

# Hormony 2

Ing. Eva Benešová, Ph. D.  
[Eva.Benesova@vscht.cz](mailto:Eva.Benesova@vscht.cz)

# Rekombinantní hormony dostupné na trhu

1. **Gonadotropní hormony**
2. **Insulin**
3. Růstový hormon
4. Glukagon
5. Peptid podobný glukagonu 1
6. Peptid podobný glukagonu 2
7. Natriuretický hormon
8. Parathormon
9. Kalcitonin - ?!
10. Thyreotropní hormon
11. Leptin

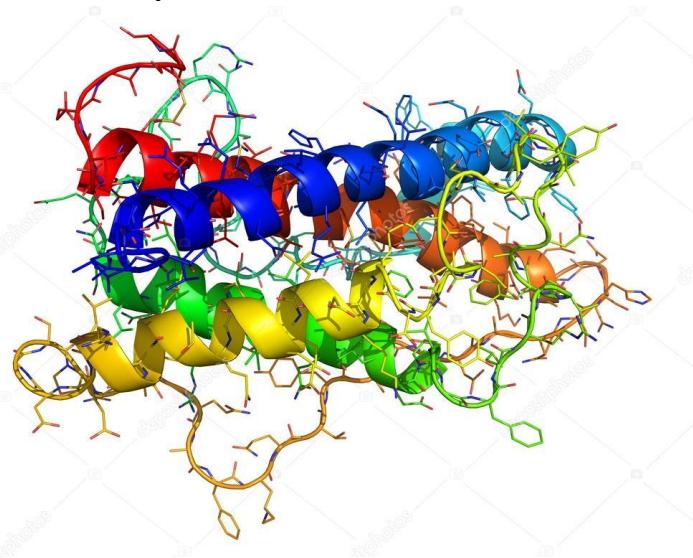
# Růstový hormon – struktura a funkce

somatotropin, human growth hormon – hGH, somatropin

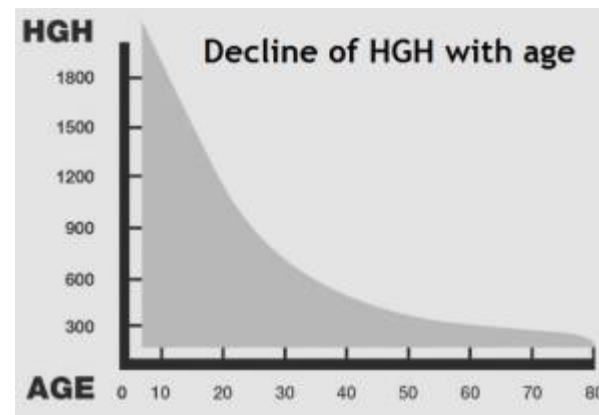
Produkce v adenohypofýze

191 aminokyselin, dva disulfidové můstky

<https://cz.depositphotos.com/11797463/stock-photo-human-growth-hormone-structure.html> (10-10-2017)



Pokles hladiny růstového hormonu během života

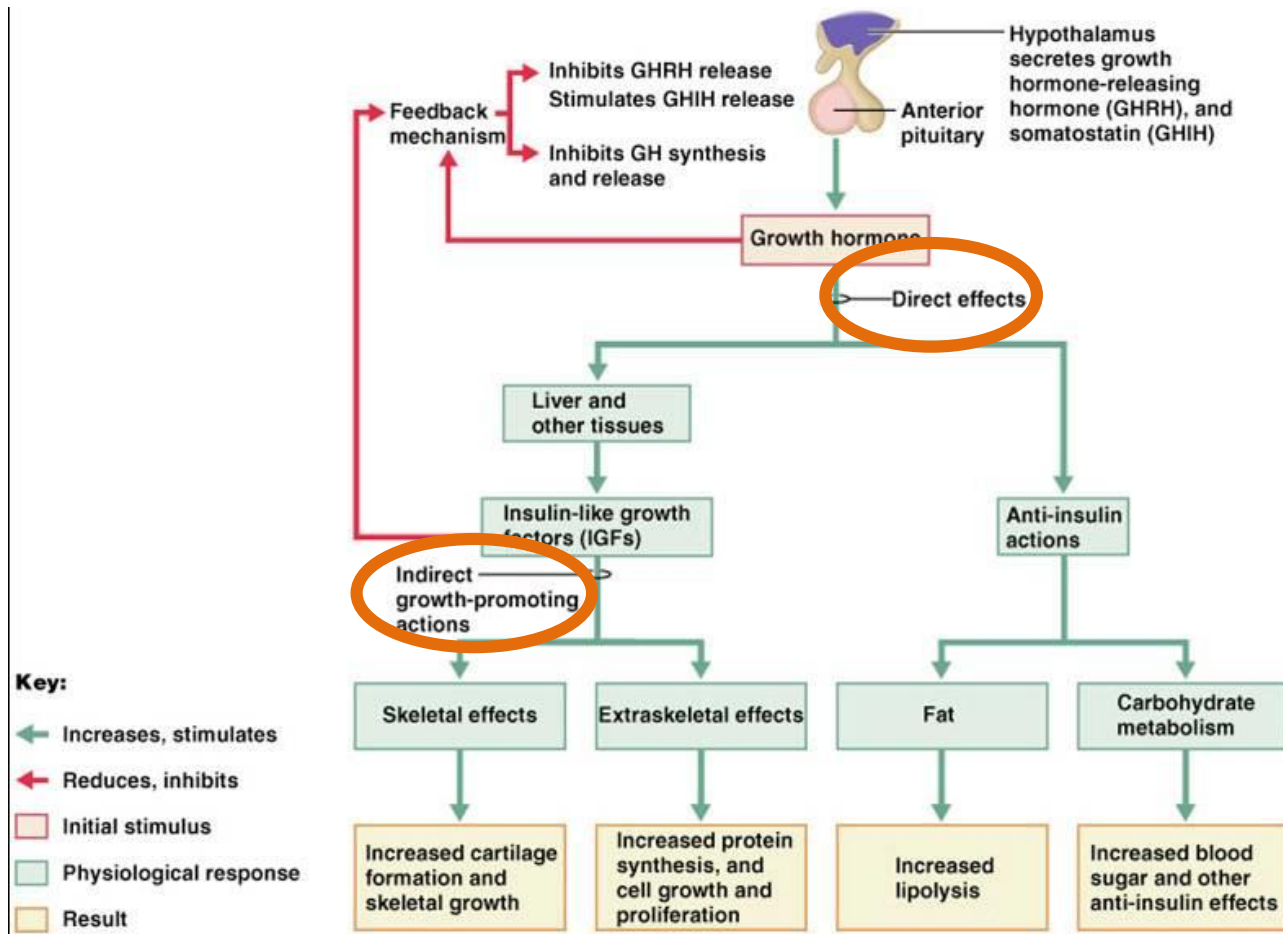


Základní funkce:

- Regulace růstu
- Regulace metabolismu

<http://ghsupplements-reviews.com/hgh-energizer-review/>  
(10-10-2017)

# Přímé a nepřímé účinky a regulace růstového hormonu



# Nedostatek růstového hormonu



<http://growthhormonenetwork.com/hgh-answers-does-human-growth-hormone-make-you-bald/> (14-10-2017)

# Historický vývoj

Hormon izolovaný z hypofýzy zemřelých (cena, etické hledisko, rizika)

**1985**

**Creutzfeld-Jakobova choroba**

Rekombinantní preparáty

# Mnoho přípravků na trhu

- Rozdíly v povolených indikacích

Genetech (Nutropin – *E. coli*, 1985)

Eli Lilly (Humatrope – *E. coli*, 1987)

Serono (Saizen - myší tumorové buňky C-127, 1996)

Novo Nordisk (Norditropin – *E. coli*, 1995)

Sandoz/Novartis (**Omnitrope** – *E. coli*, 2006)

Cangene a Apotex (**Accretropin** – *E. coli*, 2008)

KabiPharmacia/Pfizer (GenoTropin – *E. coli*, 1995)

Bio-Technology General (Tev-Tropin – *E. coli*, 1995)

LG Life Sciences (Somatropin Biopartners – *S. cerevisiae*, 2013),

Všechny mají 191 AMK a sekvenci identickou s lidským

# A zase trocha názvosloví

Obchodní názvy (registrovaná značka) – mohou se lišit podle indikace

- Saizen x Serostim x Zorbtive
  - vždy lidský růstový hormon
  - přípravky se liší pouze jednotlivými indikacemi:
- Saizen – dětská i dospělá deficiencie růstového hormonu
- Serostim – léčba kachexie u HIV pozitivních pacientů
- Zorbtive – syndrom krátkého střeva



# Velká řada různých indikací

- poruchy růstu u dětí způsobené nedostatkem růstového hormonu
- léčba dívek s poruchou růstu s geneticky potvrzeným Turnerovým syndromem
- poruchy růstu u dětí spojené s chronickou renální nedostatečností
- léčba dětí, které se narodily malé na svůj gestační věk a které tento hendikep nedohrnaly do věku 2 let
- léčba dětí s idiopaticky malým vzrůstem (ISS)
- geneticky potvrzená porucha růstu spojená s deficitem SHOX genu
- náhrada endogenního růstového hormonu u dospělých s deficitem růstového hormonu, vzniklého buď v dětství, nebo v dospělosti
- poruchy růstu u dětí s geneticky potvrzeným Prader-Williho syndromem
- kachexie u HIV pozitivních pacientů
- syndrom krátkého střeva
- nedostatek růstového hormonu u dětí i dospělých
- poruchy růstu u dětí s geneticky potvrzeným syndromem Noonanové

# Nebezpečný růstový hormon ničí sportovce. Lyžařce Strachové ale pomáhá

21. února 2014 4:15 [f](#) [t](#) [G+](#) [s](#)

Růstový hormon je na černém seznamu zakázaných dopingových látek, ale lyžařka Šárka Strachová si vyjednala výjimku a v přesně stanoveném množství ho smí pravidelně užívat. Kvůli vážnému onemocnění, které prodělala před dvěma lety. Jak ale ovlivní zdraví lidí, kteří užívají nelegálně vyšší dávky růstového hormonu?



Reklama



# Lionel Messi



„Week after  
week after week,  
every day.  
Before going to  
sleep. Seven  
days in one leg,  
seven days in the  
other.“

[https://www.thefamouspeople.com/profiles/li  
onel-messi-5242.php](https://www.thefamouspeople.com/profiles/lionel-messi-5242.php) (14-10-2017)

# Když radí odborníci

## Růstový hormon (HGH) a jeho zneužívání

Anabolické steroidy se využívají pro zvýšení tvorby svalové tkáně a pozitivní vliv na výkon organismu. Jejich užívání je nezákonné a může mít různé nebezpečné vedlejší účinky. Jedním z těchto steroidů je růstový hormon, v angličtině známý pod názvem Human Growth Hormone, ve zkratce HGH. Pro svůj přirozený výskyt v těle je obtížné dokázat jeho zneužívání. Přirozené zvýšení jeho hladiny v těle má ovšem pozitivní účinky.

<http://realfitness.cz/rustovy-hormon-hgh-a-jeho-zneuzivani/> (13-10-2017)

Poslední balíček HGH **Biotropin Performance** pro ty, kteří chtějí získat **svalovou hmotu** trochu rychleji a efektivněji, a zároveň usilují o **účinek proti strnutí**. S tímto balíčkem získáte až **25% svalové hmoty** a více, které lze očekávat po 4 až 5 měsících pravidelného užívání za optimálních podmínek.

v tomto případě jsou to **4UI za den** které se vpichují v jedné injekci před snídaní, nebo jako dvě injekce, 2 UI před snídaní a 2UI v odpoledních hodinách.

<https://cs.top-steroids-online.com/top-10-rustovych-hormonu/> (14-10-2017)



? Řešení pro ženy, které mají problémy s laktací?

# Insulinu podobný růstový faktor 1

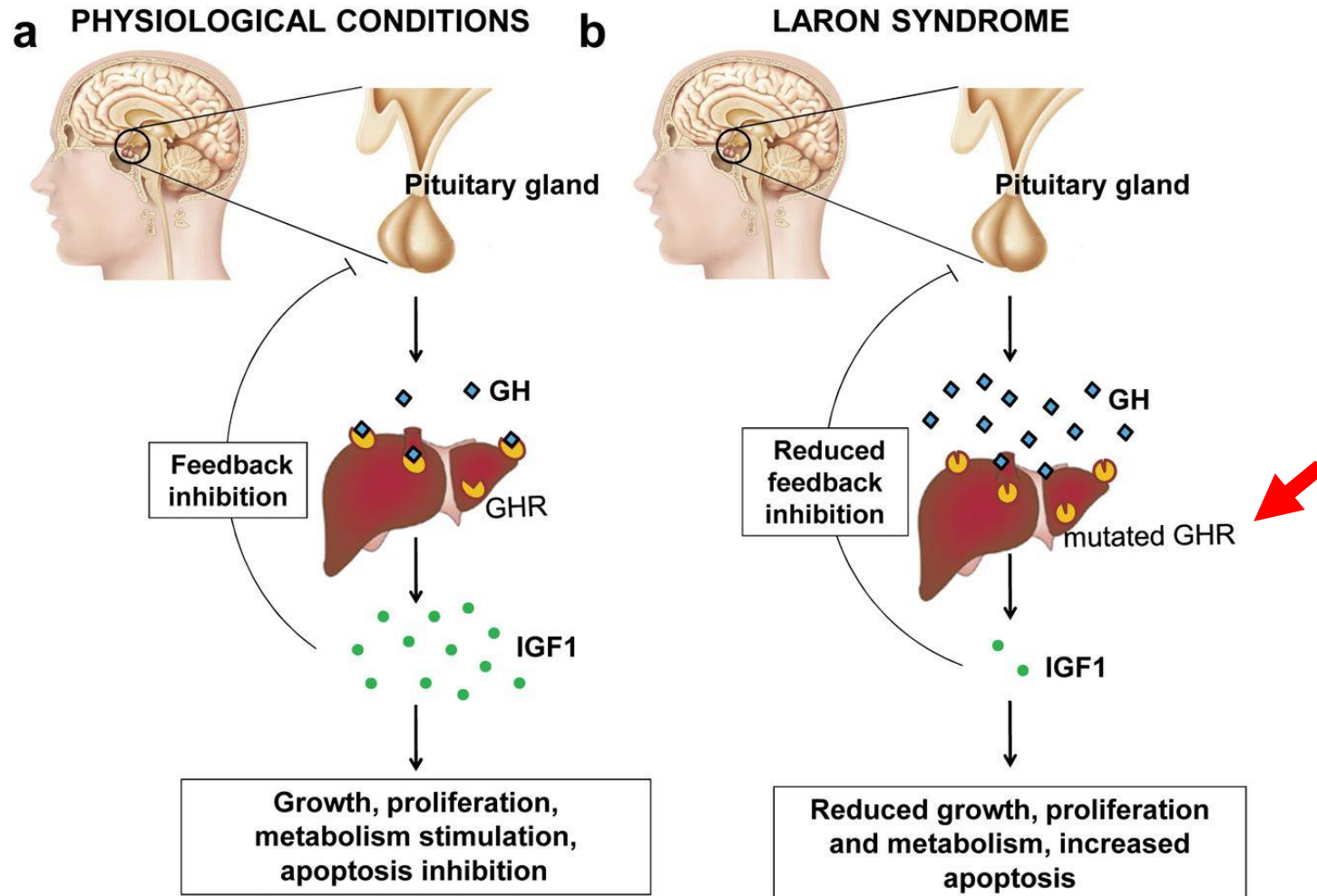
## IGF-1

- Stimulován růstovým hormonem
- Produkován v játrech
- 70 AMK
- 98 % se vyskytuje ve vazbě s vazebnými proteiny

Increlex	
Generický název	Mecasermin recombinant
Látka	rekombinantní lidský IGF-1 (neglykosylovaný)
Indikace	dlouhodobá léčba růstových poruch především u dětí (primární nedostatek IGF-1) u pacientů, kteří nereagují na léčbu růstovým hormonem z důvodu tvorby neutralizujících protilátek
Výroba	<i>E. coli</i>
Povolení	2005
Pozn.	



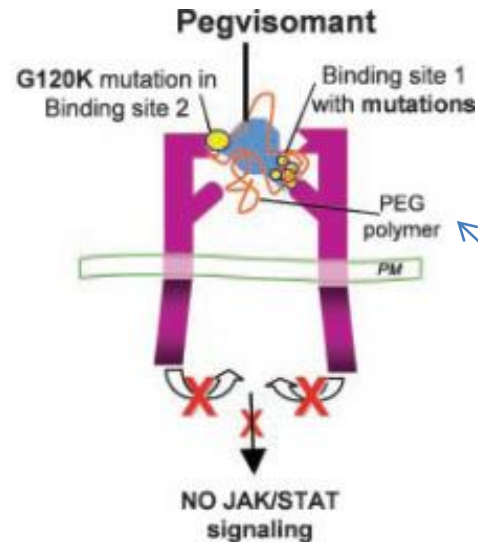
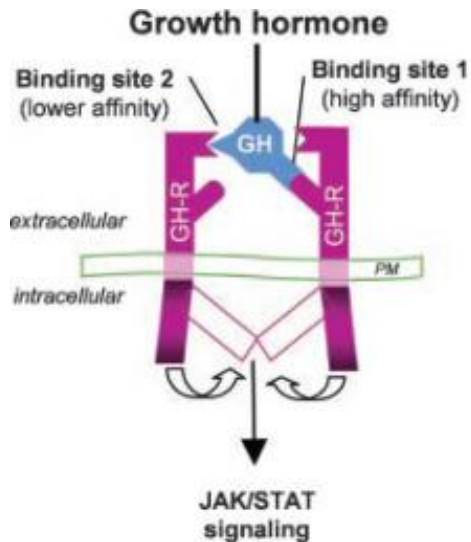
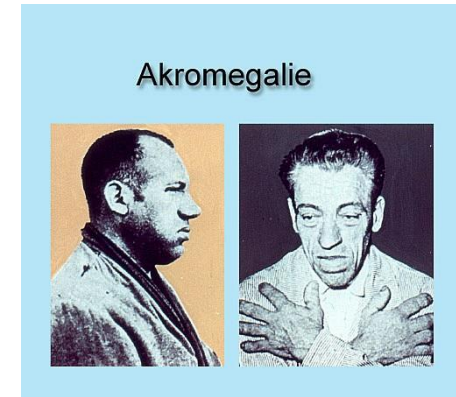
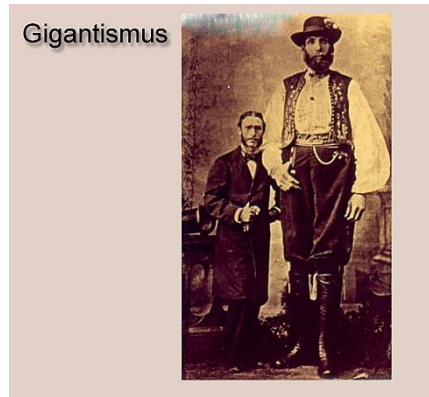
# Laronův syndrom/nanismus



# A co když je růstového hormonu moc?

## Somavert

- Pegylovaný růstový hormon s 9 pozměněnými AMK
- Antagonista růstového hormonu
- Produkce: *E. coli*
- Povolení: 2002



Mutace zvýší afinitu k receptoru, čímž je následně blokována aktivita endogenního růstového hormonu

PEG!!!!  
Proloužení biologického poločasu



# Struktura a funkce glukagonu

Syntéza v A-buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu.

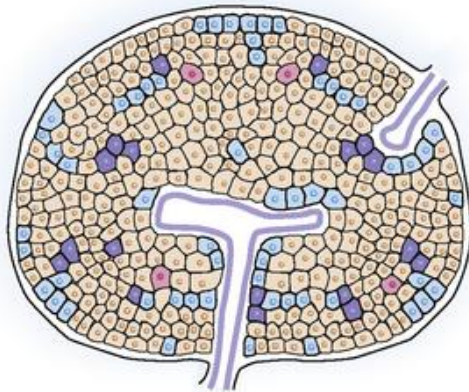
Antagonista insulinu.

Sekrece v případě poklesu hladiny glukosy v krvi.

Zamezení hypoglykémii!!

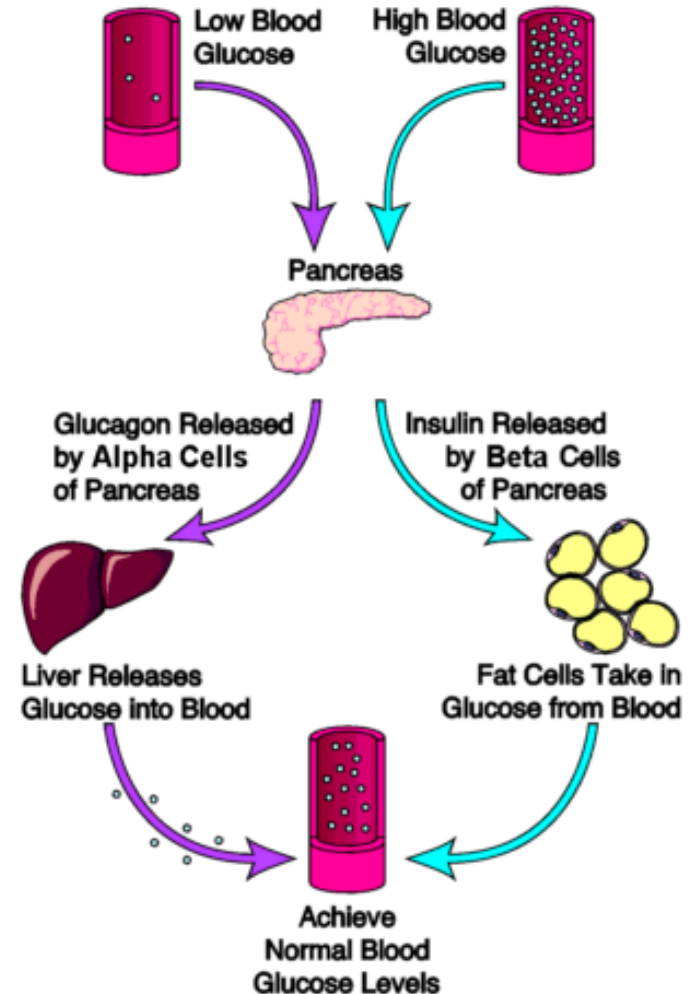
Syntetizován ve formě pre-pro-glukagonu

29 AMK



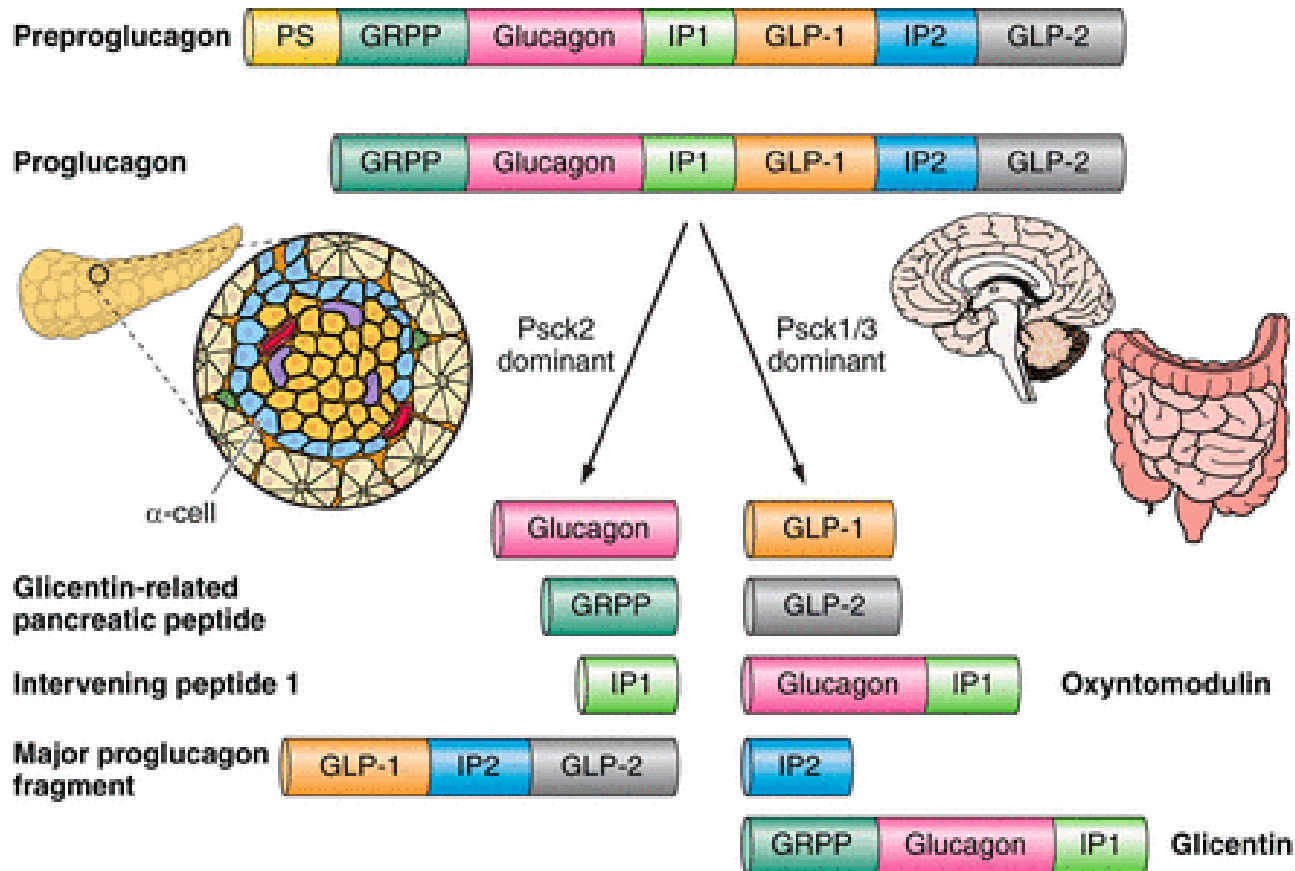
Islet cell type	%	Hormone
$\alpha$ Cells	25	Glucagon
$\beta$ Cells	65	Insulin
$\delta$ Cells	5–10	Somatostatin
PP	1–2	Pancreatic polypeptide

<https://basicmedicalkey.com/the-endocrine-pancreas/> (5-10-2017)

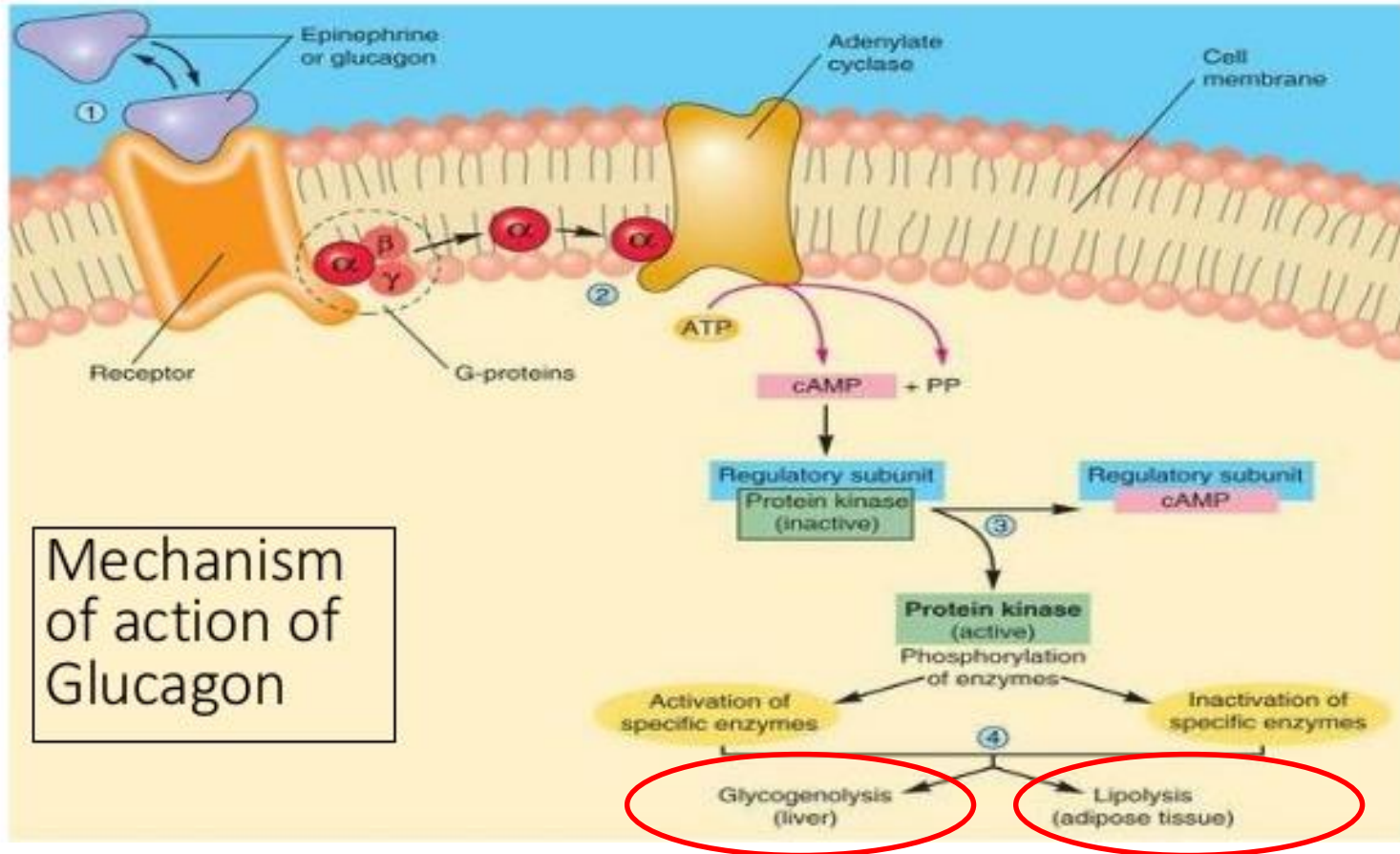


<https://www.endocrineweb.com/conditions/diabetes/normal-regulation-blood-glucose> (15-10-2017)

# Posttranslační processing pre-pro-glukagonu



# Mechanismus účinku glukagonu



Zároveň podporuje glukoneogenezi.

# Využití glukagonu



## a) Snížení hypoglykémie

Hypoglykémie - patologický pokles koncentrace krevního cukru cca pod 3 mmol/l (různé prameny se v udávaných hodnotách liší).

- rychlé snížení hypoglykémie u diabetických pacientů v hypoglykemickém kómatu.

## b) Radiologické vyšetření zažívacího traktu

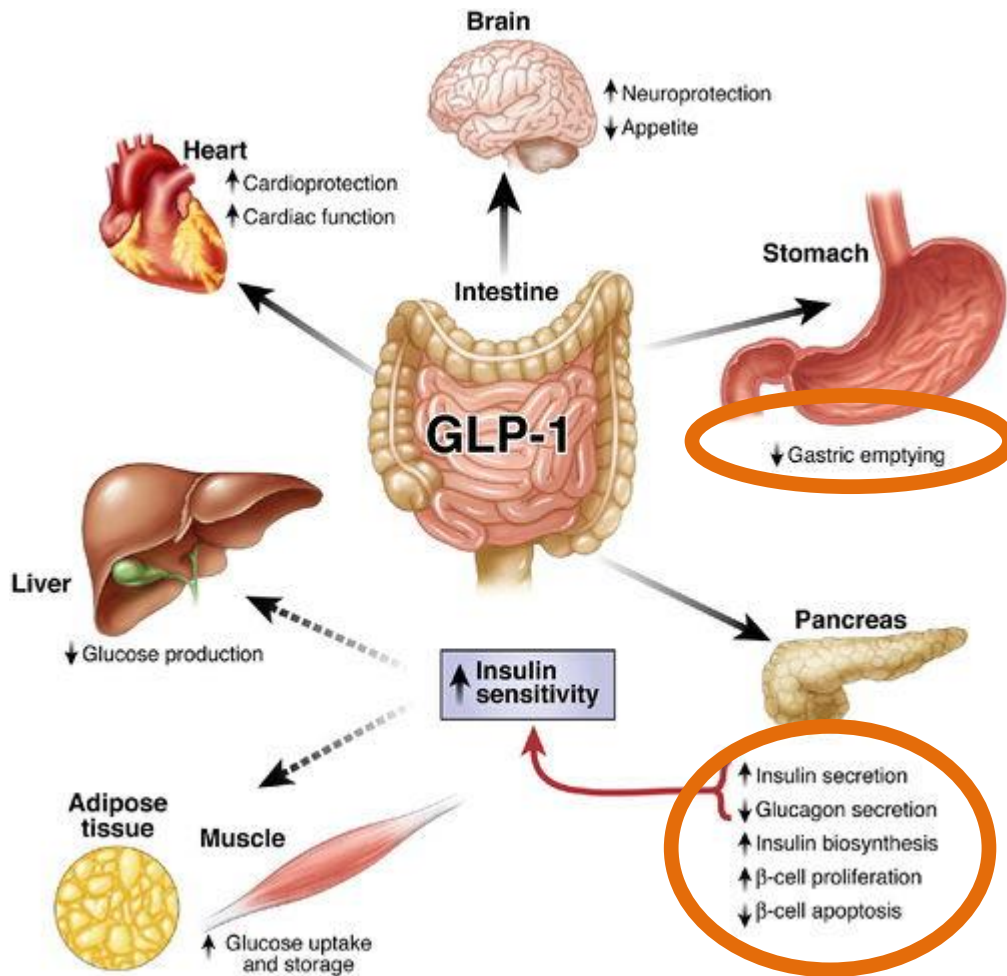
**Na trhu jsou dva rekombinantní preparáty**

**- Expresse v *E. coli* a *S. cerevisiae***

- *Hypoglykemie je stav, který se mimo jiné může vyskytnout u pacientů léčených insulinem či perorálními antidiabetiky v důsledku přílišného snížení hladiny krevní glukosy. V krajních případech může končit hypoglykemickým kómatem. Stejně tak však existuje tzv. hyperglykemické kóma jako důsledek diabetické ketoacidózy, způsobené například vynechanou dávkou insulinu. Záměna těchto dvou stavů (a chybná aplikace insulinu či glukagonu) by vedla k fatálním následkům.*

# Působení GLP-1

## Peptid podobný glukagonu 1



### Victoza

Fragment GLP-1 s 1 mutací a navázanou kyselinou palmitovou

Produkce: *S.cerevisiae*

Povolení: 2009

Léčba obesity

Léčba hyperglykemie

# Působení GLP-2

## Peptid podobný glukagonu 2

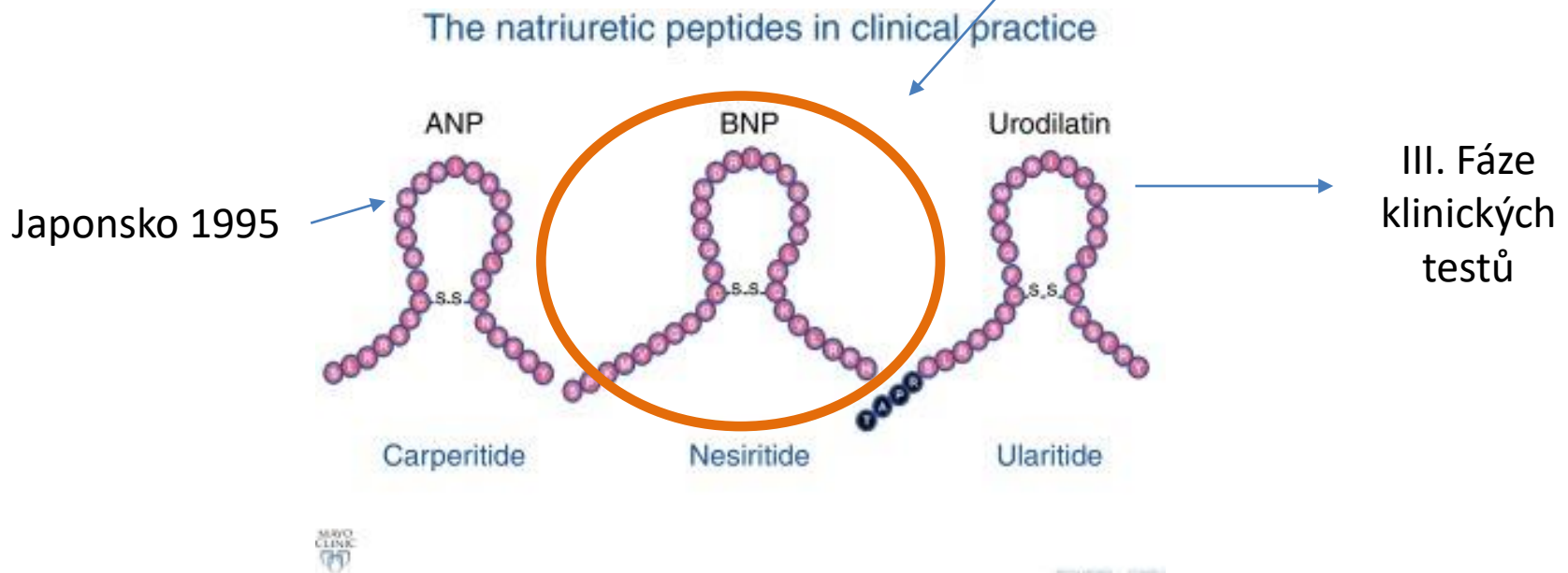
Syndrom krátkého střeva: po chirurgickém zákroku x vrozený

- Speciální výživový program
- Gattex – podpora růstu střevní výstelky, zvýšená absorpce

GATTEX, Revestive	
Generický název	Teduglutid
Látka	peptid podobný glukagonu 2 - AMK sekvence oproti lidskému pozměněna v jedné AMK
Indikace	syndrom krátkého střeva
Výroba	<i>E. coli</i>
Povolení	2012
Pozn.	Gattex obsahuje jako účinnou látku analog GLP-2. V polypeptidovém řetězci složeném ze 33 AMK byla rekombinantními technologiemi provedena záměna Ala za Gly, což v důsledku vedlo k zásadnímu prodloužení biologického poločasu látky v těle pacientů. „Orphan drug” Pro zajímavost dodejme, že Gattex je jeden z důvodů, proč se irská farmaceutická firma Shire rozhodla pro koupi americké biotechnologické společnosti NPS Pharmaceuticals, a to za 5,2 miliardy dolarů.

# Natriuretický hormon

- Produkce v buňkách srdečních komor
- 32 AMK (vznik z prekursoru dlouhého 108 AMK)
- Snižuje krevní tlak
- využíván v léčbě i diagnostice a prognostice





# Natrecor, Nesiritide

## Natrecor, Nesiritide

- bez mutací
- Produkce: *E. coli*
- Povolení: 2001 (USA)
- Indikace: intravenózní aplikace u pacientů se srdečním selháním

<http://www.diakar.cz/index.php/cs/2-uncategorised/42-srdecni-selhani> (15-10-2017)

**DIAKAR**

**Týká se i mě srdeční selhání?**

**?**

**zzz**

**Dušnost**

Otoky dolních končetin, kotníků nebo břicha

Velká únava a vyčerpání

Kašel, spání

Dušnost, i když ležíte

Ztráta chuti k jídlu

Rychlý tlukot srdce

Častější chování na záchod (močení), i v noci

Náhle přibývání na váze (>2kg za 2 dny)

Rada příznaků srdečního selhání ale může být způsobena i jinými onemocněními. Nejedná se tedy o příznaky typické pouze pro srdeční selhání.

Pro více informací navštivte [www.diakar.cz](http://www.diakar.cz)

**f** [fb.me/DiaKar.cz](https://www.facebook.com/DiaKar.cz)

# Kalcitonin

# Parathormon

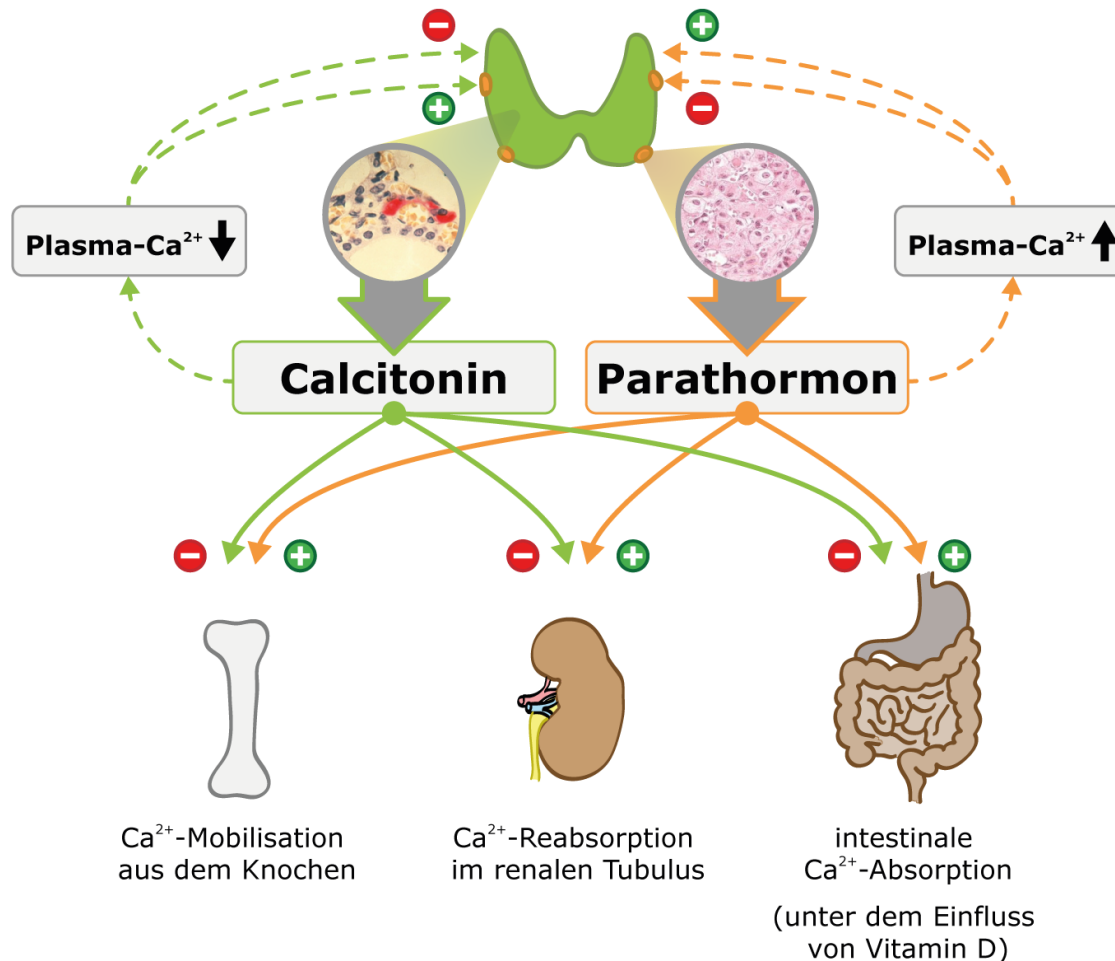
Produkován  
buňkami štítné  
žlázy  
32 AMK

Snižuje  
koncentraci  
vápníku v krvi.  
Reguluje  
hladinu fosfátů,  
účinkuje na  
CNS.

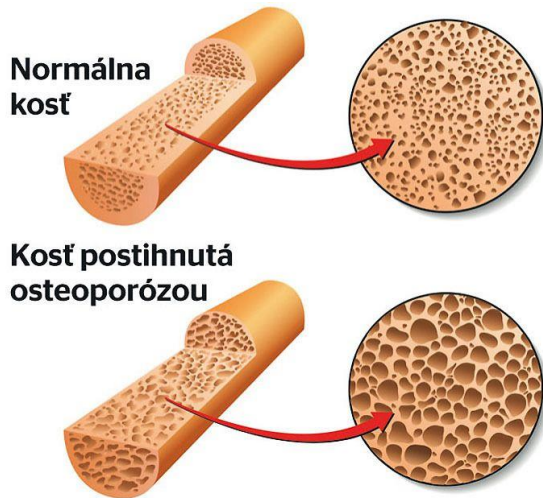
- Regulátory homeostázy vápníku
- Hypokalcémie x hyperkalcémie

Produkován  
buňkami  
příštítných  
tělísek  
84 AMK

Zvyšuje  
koncentraci  
vápníku v  
krvi.



# Parathormon a osteoporóza



<https://www.aktuality.sk/clanok/441941/tichy-zlodej-kosti-osteoporozna-dlho-prebieha-bez-priznakov/> (15-10-2017)

## Fortéo, Forteo, Forsteo

Generický název	Teriparatid
Látka	rekombinantní část sekvence lidského parathormonu, konkrétně aminokyseliny 1–34 z původního 84 aminokyselin dlouhého řetězce
Indikace	osteoporóza u mužů a postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem zlomenin
Výroba	<i>E. coli</i>
Povolení	2002
Pozn.	Je zajímavé, že většina studií a preklinických zkoušek byla prováděna se syntetickým peptidem, avšak výroba probíhá expresí v bakteriálním hostiteli. Podstatou účinku preparátu Forteo je zvýšení počtu osteoblastů a stimulace jejich aktivity. Dále pak zvyšuje vstřebávání vápníku a omezuje jeho ztráty močí. Možnost použití pouze části AMK sekvence celého hormonu vychází ze zjištění, že za biologickou aktivitu je zodpovědná výhradně N-koncová část molekuly, a to konkrétně aminokyseliny 1–34 „Blockbuster“

## Preos, Preotact, Natpara

Generický název	Parathyroidní hormon (PTH 1–84)
Látka	rekombinantní lidský parathormon
Indikace	osteoporóza u postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem zlomenin (Preotact) hypoparathyreóza (Natpara)
Výroba	<i>E. coli</i>
Povolení	2006
Pozn.	Podle údajů EMA byl Preotact 2014 stažen z trhu. Přípravek Natpara, schválený 2013 FDA, je označován jako „Orphan drug“.

# Fortical a další



- osteoporóza u postmenopauzálních žen
- Pagetova choroba
- hyperkalcémie způsobená nádorovým onemocněním
- prevence akutní ztráty kostní hmoty u imobilizovaných pacientů

# Ze stránek SÚKL

## Souhrn

Obdělníkový výstřih

Evropská léková agentura nedávno dokončila přezkoumání přínosů a rizik podávání kalcitoninu se závěrem, že v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích bylo prokázáno zvýšené riziko nádorových onemocnění při dlouhodobém užívání kalcitoninu, v porovnání s pacienty užívajícími placebo.

Z důvodu vyššího výskytu nádorových onemocnění bylo rozhodnuto následující:

- Kalcitonin nemá být dále užíván v léčbě diagnostikované postmenopauzální osteoporózy, protože rizika spojená s podáváním kalcitoninu převažují nad prospěchem v této indikaci.

Pacienti, kteří jsou pro osteoporózu v současné době léčeni kalcitoninem, by měli být převedeni na alternativní způsob léčby během příští plánované (nebo pravidelné) návštěvy.

Prospěch z léčby injekčním kalcitoninem převažuje nad riziky při krátkodobé léčbě:

- Pagetovy choroby, pouze u pacientů, kteří neodpovídají na alternativní způsoby léčby nebo pro které tyto způsoby léčby nejsou vhodné, např. u pacientů s těžkým poškozením funkce ledvin. Léčba v této indikaci by měla být omezena ve většině případů na 3 měsíce (prosím viz níže, další informace k doporučením pro zdravotnické odborné pracovníky).
- Prevence akutní ztráty kostní tkáně způsobené náhlou imobilizací, např. u pacientů s nedávnými osteoporotickými zlomeninami, s délkou léčby omezenou na dva až čtyři týdny.
- Hyperkalcemie vyvolané nádorovým onemocněním.



# Thyreotropní hormon

thyreoideu stimulující hormon, thyreotropin, TSH

Produkce adenohipofýzou

Stimuluje tvorbu hormonů štítné žlázy

## Thyrogen

Neobsahuje mutace

Produkce: CHO buňky – jde o glykoprotein

Povolení 1998

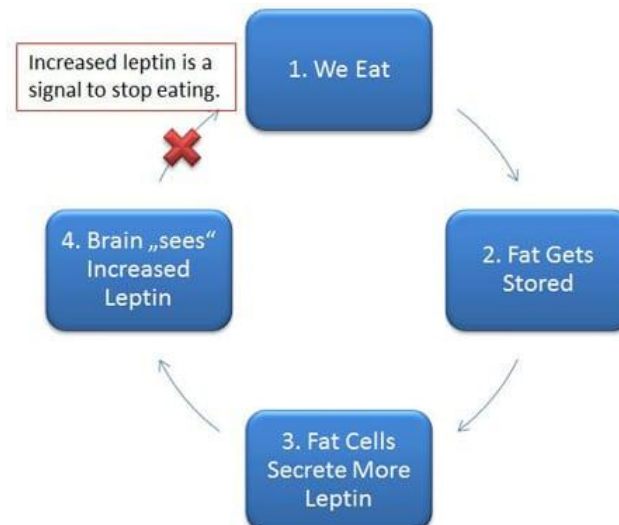
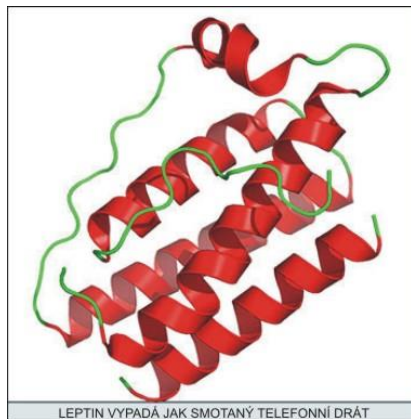
## Indikace:

detekce přítomnosti zbytkové tkáně štítné žlázy u pacientů po operativním odstranění štítné žlázy z důvodu karcinomu

odstranění veškeré zbývající tkáně štítné žlázy u pacientů, jimž byla vyjmuta celá nebo téměř celá štítná žláza aby nedošlo k dalšímu rozšíření karcinomu (v kombinaci s radioaktivním jodem)

# Leptin

- 167 AMK, 4 antiparalelní alfa-helixy
- hormon produkováný tukovou tkání (ale i na jiných místech organismu)
- regulace energetické rovnováhy
- Omezuje příjem potravy
- metabolismus tuků a glukosy
- regulace insulínu a dalších hormonů
- nedostatek v organismu může vést k obezitě, diabetu i neplodnosti



<https://www.healthline.com/nutrition/leptin-101#section3> (12-10-2017)

# Myalept

Lidský rekombinantní leptin s N-terminálním methioninem

Produkce: *E. coli*

Povolení: 2014

Patří mezi Orphan drug

Indikace – náhrada leptinu u pacientů s generalizovanou lipodystrofií



<http://www.dailymail.co.uk/femail/article-2985495/Mother-45-daughter-18-rare-condition-makes-skin-wrinkle-prematurely-matching-50-000-facelifts-U-S-turned-NHS.html> (15-10-2017)

## Lipodystrofie

- Vrozená či získaná
- Absence či ztráta tukové tkáně, neschopnost tukovou tkáň tvořit, abnormality v jejím rozložení
- Doprovodné jevy – insulinová rezistence, hypertriglyceridemie, jaterní steatoza
- Nedostatek leptinu