

## ABSTRAKT

Jednou z nejrozšířenějších infekcí lidského organismu je infekce žaludku způsobená patogenní bakterií *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Předpokládá se, že tímto patogenem je nakažena každá druhá osoba a prevalence nákazy výrazně stoupá v méně rozvinutých zemích. *H. pylori*, jako nenápadný nepřítel, může kolonizovat prostředí žaludku po desítky let bez toho, aby se projevil jakýkoliv příznak onemocnění u infikované osoby. Avšak dlouhodobá infekce může způsobit závažné poškození žaludeční tkáně a následné onemocnění žaludku, jakými jsou gastritida, vředová nemoc nebo rakovina. Až 80 % karcinomů žaludku je spojeno s infekcí *H. pylori*, která je považována za hlavní faktor pro rozvoj tohoto onemocnění. Dlouhodobá přítomnost bakterií v lidském hostiteli je zabezpečena produkcí bakteriálních virulentních faktorů, které svou aktivitou utlumují imunitní systém. Nevratné změny epitelu žaludku jsou vyvolané aktivací imunitní odpovědi infikovaných buněk zprostředkované mimo jiné ALPK1/TIFA/NF- $\kappa$ B signální dráhou. Aktivátorem této signální dráhy je  $\beta$ -ADP-heptóza, meziprodukt biosyntézy bakteriálního lipopolysacharidu. Již dříve bylo ukázáno, že infekce buněk *H. pylori* a aktivace ALPK1/TIFA/NF- $\kappa$ B signální dráhy je spojena se zvýšeným výskytem dvouvláknových zlomů v DNA hostitelských buněk. My jsme pozorovali, že poškození DNA vyvolené *H. pylori* se tvoří v závislosti na transkripci cílových genů NF- $\kappa$ B transkripčního faktoru, a především v aktivně se dělících buňkách, které replikují svoji DNA. Dále jsme ukázali, že dvouvláknové zlomy DNA vznikají jako důsledek kolizí mezi replikačními a transkripčními komplexy, které jsou doprovázeny tvorbou genotoxických RNA:DNA hybridů, takzvaných R-smyček, v genomu hostitele. Na závěr jsme ukázali, že nádorová transformace žaludeční tkáně způsobená *H. pylori* může být spuštěna nadměrnou tvorbou dvouvláknových zlomů DNA, které vznikají jako důsledek replikačního stresu, který je v závislosti na aktivaci ALPK1/TIFA/NF- $\kappa$ B signální dráhy vyvolán akumulací R-smyček.

Klíčová slova: *Helicobacter pylori*, R-smyčky, replikační stres, poškození DNA, rakovina žaludku