

## Abstrakt

Senzory hostitelských buněk rozpoznávající molekulární motivy vlastní patogenům a mechanismy vrozené imunitní odpovědi na infekci myším polyomavirem (MPyV), byly hlavními tématy této práce. Zjistili jsme, že během ranné fáze infekce neindukuje MPyV produkci interferonu (IFN) ale indukuje produkci interleukinu-6 (IL-6) a dalších cytokinů aniž by byla inhibována replikace virů. Cytokinové mikroprostředí změnilo fenotyp sousedních neinfikovaných fibroblastů směrem k fenotypu podobnému fibroblastům spojeným s buněčnou transformací (cancer-associated fibroblast; CAF). Identifikovali jsme Toll-like receptor 4, senzor vrozené imunity, který je zodpovědný za produkci IL-6 během infekce. Ve snaze určit, zda a kde se viriony uvolňují z endozomálních kompartmentů do cytosolu, jsme zjistili, že hydrofobní domény minoritních kapsidových proteinů vystavené na povrchu virionů po jejich částečném rozložení v ER, hrají důležitou roli v účinné translokaci virionů z lumen endoplazmatického retikula do cytosolu. Ačkoliv se částečně rozložené viriony objevují před transportem do jádra "nahé" v cytosolu, virová DNA není v této fázi infekce rozpoznána cytosolickými sensory. Rozpoznání MPyV vedoucí k produkci IFN nastává až během replikace virových genomů v buněčném jádře. Mutantní virus, defektní ve vstupu do jádra, nebyl schopen vyvolat produkci interferonu. Senzory DNA p204 i cGAS, ale nikoliv endosomální senzor methylované DNA - Toll like receptor 9, byly zapojeny do rozpoznávání replikační fáze infekce MPyV. Přesto, že sensory p204 a cGAS kolokalizovaly v jádře s virovými genomy, pouze p204 patrně rozpoznal DNA v jádře. Cílem pro cGAS rozpoznání a aktivaci se stala virová a patrně i hostitelská DNA uniklá z jádra do cytosolu a DNA z mikrojader (process vyvolaný genotoxickým stresem během infekce MPyV). Absence cGAS v buňkách ovlivnila negativně produkci interferonu, ale neovlivnila interakci p204 sensoru s virovou DNA. Získané výsledky zdůrazňují složité interakce mezi virem a sensory vrozené imunity hostitele.

Klíčová slova: polyomaviry; vrozená imunita, DNA sensory; TLR4; cGAS, p204; IFI16; interferon- $\beta$ ; interleukin-6