Modely *ex vivo* vedoucí k personalizaci diagnostického a terapeutického přístupu u pacientů s cystickou fibrózou

ABSTRAKT

Cystická fibróza (CF) je dědičné onemocnění způsobené bialelickou mutací *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) genu, která má za následek defektní CFTR protein fungující jako chloridový iontový kanál. Klinické projevy jsou způsobené abnormálním přesunem iontů chlóru a vody přes epiteliální membrány. Mezi dominantní příznaky patří progresivní plicní onemocnění a pankreatická insuficience. Léčba CF byla donedávna pouze symptomatická: dechová rehabilitace, substituce trávicích enzymů a vitamínů a včasná a intenzivní léčba respiračních infekcí. Od roku 2012 získávají na významu léky cílící přímo na defektní protein CFTR na buněčné úrovni, tzv. CFTR modulátory. CFTR modulátory jsou indikovány na základě specifického genotypu pacienta, ale nejsou dostupné pro pacienty se vzácnými mutacemi z důvodu nemožnosti provést klinické hodnocení na malém počtu pacientů, byť někteří by mohli z léčby modulátory profitovat. Jednou z metod, jak tuto výzvu překonat, je využití *ex vivo* modelů, které umožňují preklinické testování léčebné odpovědi *in vitro*. Tato disertační práce se zaměřuje na využití buněčného modelu střevních organoidů získaných od CF pacientů k predikci individuální odpovědi na CFTR modulátory pomocí metody forskolinem indukovaného bobtnání organoidů u vybraných skupin pacientů; dále se zaměřuje na rozdíly morfologie střevních organoidů u CF pacientů a zdravých kontrol a využití těchto rozdílů v diagnostice CF. Naše práce ukazuje, že střevní organoidy jsou užitečným *in vitro* modelem pro výzkum CF. Zdůrazňuje nutnost vývoje prediktivních nástrojů k hodnocení individuální léčebné odpovědi na CFTR modulátory s cílem personalizace léčby, zejména u pacientů se vzácným genotypem.

KLÍČOVÁ SLOVA

Cystická fibróza, tkáňové modely, střevní organoidy, CFTR modulátory, personalizovaná medicína