

Abstrakt

Vzácná onemocnění, jak už jejich název napovídá, individuálně postihují jen malý počet lidí na celém světě. Vzhledem k jejich nízké prevalenci je nalezení vhodné terapie velmi obtížné. Neuspokojivé pochopení molekulárních příčin a mechanismů, které je provázejí, a nemožnost provádět klinické studie v obvyklém rozsahu v důsledku nízkého výskytu vzácných onemocnění patří k hlavním problémům, které zbrzdí vývoj vhodné léčby. Tvorba myších modelů je slibnou cestou k vyřešení těchto obtíží, neboť myši mají řadu vlastností nezbytných pro modelování lidských onemocnění. CRISPR/Cas9 umožňuje vědcům provádět přesné změny v genomu pomocí nukleázy Cas9, která vytváří dvouřetězcové zlomy v DNA poté, co jí speciálně navržená guide RNA přivede k místu zájmu. Pokud je sekvence zvoleného místa známá, lze možné úpravy zavést téměř kamkoliv do genomu a jejich repertoár je navíc prakticky nekonečný. Využití CRISPR/Cas9 technologie se ukázalo být ideální pro tvorbu myších modelů vzácných onemocnění, neboť většina těchto poruch je způsobena genetickými mutacemi, které dokáže tato metoda plně napodobit. Tato práce se zaměřuje na strategie využívané při tvorbě myších modelů pomocí systému CRISPR/Cas9 a shrnuje jejich podrobné mechanismy.

Klíčová slova: vzácná onemocnění, myší model, CRISPR/Cas9, knock-out, kondicionální knock-out, knock-in, transgenní myši, editace bází, primární editace