Abstrakt

Metabolický syndrom je celosvětově vysoce prevalentní onemocnění charakterizované přítomností alespoň tří z následujících znaků: abdominální obezity, hypertenze, diabetu mellitu, vyšší hladiny LDL cholesterolu či snížené hladiny HDL cholesterolu. Metabolický syndrom je komplexní onemocnění, při kterém je fenotyp daného jedince determinován výslednicí interakce genomu a faktorů prostředí. Bohužel se v současné době metabolický syndrom díky své nezastavitelně rostoucí incidenci jeví jako celosvětová neinfekční pandemie představující významnou socioekonomickou zátěž. Pochopení genetického pozadí metabolického syndromu za pomocí geneticky definovaných savčích modelů představuje jednu ze strategií ke zlepšení možností boje s MetS a jeho zdravotnámi následky.

Cíl této dizertační práce je poodkrýt genetické pozadí metabolického syndromu a to za pomoci komparativní transkriptomické analýzy relevantních orgánů geneticky definovaných potkaních modelů. K popisu genetické architektury metabolického syndromu jsme provedli tři nezávislé experimenty. Nejprve jsme pomocí komparativní transkriptomické analýzy mezi levými srdečními komorami kmene SHR a jeho minimálního kongenního kmene PD5, charakterizovaným mj. menší mírou fibrózy myokardu, identifikovali zvýšenou expresi genu *Nr4a1/Nur77* u kmene PD5 a dále dysregulaci genů *Nr4a3, Per1* a *KCNA5*. V druhém experimentu jsme pozorovali rozdíly fenotypových profilů potkaních kmenů PD, SHR a BN po podání vysokotukové diety za účelem odhalení podstaty vyšší náchylnosti kmene PD k rozvoji metabolického syndromu. Identifikovali jsme slibný kandidátní gen *Acsm3* (acyl-CoA-synthetase for medium-chain member 3), který kóduje enzym patřící do rodiny syntetáz aktivujících středně dlouhé mastné kyseliny (C4-C14) pro vstup do beta-oxidace. V jaterní tkáni kmene PD není tento gen prakticky exprimován, což jsme potvrdili na mRNA jakož proteinové úrovni.

Cílem třetího experimentu byla identifikace patofyziologických mechanismů vedoucích k diferenciální citlivosti kmenů SHR a PD5 ke glukokortikoidy indukovanému metabolickému syndromu. I zde jsme provedli komparativní transkriptomickou analýzu jaterní tkáně potkanů PD5 a SHR před a po podání dexamethasonu odkrývající možné genetické determinanty, proteomická analýza nám poté pomohla určit potenciální cíle *Plzf* jakožto genu důležitého pro tento aspekt metabolického syndromu.

Pomocí kombinovaného přístupu užití geneticky definovaných modelů a transkriptomických esejí jsme identifikovali několik metabolických drah s potenciální rolí v patogenezi metabolického syndromu a zároveň jsme odhalili několik kandidátních genů.

Klíčová slova: hypertenze, metabolický syndrom, kongenní kmen, SHR, PD, PD5, kandidátní geny, *Nur77, Acsm3, Plzf*.