

ABSTRAKT

cGAS-STING signální dráha hraje klíčovou roli v imunitní obraně hostitele proti různým patologiím včetně autoimunitních a autozánětlivých onemocnění, rakoviny, senescenci a patogenních infekcí, a to jak bakteriálních, tak virových (např. virus hepatitidy B (HBV)). Infekce virem HBV může vyústit buď v akutní či chronickou formu (CHB) s širokým rozsahem imunitních invazivních mechanismů vedoucích až k jaterní cirhóze, steatóze nebo hepatocelulárnímu karcinomu. V současné době jsou schváleny dvě CHB terapie, z nichž obě zřídka vedou k úplnému vyléčení a často vyžadují celoživotní aplikaci.

Vývoj a validace nových CHB terapeutik závisí na výběru vhodného *in vivo* modelu. Hlavním cílem této práce bylo vyvinout CHB myší model vhodný pro robustní preklinické testování nových terapeutik založený na hydrodynamické injekci. Byly porovnávány dva transportní systémy, adeno-asociovaný plazmidový vektor (pAAV) a minikruhový konstrukt kódující HBV genomy dvou genotypů (A nebo D) se zavedenou bodovou mutací ve START kodonu polymerázy u dvou imunokompetentních myších kmenů, C57Bl/6 a C3H/HeN. Přetrvávající exprese virových antigenů byla pozorována pouze u myšího kmene C3H/HeN při použití pAAV konstrukt kódujícího HBV genom genotypu A se zavedenou bodovou mutací T2308C ve START kodonu polymerázy bránící tvorbě virového potomstva. Vyvinutý CHB myší model byl použit následně ke studiu a identifikaci nejúčinnějších CHB terapeutik založených na aktivaci STING proteinu přirozeným cyklickým dinukleotidem. Naše hlavní sloučenina vybraná na základě *in vitro* testování velké knihovny nových agonistů STING exkluzivně připravených na Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR vykazovala skvělé výsledky v CHB myším modelu jako monoterapie, proto by mohla být vhodným kandidátem pro klinické studie.