

## Abstrakt (CZ)

Rekombinantní adeno-asociovaný virus (rAAV) je vektor s širokou aplikací v základním a klinickém výzkumu, zejména díky své neintegrační povaze, robustní dlouhodobé expresi a nízké imunogenicitě. Tato disertační práce představuje několik inovativních přístupů v aplikaci a produkci rAAV pro transgenní praxi, přičemž řeší klíčové výzvy v oblasti vývoje modelů, konverze alel a škálovatelné produkce. Cílem práce je rozšířit potenciál rAAV v genetickém výzkumu, zejména při tvorbě myších modelů a optimalizaci systémů transferu genů. Hlavním úspěchem bylo vyvinutí rychlého, humanizovaného myšího modelu pro výzkum SARS-CoV-2, který byl klíčový během pandemie COVID-19. Tento model umožnil efektivní testování bispecifických protilátek a poskytl cenné srovnání s jinými transgenními modely pro výzkum SARS-CoV-2 infekcí. Disertační práce rovněž představuje zjednodušenou metodu přímé konverze alel v zygotách *ex vivo* pomocí rAAV, což vede ke zkrácení doby chovu a počtu potřebných zvířat pro dosažení cílového genotypu, což je v souladu s principy 3R v oblasti výzkumu na zvířatech. Dále byla v rámci této práce vyvinuta nová metoda produkce rAAV, která využívá extracelulárních vesikulů (EV) jako biologické matrice. Metoda spočívá v produkci složeného vektoru EV-AAV (EV-asociovaný AAV) a nabízí efektivnější a méně náročný výrobní proces rAAV, který si zachovává nebo dokonce překonává výkonnost tradičních izolačních technik. Celkově tato práce přispívá k vývoji transgenního výzkumu založeném na rAAV, přičemž nabízí inovativní metody, které zvyšují efektivitu, škálovatelnost a etické standardy genetického výzkumu s potenciálními aplikacemi jak v základním výzkumu, tak potenciálně v klinické terapii.