

Souhrn

Většina hypercholesterolémii je polygenního původu, dosud však neznáme všechny geny, které cholesterolémii určují. K objevu těchto genů by mohlo napomoci studium experimentálních modelů se spontánním defektem v metabolismu cholesterolu. Cholesterolémie u lidí může být též ovlivněna řadou genových variací a polymorfismů. Některé z nich mohou ovlivnit i odpověď cholesterolémie na příjem tuků.

Pražský hereditárně hypercholesterolemický (PHHC) potkan je jedinečný model hypercholesterolémie, která je indukovaná pouze dietním cholesterolem (bez přidavku kyseliny cholové nebo léků ovlivňujících činnost štítné žlázy). Již na standardní dietě má lehce zvýšenou cholesterolémii a na podání cholesterolové diety reaguje několikanásobným vzestupem koncentrace cholesterolu v krvi (odpovídající pacientům s hypercholesterolémii). Akumulují se u něj lipoproteiny s vysokým obsahem cholesterolu, zejména lipoproteiny o střední (IDL) a velmi nízké (VLDL) hustotě.

V pokusu s tyloxapolem (inhibitorem lipoproteinové lipasy (LPL)) jsme zjistili, že PHHC potkan na cholesterolové dietě inkorporuje do VLDL dvakrát více cholesterolu než potkan Wistar, a to při stejném obsahu cholesterolu v játrech u obou kmenů. Tyto VLDL bohaté na cholesterol jsou *in vivo* katabolizovány pomaleji a hromadí se v cirkulaci. Zvýšenou inkorporaci cholesterolu do VLDL u PHHC potkana nemůžeme vysvětlit rozdíly v aktivitě enzymů acyl-CoA:cholesterol-acyltransferasy (ACAT) a mikrosomálního proteinu přenášejícího triacylglyceroly (MTP) ani v expresi genů, které tyto enzymy kódují. Mezi potkany PHHC a Wistar nebyly také nalezeny žádné rozdíly v odpovědi jaterního transkriptomu (Affymetrix GeneChip®) na cholesterolovou dietu. Identifikovali jsme ale několik genů, jejichž exprese se mezi oběma kmeny významně lišila nezávisle na dietě. Podrobněji jsme analyzovali úlohy dvou z nich, *ApoE* a *Aldh1a7*, včetně jimi kódovaných proteinů. Jejich funkce v patogenezi hypercholesterolémie zůstávají však i nadále nejasné. V rámci disertační práce jsme objasnili fyziologickou podstatu hypercholesterolémie u PHHC potkana, geny odpovědné za rozvoj hypercholesterolémie se nám však určit nepodařilo.

Cholesterol-7 α -hydroxylasa (CYP7A1) klíčový řídicí enzym syntézy žlučových kyselin, hraje důležitou roli v regulaci cholesterolémie. Polymorfismus -203A>C (rs3808607) v promotoru genu pro CYP7A1 se podílí na determinaci cholesterolémie a její odpovědi na dietu. Tento polymorfismus je v pevné vazbě s dalším promotorovým polymorfismem -469C>T (rs3824260).

Pomocí duálního luciferasového stanovení jsme zjistili, že exprese alely -203C (-203C, -469T) je několikrát zvýšena v porovnání s alelou -203A (-203A, -469C). Za pozorované změny je odpovědný nukleotid v pozici -203. Obě alely se nelišily v odpovědi na stimulaci inzulínem a PPAR α agonisty (WY-14643 nebo fenofibrát). Dále jsme studovali diurnální variaci aktivity CYP7A1 po podání cholestyraminu (zvýšení aktivity) a kyseliny chenodeoxycholové (CDCA, snížení aktivity) u zdravých mužů homozygotních pro variantu -203A nebo -203C. Aktivita CYP7A1 byla po podání cholestyraminu zvýšena a po podání CDCA snížena. Mezi homozygotními nositeli -203A a -203C jsme však po podání obou léků nenalezli rozdíly. Aktivita CYP7A1 vykazuje v kontrolním experimentu bez lékové intervence u nositelů alely -203A diurnální variaci, zatímco u nositelů alely -203C nikoli. Rozdíly v diurnální variaci enzymové aktivity mohou přispět k vysvětlení role polymorfismu *CYP7A1* v regulaci cholesterolemie a její odpovědi na dietu.