

ÖZET

NÜKLEİK ASİT TEMELLİ TLR ULAKLARIYLA KOMPLEKS OLUŞTURAN POLİSAKKARİT NANOTAŞIYICILARIN İMMÜNSTİMULAN MEKANİZMALARI VE İMMÜNÖTERAPÖTİK UYGULAMALARI

Gizem Tincer König
Moleküler Biyoloji ve Genetik, Doktora Tezi
Tez Yöneticisi: Doç. Dr. İhsan Gürsel
Ocak, 2013

Toll benzeri algaçlar (TLR), proinflamatuvar sinyal yollarını uyararak, antijen sunan hücrelerin Th1 yönlü sitokin ve kemokin üretimini sağlayarak, doğal ve edinilmiş bağışıklık cevabı oluşturmaya katkıda bulunmaktadır. Bu etki, daha iyi enfeksiyon/yanğı ve kanser kontrolü sağlayan efektör işlevleri artırılmış yardımcı ve sitotoksik T hücrelerinin aktifleşmesini sağlar. Ancak nükleik asit ligandlarının *in vivo* ortamda endonükleaz enzimleriyle parçalanmaları ve serumdaki proteinler tarafından emilmeleri insan klinik deneme çalışmalarının başarısını engellemektedir. Nükleik asit ligandlarının modifikasyonları veya ilaç formülasyonlarına dahil edilmeleri, bu ajanların immünoterapötik potansiyellerini arttırmaktadır. Az masraflı ve kolay formülasyonlar, FDA kabul aşamasında daha çok tercih edilen uygulamalardır. Bu tezde, mantarlardan izole edilmiş polisakkaritlerin (PS) mekanizması *in vitro* ve *in vivo* koşullarda araştırılmıştır ve PS'in, TLR2 reseptörüyle direkt olarak etkileşime girdiği ve MyD88 aracılığıyla sinyal yollarını başlattığı ayrıca sitosola ulaştığında bağışıklık hücrelerinden IL-1 β üretimine neden olarak inflamazom aktivasyonunu başlattığı gösterilmiştir. PS, Dektin-1, TLR4 ya da NOD1 ve NOD2 gibi sitosolik sensörler tarafından tanınmamaktadır. Ardından immüstimulan etkisi en güçlü PS, TLR3, TLR7 ve TLR9 ligandlarıyla, tek, çift, ve üçlü kombinasyonlarla nanokompleks haline getirilmiştir. Bu nanokompleks formülasyonları aşılama çalışmalarında i) model antijen ovalbumin veya ii) influenza A virüsüyle (Split virüs aşısı, SV) farelerde test edilmiştir. PS/TLR ligand nanokompleksleri Th1 yanlı antikor üretimini arttırmaktadır. Ayrıca, C57BL/6 farelerde EG.7 timoma modeline PS nanokompleks uygulaması, tek başına terapötik ajan olarak tümör büyümesini etkin bir biçimde geriletmiştir. Tezin ikinci kısmında, kendiliğinden nano parçacık oluşturabilen CpG ODN, atimik farelerde HuH-7 hepatoselüler karsinoma ksenogref modelinde denenmiştir. Sonuçlarımız, nanopartikül ODN tek başına terapötik olarak kullanıldığında, tümör gerilemesine neden olan fagositik/sitotoksik doğal bağışıklık hücrelerinin yardımıyla belirgin bir HuH-7 ölümüne neden olduğunu göstermiştir. Son kısımda, tavuklardaki bulaşıcı hastalıkları kontrol edebilmek için CpG ODN motif(ler)ini kullanmayı amaçladık. Farklı CpG ODNler, tavuk bağışıklık sistemi için sentezlenmiş, karakterize ve optimize edilmiştir ve etlik piliç endüstrisinde kontrol edilemeyen ölümleri düşürmek için hastalıktan koruyucu ajan olarak önerilmiştir.

Anahtar kelimeler: Doğal bağışıklık, polisakkarit, nanokompleks, ilaç salım sistemi, TLR, CpG ODN, kanser immünoterapi, aşı, adjuvan.