

## Abstrakt

Tato diplomová práce je zaměřená na stanovení mutačního spektra a frekvenčního zastoupení variant u genů zapojených v signalizační kaskádě melanokortinového receptoru 4. typu.

Mutace v genech signalizační kaskády MC4R mohou způsobovat takzvaný monogenní typ obezity, který je kromě mutace v jednom genu charakterizován obezitou s časným nástupem a hyperfagií. Vzhledem k novým možnostem léčby je důležité zjistit, jaká je frekvence výskytu mutací u české dětské a adolescentní populace.

Teoretická část práce je věnovaná popisu energetické homeostáze a leptin-melanokortinové dráhy. Do práce je také zahrnuta fyziologie hladu a sytosti, jakož i nejčastější příčiny a geny způsobující monogenní obezitu. Zmíněny jsou také populační rozdíly v genetických predispozicích u monogenní obezity, a to u genů *MC4R*, *POMC*, *SIMI* a *BDNF*, které byly cílem této práce.

V praktické části byla provedena genetická analýza 1910 vzorků české adolescentní a dětské populace. Pomocí sekvenování nové generace bylo identifikováno 12 různých, pravděpodobně kauzálních, variant. Přesněji 8 různých mutací *MC4R*, 2 mutace *POMC* a 2 mutace *SIMI*. Jedná se i o dvě doposud nepopsané varianty c.346 C> T (Gln116Ter) v genu *POMC* a c.460C> G (Arg154Gly) v genu *SIMI*.

Molekulárně genetické testování obézních dětí a adolescentů může výrazně přispět k pochopení mechanismu vzniku monogenní i polygenní obezity, jakožto i k nalezení nových, potencionálně patogenních, variant. Práce napomohla v mapování populačního výskytu v české populaci.