

ABSTRAKT

Obezita je rizikovým faktorem rozvoje mnoha civilizačních onemocnění. Mezi tato onemocnění s nejvyšší úmrtností patří kardiovaskulární onemocnění (KVO), diabetes mellitus 2. typu (DM2), některá nádorová onemocnění a onemocnění pohybového aparátu. Jedním z genetických rizikových faktorů determinujících tělesnou hmotnost je gen pro FTO („fat mass and obesity associated protein“).

Úkolem této disertační práce bylo zjistit, 1) zda výskyt rizikových alel u vybraných polymorfismů koreluje s BMI u české populace, 2) analyzovat souvislost mezi variantou v 1. intronu v genu pro FTO a rizikem infarktu myokardu/ akutního koronárního syndromu (IM/ AKS), 3) renálním selháním (ESRD) a 4) výskytem kolorektálního karcinomu (CRC). Polymorfismy rs17817449 (1. intron) a rs17818902 (3. intron) jsme analyzovali metodami PCR-RFLP či RT PCR. Potvrdili jsme souvislost varianty v prvním, ale ne ve třetím intronu s BMI u české kontrolní populace. Intervenční studie ukázaly souvislost se změnami BMI (pouze rs17817449) u dětí, ale ne u obézních žen. U pacientů s AKS jsme našli korelaci mezi G alelou a zvýšeným rizikem tohoto onemocnění (OR 1,49). U pacientů s ESRD jsme detekovali souvislost mezi výskytem stejné alely a rozvojem onemocnění (OR 1,37). U pacientů s CRC jsme souvislost s výskytem rizikové alely u varianty v 1. intronu nepotvrdili. Jako kontroly byly použity reprezentativně vybrané soubory české populace „MONICA“ a „HAPPIE“.

V rámci analýz potenciálních mechanismů vlivu polymorfismu rs17817449 jsme detekovali souvislost s relativní délkou telomer (rTL) u pre- a postmenopauzálních žen z Prahy (3PMFs).

Přesný mechanismus účinku FTO není dosud znám, nicméně FTO vykazuje DNA demetylázovou aktivitu. Sledovali jsme, zda existuje rozdíl mezi celkovým metylačním stavem DNA u jedinců kontrolní zdravé populace s odlišným genotypem pro rs17817449.