

Abstrakt

Metabolický syndrom je prevalentní onemocnění, charakterizované současnou manifestací inzulínové rezistence, obezity, dyslipidémie, hypertenze a metabolických poruch. Jeho výsledný fenotyp závisí jak na genetických faktorech, tak na faktorech vnějšího prostředí a jejich vzájemných interakcích. Z toho vyplývá komplikovanost detailní analýzy genetické komponenty tohoto syndromu v obecné lidské populaci. Geneticky definované savčí modely jsou významným nástrojem pro analýzu genetické architektury lidských komplexních onemocnění, mezi která se řadí i metabolický syndrom.

Cílem této dizertační práce je využití nástrojů funkční a komparativní genomiky k odhalení patogeneze aspektů metabolického syndromu a jeho genetických determinant. Rovněž jsme se zabývali farmakogenetickými interakcemi těchto genetických determinant s látkami ovlivňujícími jednotlivé složky metabolického syndromu. S použitím několika kongenních kmenů laboratorního potkana jsme řešili čtyři různé projekty, zabývající se: farmakogenetickou interakcí kyseliny all-*trans* retinové a ondansetronu s diferenciálním segmentem chromozomu 8 u potkana, farmakogenetickou interakcí diferenciálního segmentu chromozomu 4 a dexametazonu a stanovením role genu *Plzf* při vývoji hypertenze, hypertrofie levé komory srdeční (LVH) a intersticiální fibrózy. Výsledkem těchto projektů bylo ustavení kongenního kmene SHR-*Lx* PD5 jako vhodného modelu pro hyperlipidémii a glukózovou intoleranci indukovanou kyselinou retinovou a farmakogenomická charakterizace této interakce. Dále jsme ustavili kongenní kmen SHR.(PD/BN)8 jako užitečný experimentální nástroj pro farmakogenetickou a farmakogenomickou analýzu působení ondansetronu na metabolismus sacharidů a lipidů. Identifikovali jsme *Plzf* (*Zbtb16*) jako prominentní kandidátní gen při vývoji hypertenze, LVH a intersticiální fibrózy u kmene SHR. Rovněž jsme popsali kontextuálně podmíněný efekt mutovaného genu *Cd36* na metabolické parametry včetně jeho farmakogenetické interakce s podáním glukokortikoidů.

Ukázali jsme, že funkční komparativní genomika poskytuje velmi cenný vhled do farmakogenetických interakcí genetických determinant metabolického syndromu.

klíčová slova: metabolický syndrom, komparativní genomika, farmakogenomika, kongenní kmen, inzulínová rezistence, cholesterol, triacylglycerol, kyselina all-*trans* retinová, dexametazon, systémová biologie, hypertenze