

Proje Yöneticisi: Prof.Dr. CANDAN ÇİÇEK

Proje ID: 21340

Proje Kodu: TGA-2020-21340

Proje Başlığı: Influenza A Virüsüyle Enfekte Hücre Hatlarında Değişen Müsin 1 (MUC1) Ekspresyonlarının Otofaji Yolaklarına Etkisinin Gözlenmesi

Proje Türü: GENEL ARAŞTIRMA

Proje Özeti

Influenza virüs enfeksiyonlarının apoptozisi indüklediği uzun süredir bilinmektedir. Ancak bu aktivasyonun virüs replikasyonu veya konak hücre savunmasını nasıl etkilediği konularında bazı belirsizlikler bulunmaktadır. Influenza virüsü hücre yüzeyinde bulunan siyalik asit reseptörlerine bağlanmaktadır. Bu bağlanma ile müsin 1 (MUC1) kompleksi eksprese edilmektedir. Müsin 1'in iki komponenti bulunmaktadır (MUC1-C ve MUC1-N). Influenza A virüsü (IAV) hücreleri enfekte ettiği zaman MUC1-N'nin siyalizasyonuna neden olmakta ve aynı zamanda MUC1-C üzerinden de enflamasyon yolaklarını aktif hale getirmektedir. Sonuçta IAV'nin siyalize tabaka yüzünden hücreye girişi zorlaşmaktadır. Ancak virüs hücreye girmeyi başarabilirse matriks proteinleri aracılığı ile otofaji yolaklarında görev alan mTORC1'i inhibe eden REDD1'i inhibe ederek, mTORC1 düzeyini arttırmaktadır. Diğer taraftan yine otofaji yolaklarında görev alan mTORC2 de viral NS1 proteini ile aktive olmaktadır. Sonuç olarak influenza virüsü enfekte ettiği hücreyi otofajiye sürüklemektedir. Buna karşılık, hücreden MUC1-N eksprese olmakta ve bu etkiyi önlemeye çalışılmaktadır. MUC1-C'nin enflamasyon yanıtını harekete geçirdiği bilinmekle birlikte otofaji üzerine ne şekilde etki ettiği bilinmemektedir. Eğer MUC1-C siyalizasyon sonrasında otofaji yanıtını arttıyorsa, influenza aşısı akciğer adenokarsinomu gibi MUC1'i bol miktarda sentezleyen hücrelerin apoptozisine neden olarak prognozu iyileştirebilir. Ancak otofaji siyalizasyonla azalıyorsa, aşılama prognozu kötüleşecektir. Bu proje kapsamında, IAV ile enfekte edilen ve MUC1 ekspresyonları farklılık gösteren dört farklı kanser hücre hattında (MCF-7, HeLa, RD ve A-549) mTORC1-mTORC2 kompleksi ve lethal otofajinin bir göstergesi olan LC3b düzeyleri saptanarak, hücrelerin otofaji yolaklarındaki değişimlerinin izlenmesi amaçlanmaktadır. Aynı zamanda MUC1 ekspresyonu da saptanarak otofaji sonrası siyalizasyon yanıtı da izlenecektir. Bu çalışmanın sonuçları ile siyalizasyon sonrası influenza patogenezindeki bazı adımlar açıklığa kavuşacak ve influenza aşısının uygulanması sonrasında, MUC1 sentezleyen tüm adenokarsinom yapısındaki kanserlerde prognozu nasıl etkilediğine dair klinik çalışmalara da ışık tutacaktır.