojeneckém věku dramaticky stoupá.^(14,17) Vedle těžké obezity je deficit leptinu i leptinového receptoru spojen s hyperinzulinémií, hypotyreózou a hypogonadotropním hypogonadismem, který způsobuje opoždění nebo chybní pubertální vývoj. Řada těchto dětí má také narušenou imunitní odpověď vlivem nižšího počtu a omezené proliferační schopnosti T lymfocytů s rizikem těžkých infekcí v dětství.^(18,19)

Skupiny pacientů z konsanguinních rodin v Pákistánu umožnily dobře popsat tragické klinické důsledky neléčeného deficitu leptinu.⁽¹⁴⁾ Těmto dětem od útlého věku chybí pocit sytosti. Nepretržitě se dožadují jídla. Pokud jídlo nedostanou, křičí a jsou agresivní – přes den nepřetržitě a v noci, pokud se probudí. Nepretržitě trpí silným až šířavým pocitem hladu. Průměrný věk při prvních projevech abnormální hyperfagie byl v kohortě 83 dětí 0,3 roku.

Neuropsychický vývoj má nápadně opožděný 74 % dětí s deficitem leptinu, nepochybně také vlivem extrémní obezity. 77 % má problém učit se a zapamatovat si nové věci, tedy nepochybně opoždění v rozvoji kognitivních schopností. Jen 25 % dětí s deficitem leptinu chodí pravidelně do školy. Mají problémy s integrací mezi ostatní děti, jsou vystavené značnému socio-psychologickému tlaku a mají časté absence.

Většina dětí s deficitem leptinu (55 %) trpí vážnými respiračními infekcemi, včetně pneumonií, spojenými s hypoxií (74 %). Druhou nejčastější zdravotní komplikací jsou gastrointestinální infekce s průjmy. Často potřebují hospitalizaci na jednotce intenzivní péče.

Až 26 % dětí s deficitem leptinu umírá v průběhu dětství. Příčinou smrti je většinou pneumonie s respiračním selháním, v některých případech závažné průjmy. Kaplanova–Meierova křivka (obr. 3) ukazuje vysokou mortalitu dětí s deficitem leptinu ve srovnání s jinými dětmi s monogenně podmíněnou obezitou.⁽¹⁴⁾

LÉČBA LEPTINOVÉHO DEFICITU

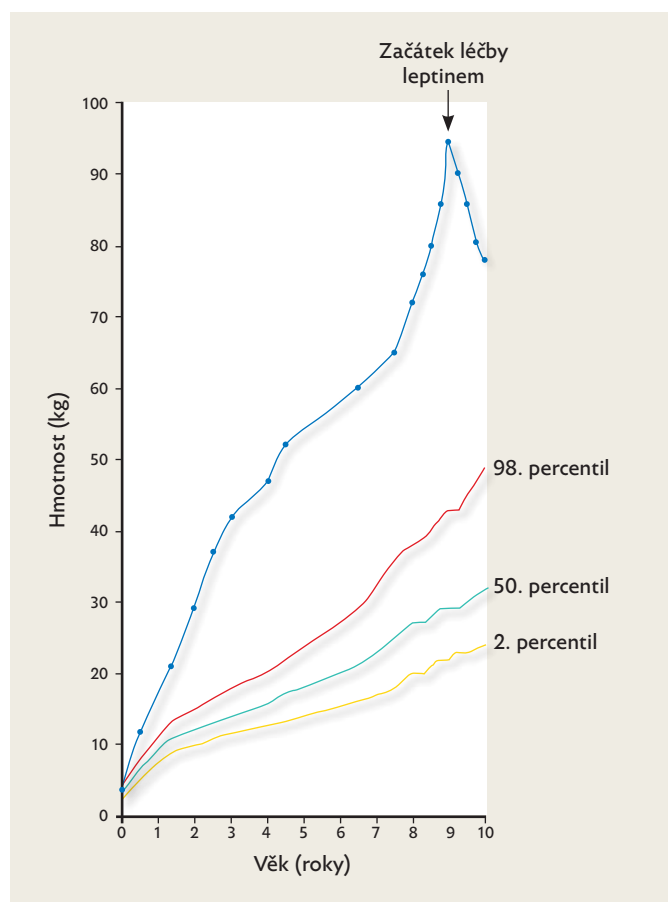
Prvním úspěšně léčeným dětským pacientem s deficitem leptinu na podkladě homozygotní patogenní varianty genu *LEP* byla osmiletá dívka.⁽²⁰⁾ Narodila se s normální porodní hmotností, od čtyř měsíců začala excesivně přibírat na váze (obr. 4). Byla nepřetržitě hladová a trvale se dožadovala jídla. Při těžké obezitě se rozvinula valgozita dolních končetin, která si vyžádala oboustranné proximální tibiální osteotomie. V 6 letech proběhla liposukce stehů, aby byla možná chůze.

V 8 letech vážila 94,4 kg. Po zahájení léčby rekombinantním leptinem (každý den s.c.) začala hmotnost klesat. Za 12 měsíců léčby se snížila o 16,4 kg rychlostí 1–2 kg za měsíc. Úbytek tukové tkáně představoval 95 % celkového poklesu hmotnosti. Průměrný denní příjem energie klesl z 1600 kcal na 930 kcal. Výrazně se zlepšila mobilita a stoupla fyzická aktivita.

I tato dívka se narodila z konsanguinního manželství rodičů z Pákistánu, avšak žila ve Velké Británii. Pro děti s deficitem leptinu v Pákistánu je léčba rekombinantním leptinem zatím nedostupná.

LÉČBA LIPODYSTROFICKÝCH SYNDROMŮ

Lipodystrofické syndromy jsou vzácná, ale velmi závažná vrozená nebo získaná onemocnění s úplným nebo částečným chyběním tukové tkáně.⁽²¹⁾ Vzhledem k nedostatečnosti tukové tkáně jsou provázána deficitem leptinu. Důsledkem je těžká hypertriglyceridemie s časným nástupem vaskulárních komplikací, inzulinová rezistence, diabetes mellitus, ektopické ukládání tuku v játrech, svalech a dalších orgánech, ale také hyperfagie vlivem narušené regulace



Obr. 4: Hmotnostní křivka dívky s deficitem leptinu před zahájením terapie rekombinantním leptinem a po něm. Upraveno dle⁽²⁰⁾

jídelního chování. Zejména generalizované formy lipodystrofie závažně zkracují život.

Léčebné podávání rekombinantního leptinu působí příznivě na řadu klinických důsledků lipodystrofických syndromů. Bližšímu objasnění etiologie a klinického obrazu těchto stavů a možnosti jejich léčení se budeme věnovat v další části pojednání o leptinu v příštím čísle našeho časopisu. |

LITERATURA

- Blum WF, Kiess W, Rascher W (eds). Leptin – the voice of adipose tissue. 1st ed. Johann Heidelberg – Leipzig: Ambrosius Barth Verlag 1997.
- Van Eijkeren RJ, Krabbe O, Boes M, et al. Endogenous lipid antigens for invariant natural killer T cells hold the reins in adipose tissue homeostasis. *Immunology* 2018; 153(2): 179–189.
- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci* 2013; 9(2):191–200.
- Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998; 351(9097): 173–177.
- Plokhly S. The gates of Europe. A history of Ukraine. 1st ed. Penguin UK 2016.
- Hetherington AW, Ranson SW. The spontaneous activity and food intake of rats with hypothalamic lesions. *Am J Physiol* 1942; 136: 609–617.
- Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered* 1950; 41: 317–318.
- Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978; 14: 141–148.
- Zhang Y, Proenca P, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
- Lebl J, Křenek Malíková J, Aldhoon Hainerová I. Regulace energetické rovnováhy a jídelního chování. *Ces-Slov Pediat* 2023; 78(1): 48–53.
- Saeed S, Arslan M, Froguel P. Genetics of obesity in consanguineous populations: toward precision medicine and the discovery of novel obesity genes. *Obesity* 2018; 26: 474–484.
- Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet* 2022; 23: 120–133.

13. **Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al.** Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903–908.
14. **Saeed S, Khanam R, Janjua QM, et al.** High morbidity and mortality in children with untreated congenital deficiency of leptin or its receptor. *Cell Reports Medicine* 2023; 4: 101187.
15. **von Schnurbein J, Zorn S, Nunziata A, et al.** Classification of congenital leptin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2024. doi: 10.1210/clinem/dgae149
16. **Clément K, Vaisse C, Lahlou N, et al.** A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392(6674): 398–401.
17. **Saeed S, Bonnefond A, Manzoor J, et al.** Genetic variants in LEP, LEPR, and MC4R explain 30% of severe obesity in children from a consanguineous population. *Obesity* 2015; 23: 1687–1695.
18. **Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, et al.** Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110: 1093–1103.
19. **Tschöp J, Nogueiras R, Haas-Lockie S, et al.** CNS leptin action modulates immune response and survival in sepsis. *J Neurosci* 2010; 30: 6036–6047.
20. **Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al.** Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341(12): 879–84.
21. **Zammouri J, Vattier C, Capel E, et al.** Molecular and cellular bases of lipodystrophy syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 12: 803189.

KONGRESY A SYMPOSIA

České pediatrické společnosti v roce 2024

Středočeské podbrdské pediatrické dny

6. 6.–7. 6. 2024, Trhovy

XVIII. pediatrický kongres s mezinárodní účastí

19.–21. 9. 2024, Hradec Králové

www.pediatric2024.cz

XXIX. Luhačovské pediatrické dny

4. 10.–5. 10. 2024, Luhačovice

XXIV. Hradecké pediatrické dny

29. 11.–30. 11. 2024, Hradec Králové