

## Abstrakt

Transdiferenciace v buňce indukuje strukturní přestavby chromatinu a epigenetické změny, které ovlivňují spektrum genové exprese a způsobují celkovou remodelaci buňky. Během transdiferenciace dochází k přímé konverzi určité zralé linie somatických buněk na zralou buněčnou linii jiného typu, napříč jednotlivými zárodečnými vrstvami. Diplomová práce byla zaměřena na transdiferenciaci mezenchymálních buněk - myších embryonálních fibroblastů na endodermální buňky - hepatocyty *in vitro* s použitím kombinace transkripčních faktorů *Hnf4α* a *Foxa1*. Mapování přeměny fibroblastů bylo zahájeno bezprostředně po vyvolání konverze a definitivní vznik tkáňové kultury indukovaných hepatocytů byl potvrzen morfologickými a funkčními testy. Myší indukované hepatocyty následně sloužily pro modelaci lidského jaterního onemocnění, ilustrujícího anamnézu pacienta z Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze, u kterého nebyla možná imunohistochemická detekce proteinu z jater. Pro genetickou editaci indukovaných hepatocytů byla použita technologie CRISPR/Cas9, při které byl nukleázou Cas9 a navigující gRNA (guide RNA) vytvořen dvouvláknový zlom v genu *Tight junction proteinu 2*, a následnou syntézou komplementárního řetězce podle DNA templátu byla vyvolána bodová mutace, měnící triplet aminokyseliny v cílovém proteinu. Diplomová práce je součástí rozsáhlejšího projektu, jehož myšlenkou je, díky transdiferenciacím, snížit četnost biopsií a ostatních bolestivých zákroků pro získání těžko dostupných lidských tkání a současně umožnit simulaci klinicky relevantních onemocnění, které tak usnadní jejich studium a vývoj vhodných terapeutických metod.

**Klíčová slova:** Konverze somatických buněk, *Hnf4α*, *Foxa1*, indukované hepatocyty, mutace *Tjp2*, intrahepatální cholestáza, CRISPR/Cas9