

Souhrn

Virus Kaposiho sarkomu (KSHV) je onkogenní DNA virus, jenž je spojován se všemi epidemiologickými formami Kaposiho sarkomu, primárního efuzního lymfomu (PEL) a s Castlemanovou chorobou (MDC). Stejně jako ostatní herpesviry prochází KSHV dvěma fázemi životního cyklu (latentní a lytická replikace). Během latentní fáze persistuje virový genom ve formě cirkulárního epizómu v jádře infikovaných buněk, kdy se exprimuje pouze několik latentních genů: LANA (latency-associated nuclear antigen), Kaposin, vFLIP (viral FLICE inhibitory protein), vCyklin a vIRF3/LANA2 (viral interferon regulatory factor 3). Tyto geny jsou pak zodpovědné za regulaci proliferace hostitelské buňky, prevenci apoptózy, únik před imunitním systémem a udržení extrachromozomálního virového genomu během dělení.

vIRF3 je multifunkční jaderný protein konstitutivně exprimovaný u KSHV pozitivních PEL buněk a u nádorů Castlemanovy choroby, jehož exprese působí dramatické změny v kritických hostitelských drahách zahrnutých při regulaci apoptózy, buněčného cyklu, protivirové imunitě či onkogenní transformaci.

V naší práci se nám podařilo prokázat a lépe dokumentovat předpokládaný mechanismus, kterým vIRF3 zvyšuje transkripční aktivitu c-Myc a objasnit dříve nedefinovanou roli, již vIRF3 hraje při stimulaci ubiquitinace c-Myc a při regulaci jeho proteinové stability. Při studiu vlivu vIRF3 na stabilitu a funkci p53 jsme pak definovali proces, kterým vIRF3 snižuje životnost proteinu p53 a kterým inhibuje schopnost tohoto tumorsupresoru působit jako účinný regulátor klíčových buněčných drah, jejichž disbalance pak vede k deregulaci buněčného cyklu a apoptózy a přispívá tak ke vzniku KSHV-asociované neoplázie.

Pro stanovení vlivu vIRF3 na patogenezi KSHV jsme využili moderních technik, které nám umožnily studovat danou problematiku *in vitro* i *in vivo* v přirozeném prostředí hostitelské buňky. Doufáme tak, že naše výsledky přispějí k porozumění mechanismu, kterým onkogenní herpesviry ovlivňují klíčové buněčné regulační dráhy a pomůžou v budoucnu poskytnout cíle pro terapii, léčbu či prevenci tumorů asociovaných s KSHV.

Klíčová slova: Virus Kaposiho sarkomu (KSHV), Primární efuzní lymfom (PEL), virový interferon regulační faktor 3 (vIRF3), p53, c-Myc, RNA interference