

Nové přístupy vedoucí ke stanovení patofyziologických změn u pacientů s cystickou fibrózou

Cystická fibróza (CF) je život limitující onemocnění způsobené mutací genu pro transmembránový regulátor vodivosti (CFTR, cystic fibrosis transmembrane regulator). Do dnešního dne bylo popsáno více než 2000 mutací CFTR genu, z toho pouze 360 v přímé souvislosti se vznikem onemocnění CF. U pacientů nesoucích mutace s nejasným či variabilním klinickým významem může být obtížná nejen diagnostika CF, ale pro nemožnost uspořádání standardních klinických studií je také výzvou zjišťování účinnosti nových léků, které cílí na narušený CFTR protein. Tyto tzv. modulátory CFTR proteinu otevřely novou etapu kauzální léčby CF. Zásadní pro maximalizaci efektu terapie je nejen genotyp, ale také skutečná míra odpovědi jednotlivého pacienta na léčbu. Intestinální organoidy představují v posledních letech *ex vivo* model využitelný ke stanovení míry funkce CFTR proteinu a současně k predikci léčebné odpovědi na dostupné léčebné molekuly. V rámci našeho projektu jsme s využitím nativní tkáně pacienta a z ní odvozených kultur intestinálních organoidů prokázali různou míru reziduální funkce CFTR proteinu u celkem 14 pacientů s CF (0–39,7 % funkce zdravé kontroly). Charakterizovali jsme doposud nepopsanou mutaci CFTR genu u pacienta, jehož diagnóza nebyla doposud na základě standardních diagnostických metod jednoznačná. Na základě *ex vivo* predikce jsme identifikovali v 8 případech potenciální respondery a v 5 případech non-respondery na dostupné modulátory CFTR proteinu. Translace tohoto výzkumu do klinické praxe se stává ve shodě s principem theranostiky základem pro personalizovanou péči o všechny pacienty s CF.

Klíčová slova: cystická fibróza, modulátory CFTR proteinu, intestinální organoidy, personalizovaná péče