



İZMİR BİYOTIP VE
GENOM MERKEZİ

Düşle

Tetkik Et

Araştır

İcat Et

2023

FAALİYET
RAPORU





İZMİR BİYOTİP VE
GENOM MERKEZİ

İçindekiler



Genel Bilgiler

Misyon ve Vizyon	01
Yetki, Görev ve Sorumluluklar	02
Araştırma Altyapısına İlişkin Bilgiler	07
Fiziksel Yapı	08
Teşkilat Yapısı	10
Makine-Teçhizat ve Bilgi İletişim İmkanları	16
İnsan Kaynakları	22
Sunulan Hizmetler	25
Yönetim ve İç Kontrol Sistemi	38



Amaç ve Hedefler

Araştırma Altyapısının Amaç ve Hedefleri	42
Temel Politikalar ve Öncelikler	44

Faaliyetlere İlişkin Bilgi ve Değerlendirmeler

Mali Bilgiler	46
Bütçe Uygulama Sonuçları	46
Temel Mali Tablolara İlişkin Açıklamalar	47
Mali Denetim Sonuçları	52
Diğer Hususlar	53
Performans Bilgileri	54
Proje ve Faaliyet Bilgileri	61
Performans Sonuçları Tablosu	212
Diğer Hususlar	214



Kurumsal Kabiliyet ve Kapasitenin Değerlendirilmesi

Üstünlükler	216
Zayıflıklar	217
Değerlendirme	218



Sunuş



İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG), Türkiye'nin yaşam bilimlerindeki ilk ve tek Tematik Araştırma Altyapısı olarak 2018 yılında faaliyete geçmiştir. Bu süreçte İBG, sağlık biyoteknolojisi alanında ülke çapında önemli bir rol oynamış, bilimsel ve teknolojik alanlarda başarılı çalışmalar gerçekleştirmiştir. Son üç yılda COVID-19 pandemi koşullarına rağmen kuruluş amacı doğrultusunda önemli adımlar atmış ve faaliyetlerine devam etmektedir.

İBG'nin organizasyon stratejisi, bilimsel yaklaşım ve ülkemizin ihtiyaçları doğrultusunda hazırlanmıştır. Teknoloji Hazırlık Seviyeleri'nden (THS) oluşan bir yol haritası, merkezin araştırma ve geliştirme faaliyetlerini yönlendirmektedir. Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programı,

Temel Bilimden Güçlü Teknolojiye felsefesini benimseyerek temel bilim ve uygulamalı araştırma alanlarında faaliyet göstermektedir. Teknolojik Araştırmalar Programı, THS 4-5 arasındaki seviyelerde yer alarak bilimsel bilginin teknolojiye dönüştürülmesi sürecine odaklanmaktadır. Endüstriyel Ar-Ge Programı ise THS 5-7 arasındaki seviyeleri kapsayarak bilimsel ve teknolojik bilginin endüstriyel ürünlere dönüştürülmesi ve ticarileştirilmesi sürecinde rol almaktadır.

COVID-19 pandemisi sürecinde, İBG, Türkiye'nin yerli aşı ve ilaç üretimini hedefleyen projelerde aktif olarak yer almış ve bu alanda önemli adımlar atmıştır. Merkez bünyesinde oluşturulan multidisipliner ekipler, COVID-19 salgınına

yönelik aşı, ilaç ve tanı kiti geliştirme çalışmalarını başarıyla tamamlamış ve bu ürünlerin üretim ve dağıtım süreçlerinde önemli rol oynamıştır.

2023 yılında İBG, ulusal ve uluslararası düzeyde birçok proje yürütmüş ve bu projelerin sonuçlarını etki değeri yüksek dergilerde yayımlayarak bilimsel literatüre katkı sağlamıştır.

TÜBİTAK 1004 Programı kapsamında desteklenen, olası pandemilere karşı hızlı refleks ortaya koyarak yüksek teknolojiye sahip yenilikçi aşı çözümleri getirmeyi hedefleyen 'Korunma ve Tedavi Ulusal Platformu' (KORTUP) başlıklı projemizin başlangıç toplantısı, 21 kurumdan gelen 60'tan fazla araştırmacının katılımı ile İBG'de gerçekleştirilmiştir.

İBG bölgedeki üniversiteler ve araştırma merkezleri ile iş birliği içinde çalışarak Ar-Ge ve bilimsel potansiyeli güçlendirmeye katkı sağlamakta ve genç bilim insanlarına destek olmaktadır. Üniversite mezunlarına yaşam bilimleri ve sağlık biyoteknolojileri alanında kariyer planlama imkânı sunmaktadır. Bu kapsamda İBG baş araştırmacıları, lisansüstü programlardaki eğitimlere destek verirken, yüksek lisans ve doktora tez çalışmalarına da danışmanlık sağlamaktadır.

İBG'nin bilim kadınları, 2023 yılında, uluslararası düzeyde önemli başarılar elde ederek, bu yolda yürüyecek genç adaylara ilham olmuşlardır.

Sonuç olarak İBG, üst düzey bilimsel çıktıları, teknoloji geliştirmedeki yeteneği ve sahip olduğu altyapısı ile Türkiye'de sağlık biyoteknolojisi alanında kritik bir rol oynamaktadır. Gelişmeye açık yönlerinin farkında olarak, 2024'te yeni başarılar elde etmeyi hedeflemektedir. 2024,

yeni projeler, ulusal ve uluslararası iş birlikleri ve bilimsel yayınlarla, İBG'nin etkisini artırmaya devam edeceği bir yıl olacaktır. Öncelikli hedefler arasında, sağlık biyoteknolojisi alanında yapılan araştırmaların endüstriyel ürünlere dönüştürülmesi ve ticarileştirilmesi sürecinin hızlandırılması yer almaktadır.

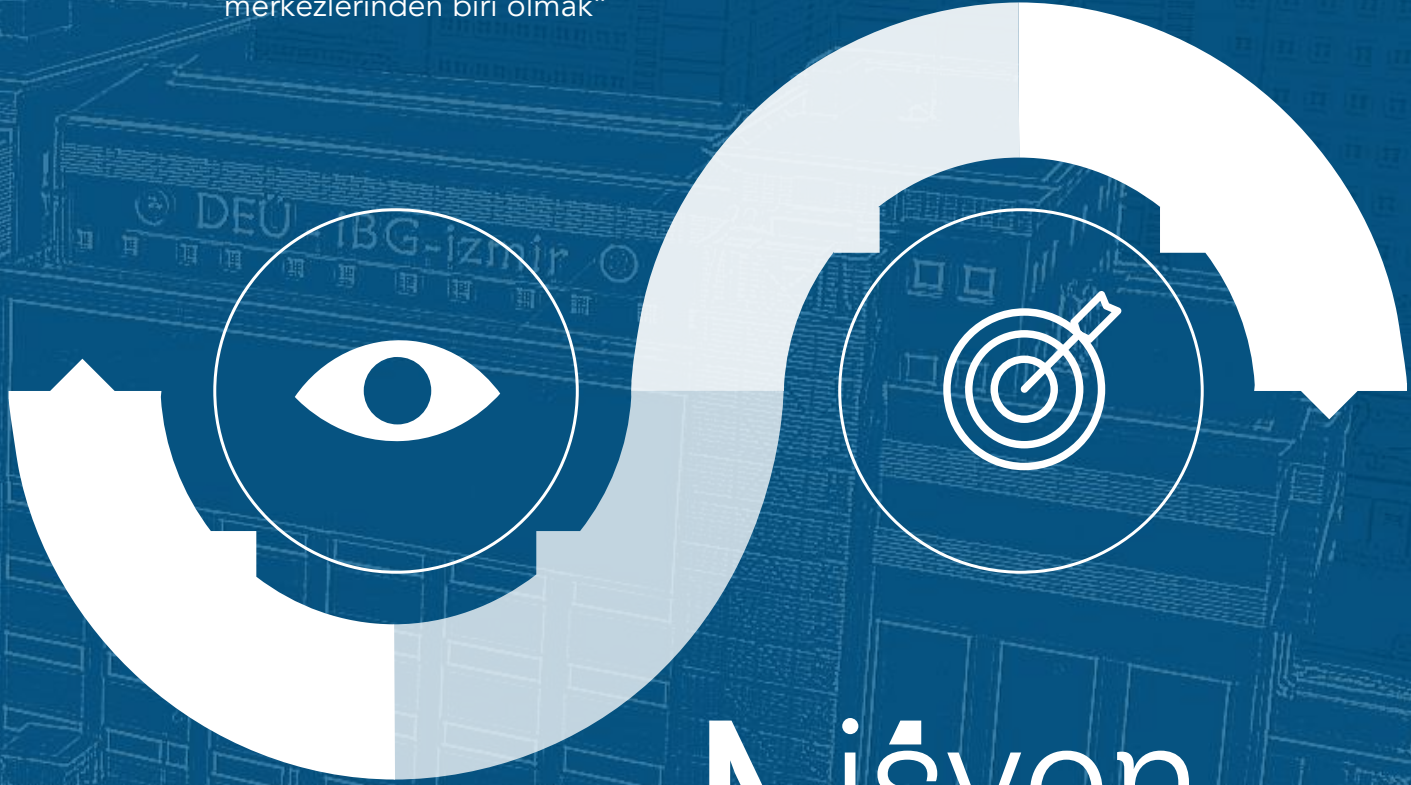
Prof. Dr. Bayram YILMAZ
Müdür



Genel Bilgiler

Vizyon

"Yaşam bilimleri ve sağlık teknolojileri alanında önde gelen uluslararası araştırma merkezlerinden biri olmak"



Mişyon

"Yaşam bilimleri alanında bilim, teknoloji ve sanayi odaklı ileri araştırmalar yaparak bilgi, ürün ve hizmet geliştirmek"

Yetki, Görev ve Sorumluluklar

İBG'nin görev, yetki ve sorumlulukları 6550 sayılı Kanun çerçevesinde aşağıdaki gibi belirlenmiştir.

MADDE 6 - (1) Araştırma altyapılarının görev, yetki ve sorumlulukları şunlardır:

a) Faaliyet alanıyla ilgili gerekli altyapıları kurmak ve bunların işletmesini gerçekleştirmek.

b) Faaliyet alanları ile ilgili konularda eğitim, temel ve uygulamalı araştırma, teknoloji geliştirme, teknoloji transferi, girişimcilik, danışmanlık ve ticarileştirme faaliyetlerinde bulunmak.

c) Araştırma altyapıları imkanlarını Kurul tarafından belirlenen temel ilke ve kurallar çerçevesinde yükseköğretim kurumları, kamu kurum ve kuruluşları ve özel sektör ile diğer araştırmacı ve kullanıcılara kesintisiz hizmet verecek şekilde sunmak.

ç) Özel sektör, yükseköğretim kurumları ve kamu kurumları ile iş birliği içinde projeler hazırlamak ve bu projeleri finansman sağlayan ulusal ve uluslararası kurum ve kuruluşlara sunmak, desteklenen projeleri yürütmek.

d) Ulusal ve uluslararası kaynaklarla ve kendi gelirleriyle araştırma projeleri yürütmek.

e) Yükseköğretim kurumlarında yürütülen eğitim-öğretim faaliyetlerine araştırma faaliyetlerini aksatmayacak şekilde destek vermek.

f) Araştırma altyapılarında yürütülen faaliyetler sonucunda ortaya çıkan her türlü fikrî ve sınai mülkiyet haklarının alınması, korunması ve kullanım haklarının diğer özel ve tüzel kişilere verilmesi konularında gerekli tedbirleri almak.

g) Araştırma altyapılarında yürütülen çalışmalarla ilgili fikrî ve sınai mülkiyet hakları konusunda danışmanlık hizmeti vermek, hakların alınması ve korunması için mali destek sağlamak.

ğ) Araştırma altyapılarında üretilen bilgi ve geliştirilen teknolojilerin ülke ekonomisine, sınai ve sosyal gelişmeye katkıda bulunacak ticari değerlere dönüşmesini sağlamak amacıyla ve Kurul onayıyla şirket kurmak ve/veya kurulmuş şirketlere ortak olmak.

h) Kullanıcılara, cihazların kullanımı ile laboratuvar güvenliği konusunda eğitim vermek.

ı) Kalite güvence sistemi ve standartları, akreditasyon, çevre, etik ile ilgili yasal düzenlemelere uygun olarak araştırma altyapısı ve çalışanlarla ilgili gerekli güvenlik tedbirlerini almak.

i) Yerli ve/veya yabancı gerçek ve tüzel kişilerle protokol, sözleşme ve/veya anlaşmalar çerçevesinde iş birlikleri yapmak.

j) Araştırma altyapılarının faaliyet alanlarına giren konularda seminer, sempozyum, kongre, konferans gibi bilimsel toplantılar düzenlemek, yayınlar yapmak, Ar-Ge ve yenilik fuarı düzenlemek veya düzenlenenlere katılmak.

(2) Araştırma altyapıları ve paydaşlarıyla iş birliği içinde yönetim kurullarınca hazırlanan vizyon, misyon ve stratejik hedefleri ile bu hedeflere ilişkin performans göstergeleri ve eylem planlarını onaylanmak üzere Kurula gönderir.

(3) Bu Kanun kapsamındaki tüm araştırma altyapılarının Kurulca belirlenen temel ilke ve kurallar çerçevesinde tüm kullanıcıların kullanımına açık olması esastır.

(4) Yeterlik kararı verilerek tüzel kişilik kazanan araştırma altyapılarının idari ve mali işlerine ilişkin destek hizmetlerinden yönetim kurulu tarafından gerekli görülenler, altyapının ilgili olduğu yükseköğretim kurumu veya kamu kurum ve kuruluşları tarafından yerine getirilir. Buna ilişkin hususlar yönetmelikle düzenlenir.

6550 sayılı Kanun ve ilgili yönetmelikler doğrultusunda İBG'nin organları yönetim kurulu, danışma kurulu ve müdürlüktür. İBG'nin karar organı dokuz kişiden oluşan Yönetim Kurulu'dur. İBG'nin Yönetim Kurulu; iki DEÜ öğretim üyesi, üç diğer üniversite öğretim üyesi, bir özel sektör yetkilisi, üç kamu kurum yetkilisi olan değerli bilim insanları ve alanlarında tecrübeli üst düzey yöneticilerden oluşmaktadır. Merkez Müdürü, Yönetim Kurulu'na karşı merkezin tüm faaliyetlerini yürütmekten sorumludur. Ayrıca Yönetim Kurulu tarafından belirlenen 10 kişilik bir Danışma Kurulu bulunmaktadır.

Danışma Kurulu; İBG'nin stratejik hedefleri ve eylem planıyla ilgili önerilerde bulunmakta, her yıl İBG'de yürütülen bilimsel ve teknolojik faaliyetleri stratejik hedefler ve eylem planı çerçevesinde inceleme, değerlendirme ve Yönetim Kurulu'na raporlama yapmakta, Yönetim Kurulu'nun ihtiyaç duyacağı diğer konularda danışmanlık hizmeti vermektedir.

Merkez Müdürü, Yönetim Kurulu tarafından usulüne uygun olarak harcama yapmaya ve Bakanlıklar, Vergi Daireleri, Sosyal Güvenlik Kurumu, Belediyeler başta olmak üzere tüm

kamu kurum ve kuruluşları nezdindeki her türlü müracaat ve yazışmalarda İBG adına temsil ve ilzama yetkili kılınmıştır.

Müdür; "Araştırma altyapısı faaliyetlerini stratejik hedefleri ve eylem planına uygun şekilde yürütmek, çalışmaların düzeni ve etkin olarak yürütülmesi için gereken tedbirleri almak, İBG'nin finansal sürdürülebilirliğini sağlamak için gerekli tedbirleri almak, İBG'de yürütülen proje ve faaliyetleri izlemek, değerlendirmek, denetlemek ve Yönetim Kurulu'na raporlamak, İBG'de görev yapacak araştırmacı, teknisyen ve destek personeliyle ilgili sayı, nitelik, ücret ve performans gibi çalışmalarını yaparak Yönetim Kurulu'na teklif etmek, İBG bütçesi ile eylem planı ve faaliyet raporunu hazırlamak ve Yönetim Kurulu'nun onayına sunmak, Yönetim Kurulu tarafından belirlenecek sınırlar içerisinde harcamaları yapmak, hizmet alımlarını gerçekleştirmek, İBG'de istihdam edilecek personelin işe alınması ile işine son verilmesi için yönetim kuruluna teklifte bulunmak, İBG'nin hizmetleriyle ilgili hesaplarını tutmak, alacakları tahsil etmek, İBG'de yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkan fikrî mülkiyet ve sınai haklarla ilgili araştırma altyapısının menfaatlerini koruyucu önlemleri almak, Yönetim Kurulu'nun aldığı kararları uygulamak ve verdiği diğer görevleri yerine getirmek"ten sorumludur. Buna ek olarak İBG Yönetim Kurulu, 27 Mart 2023 tarihli ve 46 sayılı toplantısının 10 No'lu kararı ile Merkez Müdürü'nün 250.000 (iki yüz elli bin) TL'ye kadar olan taşınır alımı ve kiralanması ile hizmet alımı limiti 1.000.000 (bir milyon) TL'ye çıkarılarak karar vermek için yetkili kılınmıştır.

İBG Yönetim Kurulu, aşağıdaki görev ve yetkilere de sahiptir:

- Araştırma altyapısının stratejik hedeflerini danışma kurulunun önerilerini de dikkate alarak belirlemek, bütçesini ve insan kaynağı planını onaylamak,
- Kurul tarafından belirlenen temel ilkeler çerçevesinde araştırma altyapısının paydaşlar tarafından kullanımına ilişkin usul ve esaslar ile hizmet bedellerini ve çalışma ilkelerini belirlemek,
- Araştırma altyapısının stratejik hedefleriyle uyumlu olacak şekilde yıllık performans göstergelerini belirlemek,
- Danışma kurulu önerilerini de dikkate alarak araştırma altyapısının yıllık eylem planı ile yıllık faaliyet raporunu kabul etmek,
- Ulusal ve uluslararası iş birlikleri, yeni yatırım ihtiyacı gibi stratejik hususlara karar vermek,
- Özel sektör ortaklığı, özel sektörle ortak yatırım, işletme hakkı devri hususlarına karar vermek ve onay için Kurula sunmak,
- Şirket kurma ve şirkete ortak olma kararını onay için Kurula sunmak,
- Araştırma altyapısının müdürünü belirlemek, personelinin işe alınması ve işine son verilmesine karar vermek.
- 1.000.000 (bir milyon) TL'yi aşan taşınır ve taşınmaz mal alımı, satımı ve kiralanması ile hizmet alımına karar vermek,

- Kurulun belirleyeceği alt ve üst limitler çerçevesinde araştırma altyapısı personelinin mali haklarını belirlemek.

Yönetim Kurulu tarafından ilgili Müdür Yardımcısı, işveren vekili olarak 4857 Sayılı İş Kanunu'nun 2. maddesi ve 6331 Sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu'nun 3. maddesi gereği; İş Sağlığı ve Güvenliği hizmetleri doğrultusunda İBG bünyesinde yapılacak olan toplantılara katılmak ve bu toplantıları yönetmek, gerekli çalışmaları planlamak, önleme-denetleme süreçlerine dahil olmak ve iş sağlığı ve güvenliği ile ilgili ihtiyaç duyulabilecek olan bütçe planlama ve harcama yetkilisi olarak atanmıştır.

Mal ve hizmet alımları, 6550 sayılı Kanun mevzuatına uygun olarak Kurulun belirlediği üst limitler dikkate alınarak gerçekleştirilmektedir.

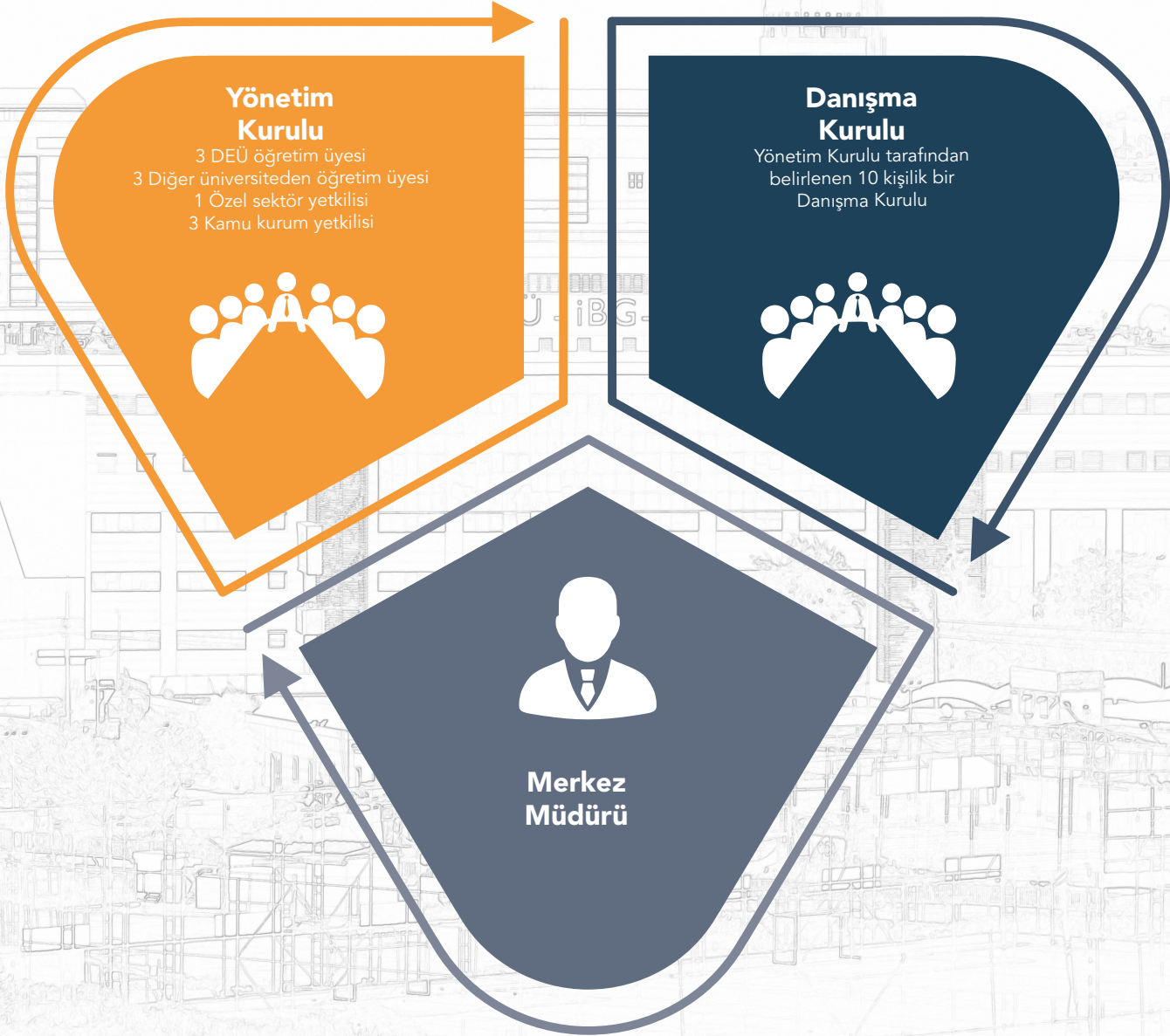
ARAŞTIRMA ALTYAPILARI MEVZUATI

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG)'nin yetki, görev ve sorumlulukları, 6550 sayılı "Araştırma Altyapılarının Desteklenmesine Dair Kanun" (Kanun) ve ilgili yönetmelikleri ile belirlenmiştir.

6550 Sayılı Araştırma Altyapılarının Desteklenmesine Dair Kanunun Uygulanmasına İlişkin Yönetmelik: Kanunun uygulamaya nasıl yansıtılacağını göstermek, bu kapsamda ilgili kurum ve kuruluşların rol ve sorumluluklarını netleştirmek ve araştırma altyapılarının kurulması, yeterlik değerlendirmesi ve bu değerlendirmenin yenilenmesi ile gerektiğinde iptal edilmesi; araştırma altyapılarının görevleri, organları ve insan kaynağı; bu altyapıların ortaklık kurması ve işletme haklarının düzenlenmesi ile performans değerlendirmeleri ve desteklenmesi sürecinde takip edilecek usul ve esasları göstermek amacıyla çıkarılan 6550 sayılı Kanuna tamamlayıcı niteliktedir.

Araştırma Altyapıları Bütçe ve Muhasebe Yönetmeliği: 6550 sayılı Kanun kapsamında yeterlik verilen araştırma altyapılarının gelir ve giderlerinin muhasebeleştirilmesi, harcamalarının yapılması, bütçesinin ve faaliyet raporunun hazırlanması ile ilgili hususları düzenleyen yönetmeliktir.

Araştırma Altyapıları Satın Alma ve İhale Yönetmeliği: 6550 sayılı Kanunun 18'inci maddesiyle yeterlik almış araştırma altyapılarının 4734 sayılı Kamu İhale Kanunu ve 4735 sayılı Kamu İhale Sözleşmeleri Kanunu hükümlerine tabi olmadığı hükme bağlanmıştır. Bu kapsamda, araştırma altyapılarına satın alma ve ihaleler konusunda yol göstermek üzere hazırlanan yönetmelikle yeterlik almış araştırma altyapılarının satın alma ve ihale sürecinde izleyecekleri yöntemler, bu yöntemleri uygulama şekil ve sırası ile uygulamayı gerçekleştirecek birimlerin rol ve sorumlulukları belirlenmiştir.





Araştırma Altyapısına İlişkin Bilgiler

Fiziksel Yapı

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG), yaşam bilimlerinde temel araştırmalardan, biyoteknoloji ve biyomühendislik uygulamalara kadar uzanan multidisipliner ve entegre bir merkez olarak tasarlanan, Türkiye'nin yaşam bilimleri alanındaki en büyük (yedi kat, 26.650 m²) merkezidir. 6550 sayılı Kanun kapsamında Yaşam Bilimleri ve Sağlık Biyoteknolojisi alanında yeterlilik alan ilk ve tek merkezdir.

Ana bina dışında, bir de teknik destek binasına sahip olan İBG'nin fiziksel altyapısında bulunan başlıca birimler şunlardır:

- Önemli insan hastalıklarının tanı ve tedavisine katkı sağlamak ve küresel sağlık sorunlarını önlemek amacıyla hizmet ve ürünler geliştirmek için araştırma birimlerine ait 8.500 m² laboratuvar alanı zemin kat, 1. kat, 2. kat ve 3. katlarda yer almaktadır. THS 1'den - THS 6 düzeyine ulaşacak şekilde ürünler ve teknolojiler geliştirmek için İBG araştırmacıları üç tematik alanda AR-GE faaliyetleri yürütmektedirler. Bu üç ana program sırasıyla;

1. Temel ve Translasyonel Araştırmalar
2. Teknolojik Araştırmalar
3. Endüstriyel Ar-Ge Araştırmalarıdır.

- Araştırma destek birimlerine ait (ör. Akış Sitometri, Elektron Mikroskopi, Optik Görüntüleme, Histopatoloji, Genel Cihaz Laboratuvarları vb.) 6.600 m² özel alan bulunmaktadır. Ayrıca araştırmacılara kolay erişim imkanı sağlayacak şekilde ve Ar-Ge faaliyetlerinde ortak kullandıkları temel cihazların konuşlandırıldığı toplamda 1.000 m² ortak laboratuvar alanları zemin kat, 1. kat ve 2. katlarda tasarlanmıştır.

- 4. ve 5. katlarda toplam 3.800 m²'lik alanda hizmet verecek şekilde kurgulanan Kemirgen Vivaryumu, 1.500 kafes ve 7.000 kemirgen kapasitesi ile şu anda aktif olarak kullandığı 2.000 m²'lik alanda kemirgen yetiştirmeye ve fare modelleri oluşturmaya yönelik çalışmalarını 4. katta sürdürmektedir. Ayrıca Zebrabalığı , Vivaryum birimi, 300 tank akvaryum kapasiteli üretim, 50 akvaryum kapasiteli karantina ve uygulama alanına sahiptir. Bu alanda 1 adet merkezi filtrasyonlu 6 akvaryum sistemi ile 1 bağımsız akvaryum sistemi bulunmaktadır. Sistemler dijital kontrollü olup sistem suyu 4'lü filtrasyon sistemi ile temizlemekte, ortamın UV sterilizasyonu, sıcaklık durumu, iletkenlik ve pH düzeyleri elektronik olarak sensörler yardımı ile optimum koşullarda tutulmaktadır.



Birim bünyesinde 5 mikroenjeksiyon ve mikromanipülasyon istasyonu, 2 kameralı stereomikroskop, 4 inkübatör ile hizmet verilmektedir.

- Biyoteknolojik İlaç Ar-Ge ve Pilot Üretim Tesisi ile İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarları toplam kullanım alanı 500 m²'dir ve binanın 3. katında yer almaktadır. Türkiye'nin prelinik alanda ilk uluslararası akredite GLP sertifikasına sahip olan İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarlarında, klinik öncesi ilaç analizlerinde, ilaç sanayiinin talep ettiği uluslararası geçerliliği olan güvenilir deney ve analiz hizmetleri sunulmaktadır.

- NEVCELL Kök Hücre ve Genetik Tedaviler Merkezi 380 m²'lik terapötik hücre birimi ve 280 m²'lik Ar-Ge birimlerinden oluşmaktadır. Terapötik hücre biriminin GMP başvurusu 2022 yılında, TİTCK denetimlerinden sonra faaliyet iznine kavuşmuştur. Birim, hastalara hücresele tedavi ürünleri sağlamaktadır.

- 150 m² alana sahip olan alanda kurulması planlanan insan ve hayvan kaynaklı yüksek riskli patojen laboratuvarlarının (BSL3 ve ABSL3) maliyet ve yapısal problemler dikkate alınarak yapılanmasının iptaline; bunun yerine BSL2+ standartlarında bir ünite kurulmasına karar verilmiştir.

- Bodrum katta bulunan yaklaşık 250 m²'lik alana sahip İBG Biyobanka platformu yaklaşık 3.5 milyon örnek saklama kapasitesine sahip olup, ISO 20387 genel biyobanka regülasyonlarına uygun olarak yapılandırılmıştır. Biyobanka uluslararası akredite birimler arasında yer almaktadır ve Avrupa altyapıları BBMRI-ERIC üyeliğine sahiptir. Uluslararası Biyofarma firmalarına hizmet sunabilecek durumdadır.

- Ana binada ayrıca iklimlendirme, asansör makine dairesi, UPS alanı, pompa dairesi gibi teknik altyapı destek üniteleri bulunmaktadır.

İBG'de temel ve translasyonel araştırma alanları, tüm araştırmacıların ortak kullandığı cihazların yer aldığı ortak laboratuvarlar, Hizmet Birimleri, Araştırma bulgularının inovatif ürünlere ve hizmetlere dönüşümünü sağlamayı kolaylaştıracak teknoloji transfer birimleri ve yüksek lisans ve doktora öğrencilerinin yanı sıra dış kullanıcıların eğitime ve toplumu bilgilendirmeye yönelik eğitim faaliyetleri mevcuttur.

Merkez ana binasının teknik altyapısını desteklemek ve sürdürülebilirliğini sağlamak üzere bağımsız iki katlı 3.600 m² kapalı alana sahip bir Teknik Altyapı Destek Binası bulunmaktadır. Bu bina, İBG'de yer alan ofisleri, BSL2 düzeyindeki araştırma laboratuvarlarını, hücre kültürü laboratuvarlarını, GLP ve GMP düzeyindeki özellikli laboratuvarları destekleyecek şekilde 7/24 çalışmaktadır. Teknik binada yer alan insan ve cihaz altyapısı, bu alanların tamamında sıcaklık, hava değişim düzeyi ile basınç değerleri sürekli izlenmekte ve merkezi otomasyon sistemi ile optimum değerlerde tutulması sağlamaktadır. Sınır değerlerin bozulması durumunda otomasyon sistemi alarm bilgileri oluşturarak ilgili teknik personele bina dışında dahi olsa anında uyarı göndermektedir. GMP laboratuvar alanları farklı düzeylerde (Class D, Class C, Class B gibi) kontrollü bölümlere ayrılarak sınıflandırılmış olup, ilgili sınıflandırmaya uygun havalandırma sistemleri merkezi otomasyon sistemi ile entegre bir şekilde çalışmaktadır.

Teşkilat Yapısı

Ana uğraş alanları araştırma ve yenilikçilik olan İBG'nin etkin ve verimli yönetimi için katılımcı yönetim anlayışı çerçevesinde oluşturulan iki komite (araştırma ve geliştirme faaliyetlerine odaklanan Araştırma Programları Komitesi (APK) ve idari faaliyetlere odaklanan İdari Birimler Komitesi (İBK)) bulunmaktadır. Bu komiteler görev ve yetkilerinden dolayı Müdüre karşı sorumlu olarak 2020 yılında yürürlüğe konan çalışma usul ve esaslarına dair yönergeler kapsamında faaliyet göstermektedirler.

2021 yılında APK'ya bağlı olan Endüstriyel Ar-Ge Programının altında yapılandırılan İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarları (İBG-İAKL) ve İBG-NEVCELL Platformu için,

- 25 Haziran 2002 tarihinde resmî gazetede yayımlanan (R.G. Sayısı: 24796) 'İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri ve Test Laboratuvarlarının Belgelendirilmesine Dair Yönetmelik', İktisadi İşbirliği ve Gelişme Teşkilatı (OECD) tarafından 21 Ocak 1998 tarihinde yayınlanan 'OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring-Number 1. OECD Principles on Good Laboratory Practice' bentlerinde,
- 21 Ekim 2017 tarihinde resmî gazetede yayımlanan 'Beşeri ve Tıbbi Ürünleri İmalathaneleri Yönetmeliği', 'Beşeri ve Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu Versiyon: 2018/2 Yürürlük Tarihi: 01/08/2018 PIC/S GMP Kılavuz versiyonu: PE009-14' ve 04.04.2014 tarihinde resmi gazetede yayımlanan 'İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin

Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ' bentlerinde yer alan akreditasyon şartlarının karşılanabilmesi ve bu şartların da 6550 Sayılı Araştırma Altyapılarının Desteklenmesine Dair kanun ve sair mevzuatta geçen tanımlamalara uygun olarak yerine getirilmesi amacıyla, İBG-İAKL ve İBG-NEVCELL Platformu Yönetim Kurulu kararı ile İBG Müdürlüğüne bağlanmıştır. İBG'nin organogramı sayfa 12'deki şekilde özetlenmektedir.

İBG Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programı'nda yer alan Dimitrov Kromatin Biyolojisi ve Epigenetik Laboratuvarı Dr. Stefan Dimitrov'un merkezimizden ayrılması nedeni ile kapanmıştır olup İBG'de 19'u biyotıp ve genom bilimi alanında araştırmalar yapan Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programı'nda, 9'u sağlık alanında yenilikçi teknolojiler geliştirmeye yönelik araştırmalar yapan Teknolojik Araştırmalar Programı'nda ve 4'ü sağlık biyoteknolojilerinde yenilikçi hizmetler ve ürünler geliştirmeye yönelik araştırmalar yapan Endüstriyel Ar-Ge Programı'nda olmak üzere toplam 32 araştırma grubu/Ar-Ge platformu yer almaktadır.

Bu üç araştırma programında koordinasyonu sağlamak, entegrasyonu ve ekip çalışmasını desteklemek, daha etkin ve verimli araştırmalar yapılmasını sağlamak amacıyla birer program direktörü yer almaktadır. Araştırma Programları, program direktörlerinden ve araştırma grup üyelerinden (Toplamda 6 üye) oluşan Araştırma Programları Komitesi vasıtasıyla müdüre bağlı olarak faaliyet göstermektedir. Bu yapılanma

ile Merkez Müdürlüğü ile araştırma programları ilişkilendirilmiş, ayrıca idari yapılanma ile araştırma yapılanmasının birbirinden ayrılması yoluyla araştırmacı bağımsızlığının korunması sağlanmıştır.

İBK, müdürlüğe bağlı olarak görev yapmakta olan müdür yardımcılarının yönetimindeki (i) Mali İşler (ii) Endüstriyel Ar-Ge ve (iii) İş Geliştirme ve Ticarileştirme ile Araştırma Destek, Kalite Yönetimi, İBG-NEVCELL, İlaç Analiz ve Kontrol Lab., İnsan Kaynakları, Protokol, Eğitim ve İletişim ve Yönetim Bilişim Sistemleri Birimleri'nden oluşmaktadır. Bu birimler, merkezin teknik ve idari alt yapısını ve sürdürülebilirliğini sağlarken, merkezin araştırma birimlerine profesyonel destek sağlamakta, araştırma, destek ve hizmet birimlerinin verimliliğinin ve performansının izlenmesine, raporlanmasına yönelik çalışmalar sürdürmektedir.

İBG'nin örgütlenme stratejisi, 1'den 6'ya aşamalı olarak ilerleyen Teknoloji Hazırlık Seviyelerinden (THS) oluşan bir yol haritasına göre şekillenmiştir. İBG'nin ana felsefesi "temel bilimden güçlü teknolojiye" ekseninde ilerlemeyi öngördüğünden, THS 1-6 arasında yer alan seviyelerde farklı araştırma ekipleri oluşturulmuştur. Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programı THS 1-3 arasını, Teknolojik Araştırmalar Programı THS 3-5 arasını, Endüstriyel Ar-Ge Programı THS 5-6 arasını öncelikli kapsama alanı olarak tanımlamaktadır. Böylece, öncelikli olarak teknolojik ufku olan temel araştırmalar öne çıkmakta, bu araştırmaların çıktılarının rafta kalmaması, uygulamaya dönüşmesi için de teknolojik araştırmalar devreye girmektedir. Bu doğrultuda teknolojik araştırmaların çıktılarının doğrudan sanayiye transfer edilmesi ve özel

sektör ortaklı proje çalışmaları her geçen yıl artmaktadır.

İBG yönetsel stratejisini araştırma, inovasyon ve hizmet ayaklarının tamamını içerecek şekilde geliştirmeyi planlamaktadır. Güçlü bilimsel araştırmaların artırılması amacıyla uluslararası ağlara dahil olmak, uluslararası proje alma kapasitesini arttırmak, özel sektör destekli proje sayısını arttırıcı işbirlikler geliştirmek, etki faktörü yüksek dergilerde yayın sayısını arttırmak için yeni stratejiler geliştirmektedir. Bu kapsamda; farklı alanlarda yetkin araştırma gruplarının işbirliklerinin artırılması için kurumsal projeler öncelikli hale getirilecektir. Öncelikli olarak İBG'nin odak araştırma alanları olan nadir hastalıklar, kanser ve biyoteknolojik ürünler geliştirme alanlarında multidisipliner projeler geliştirmeye yönelik odak çalışma grupları oluşturulacaktır. Bu odak çalışma gruplarının yaşam bilimleri alanında THS 1-6 düzeyinde çalışmalar yapılması öngörülmektedir. Bu alanlar bilimsel gelişmeler, İBG'nin araştırmacı havuzu ve proje kaynakları göz önüne alınarak güncellenmektedir. Projeler kapsamında elde edilen bilginin/teknolojinin ürüne/hizmete dönüşümüne yönelik süreci kısaltmak için öncelikli olarak Dokuz Eylül Üniversitesi Teknopark'ı olmak üzere işbirlikleri güçlendirilerek İBG'de bu hedefe yönelik İş Geliştirme ve Ticarileştirme Biriminin etkinliği arttırılmıştır. Projeler kapsamında elde edilen THS 3-6 düzeyindeki bilgi ve teknolojilerin endüstriye transferi ve THS 9'a kadar ilerlemesi için özel sektör ile işbirlikleri oluşturularak gerçekleştirilmektedir. Buna ek olarak; kamuya ve özel sektöre sunulan nitelikli hizmetlerin artırılması için hizmet birimlerinin akreditasyonuna yönelik toplam kalite anlayışı ile ilerlenecek ve akredite hizmet birimlerinin sayısı

Yönetim Kurulu

İBG ana karar organı olan ve Yönetim Kurulu başkanı ile 2023 yılında İBG’de görev yapan üyeleri aşağıda yer almaktadır:



Dr. Şuayip BİRİNCİ, YK Başkanı

Sağlık Bakanlığı

Yönetim Kurulu Başkanı (Aralık 2022 – halen)



Prof. Dr. Ahmet YOZGATLIGİL, YK Üyesi

Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı

Yönetim Kurulu Üyesi (Kasım 2020 – halen)

Yönetim Kurulu Başkanı (Kasım 2020 – Aralık 2022)



Prof. Dr. Ahmet ÇARHAN, YK Üyesi

Türk Standardları Enstitüsü

Yönetim Kurulu Üyesi (Aralık 2022 – halen)



Prof. Dr. Ahmet GÜL, YK Üyesi

İstanbul Üniversitesi

Yönetim Kurulu Üyesi (Aralık 2022 – halen)



Prof. Dr. Devrim GÖZÜAÇIK, YK Üyesi

Koç Üniversitesi

Yönetim Kurulu Üyesi (Aralık 2022 – halen)



Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ, YK Üyesi

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Yönetim Kurulu Üyesi (Kasım 2020 – halen)



Doğan Taşkent, YK Üyesi

Atabay Kimya Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Yönetim Kurulu Üyesi (Aralık 2020 – halen)



**Prof. Dr. Fatma DUYGU ÖZEL
DEMİRALP, YK Üyesi**

Dokuz Eylül Üniversitesi

Yönetim Kurulu Üyesi (Aralık 2022 – Kasım 2023)



**Prof. Dr. Mehmet Birhan YILMAZ,
YK Üyesi**

Dokuz Eylül Üniversitesi

Yönetim Kurulu Üyesi (Nisan 2020 – Ağustos 2023)

Danışma Kurulu

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi Danışma Kurulu (İBG-DK) uluslararası multidisipliner bir yapıya sahip olup, İBG'ye stratejik hedefler ve eylem planları ile bilimsel ve teknolojik faaliyetler konusunda önerilerde bulunmaktadır. İBG-DK, yükseköğretim kurumları, özel sektör ve kamu kurum ve kuruluşlarında görev yapmakta olan, ayrıca her biri yaşam bilimleri ve teknolojileri alanında uluslararası alanda tanınan bilim insanları olan 10 üyeden oluşmaktadır.



Prof. Dr.
Aziz
Sancar

North Carolina Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Biyokimya ve Biyofizik Bölümü
Öğretim Üyesi



Prof. Dr.
Gökhan
Hotamışlıgil

Harvard Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı, Genetik ve
Kompleks Hastalıklar
Bölüm Başkanı ve Sabri Ülker
Metabolik Araştırmalar
Merkezi Müdürü



Prof. Dr.
Sadık C.
Esener

Oregon Sağlık ve Bilimler
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Wendt Erken Tanı
Bölüm Başkanı



Prof. Dr.
Banu
Onaral

Drexel Üniversitesi,
Biyomedikal Mühendislik Okulu,
Sağlık Sistemleri Fakültesi'nde
H.H. Sun Kürsü Öğretim Üyesi



Prof. Dr.
Bazbek
Davletov

Sheffield Üniversitesi
Biyomedikal Bilimler
Bölüm Başkanı



Prof. Dr.
**Evren
Alıcı**

Karolinska Enstitüsü,
Hücre ve Gen Tedavisi
Merkezi Başkanı



Dr.
**Cem
Elbi**

Bayar Kanser Tedavisi için İlaç
Geliştirme ve Klinik
Araştırmalar Bölümünde
Yönetici ve Araştırmacı



Dr.
**Hakkı
Gürsöz**

Türkiye İlaç ve Tıbbi
Cihaz Kurumu
Eski Başkanı



Dr.
**Mehmet
Bektur**

İzmir Tınaztepe Üniversitesi
Yönetim Kurulu Başkanı ve
Genel Müdürü



Ecz.
**Elif Neşe
Çelik**

Deva Holding
Ürün Müdürü

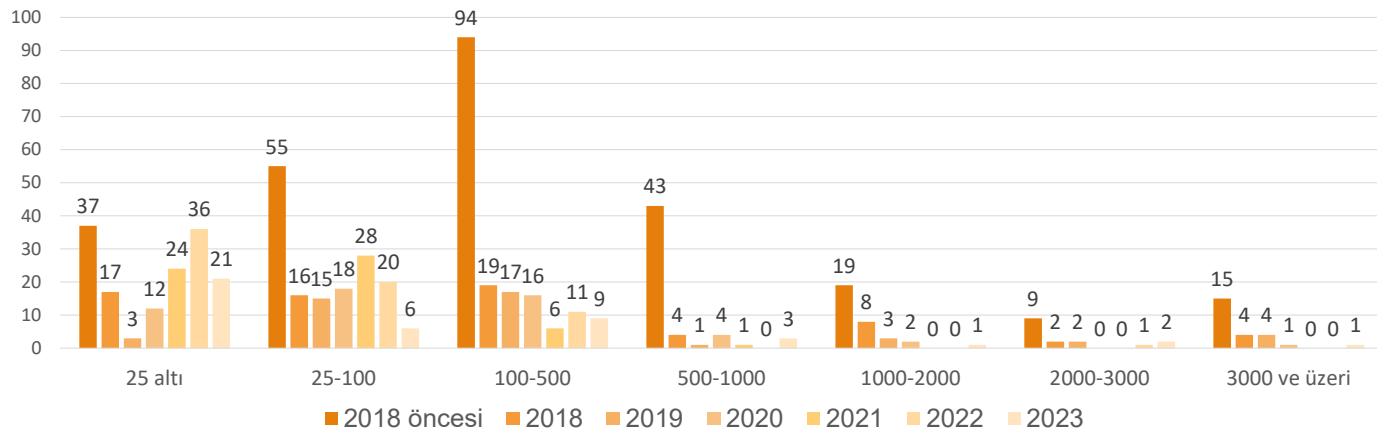


Makine Teçhizat ve Bilgi İletişim İmkanları

İBG'de genetik hastalıkların tanısı ve tedavi geliştirilmesi; kanser, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar gibi hastalıklarda kök hücre üretilmesi; biyofarmasötik ilaçların geliştirme ve üretim süreçlerinde yasal olarak gerçekleştirilmesi gereken in-vitro/in-vivo test ve analizlerinin yapılması; genetik hastalıklar ve kanser, diyabet, gibi yaygın hastalıklar için risk analizi, tanı, izlem ve tedavi yanıtı öngörüsü yapmaya yönelik tanısal teknolojiler geliştirilmesi için kullanılan ekipmanlar bulunmaktadır.

Makine teçhizatın tamamı İBG, Dokuz Eylül Üniversitesi, mülga Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, TÜSEB ya da EMBO proje desteği ile edinilmiştir. Buna göre, kuruluşundan itibaren alınan toplam makine teçhizat destek tutarı yaklaşık 68 Milyon TL'dir (31 Aralık 2023 tarihine kadar). Güncel değer aralıklarına göre cihaz/sistem sayıları ve makine-teçhizatın güncel değerlerine göre yıllık toplam tutarları aşağıda gösterilmiştir.

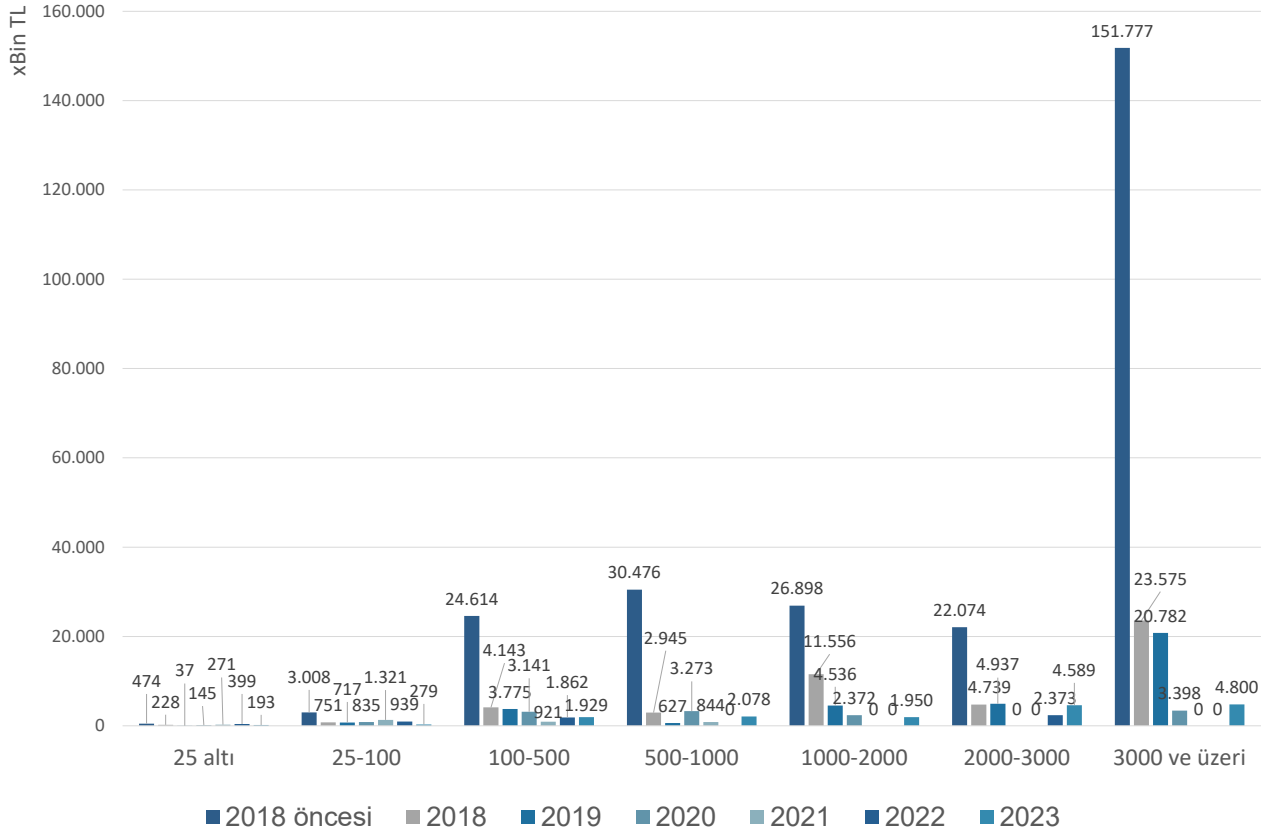
Yıllara göre makine-teçhizat sayıları.



Makine teçhizat parkının bugünkü toplam değeri yaklaşık 380 Milyon TL'dir. Güncel değeri 25.000 TL altında olan 272 adet makine teçhizatın toplam güncel değeri yaklaşık 1 Milyon 750 Bin TL'dir.

İBG'nin kullanımında bulunan makine-teçhizat altyapısı toplamının %24'ünü 10 Milyon TL üzerinde güncel değeri olan beş cihaz/sistem; "Korrelatif Mikroskopi Sistemi", "Sterilizasyon ve Yıkama Sistemi", "Flow Sitometre Cihazı", "Biyogüvenlikli Hava Kabini" ve "Hücre Analizi ve Yüksek Hızlı Ayrıştırma Sistemi" oluşturmaktadır.

Güncel değerlerine göre makine-teçhizat tutarları





Bilgi İletişim İmkanları

Yöneticilerin karar vermesini kolaylaştırmak için, günlük bilgilerin bir bütün halinde sunulmasını sağlamak amacıyla kurumun ihtiyaç analizini yapmak, ihtiyaçlara cevap verecek uygulamaları geliştirmek, geliştirilen uygulamalar ile toplanan verileri özetleyerek yönetim raporları üreten bilgisayar tabanlı bilgi sistemi kurmak üzere 2018 yılında Yönetim Bilişim Sistemleri Birimi kurulmuştur.

Birimde yürütülen faaliyetler doğrultusunda personele ilişkin kişisel, özlük, eğitim vb. bilgileri, akademik çalışmalara ilişkin yayın, ödül, proje bilgileri, proje takibi için fon sağlayıcı, bütçe (total ve yıllık dağılım), bursiyer, araştırmacı bilgileri, cihaz kullanım bilgileri, web sitesi içerik yönetimi, kartlı geçiş, etik kurul başvuru yönetimi vb. ihtiyaçları karşılamak üzere merkezin yazılım ekibi tarafından birçok web tabanlı kurum-içi uygulamalar geliştirilmiştir.

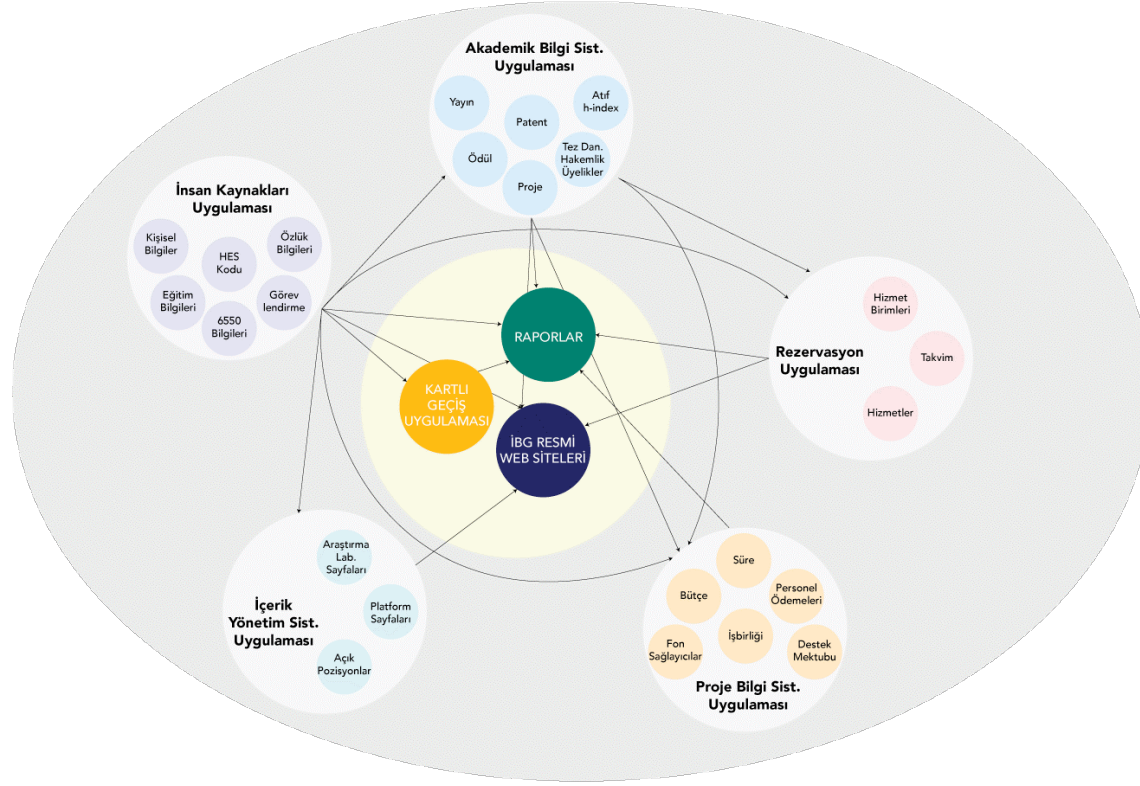
Yazılım geliştirme süreci bir bütünü oluşturan modüller şeklinde tasarlanmıştır. Her modül kendi içerisinde bir ihtiyacı karşılamakta; ancak modüller birbiri ile haberleşerek İBG'nin kurumsal hedeflerinin izlenebildiği bütünsel bir yaklaşıma sahiptir. Bu tasarım, yeni talep edilen bilgi sistemi ihtiyaçlarının mevcut sisteme entegre

edilerek kurgulanmasını sağlamaktadır. Modüller birbirleri ile haberleşerek ihtiyacı olan veriyi diğer bir modülden kullanabilmekte, böylece veri tekrarı engellenmekte ve dönemsel, anlık ve olgusal raporların üretimi sağlanmaktadır. Bu yapı aynı zamanda yazılım geliştirme sürecinin sürdürülebilirliğine de katkı sağlamaktadır.

Tüm bu veriler ışığında;

Düzenli raporlar; dönemsel olarak genellikle yıl sonunda İBG'nin izlenme ve değerlendirilmesi kapsamında Araştırma Altyapıları Komisyonu Sekreteryası tarafından talep edilen İBG veri formunda istenen tüm bilgiler, yukarıda bahsedilen uygulamalar ışığında toplanan verilerden oluşturulan sorgular ile hazırlanmaktadır.

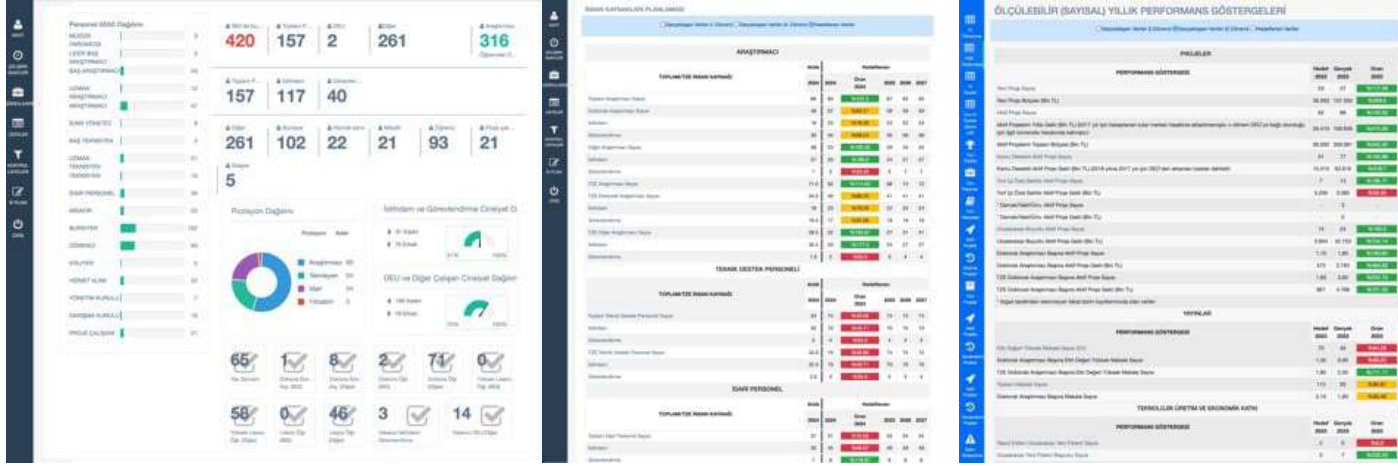
Olgusal raporlar; bitiş zamanı vb. belirli kriterlere göre oluşturulması talep edilen raporlardır. Örneğin; sözleşme bitiş tarihine 60 günden az zaman kalan personel listesi, bursiyer çalışma süresi bitimine 15 günden az zaman kalan kişi listesi, proje bitiş süresine 15 günden az zaman kalan proje listeleri vb. raporlar oluşturulup ilgili birimlere otomatik bildirimler gönderilmektedir.



Uygulamaların Birbirleri ile İlişkileri

Anlık raporlar; İnsan Kaynakları planı ve İBG performans hedeflerine ne kadar yaklaşıldığının canlı olarak takip edilebilmesi için oluşturulan raporlardır. Buna ek olarak her kullanıcı, içinde yer aldığı projelerin bütçe ve fon sağlayıcıya göre dağılımını, yıllar itibariyle yayın ve atıf sayılarını ve yayınların etki değerine göre dağılımlarını takip edebilmektedir. Ayrıca birim bazında, örneğin; İnsan Kaynakları birimi için personel pozisyon ve cinsiyet dağılımları gibi anlık raporlar üretilmektedir.

T.C. Cumhurbaşkanlığı tarafından Mart 2020 yılında yenilenen Resmi Yazışmalarda Uygulanacak Usul ve Esaslar Hakkında Yönetmelik ile resmî yazışmalarda elektronik ortamın esas unsur olması kamu kurum ve kuruluşlarınca resmî yazışmalar, elektronik ortamda e-Yazışma Teknik Rehberi'ne uygun olarak hazırlanan ve güvenli elektronik imza ile imzalanan belgelerle yapılabilmesi için 2021 yılı Mart ayında Elektronik Belge Yönetim Sistemi'ne (EBYS) geçilmiştir. EBYS kullanımına ilişkin kullanıcı eğitimleri gerçekleştirilmiş, ayrıca kısa videolar ile herkesin erişebileceği kılavuzlar oluşturulmuştur.



Kurum-içi Web Tabanlı Uygulama Canlı İzleme Arayüz Örnekleri

İBG Bilgi Teknolojileri altyapısı, merkez çalışanlarına ve merkezde sürmekte olan araştırmacılara destek sağlayacak şekilde 2018 yılında kurgulanmıştır. Birim cihazlarının etkin bir şekilde kullanımını ve sürdürülebilirliğini sağlamanın yanı sıra, araştırma verilerinin bilgi ve veri güvenliğini sağlayarak saklanması konusunda araştırmacılara destek vermektedir. Bu kapsamda Bilgi Teknolojileri Birimi'nin destek sağladığı bileşenler aşağıdaki gibidir:

Personelin doğrudan kullandığı cihazların kurulumu ve sürdürülmesi için teknik destek;

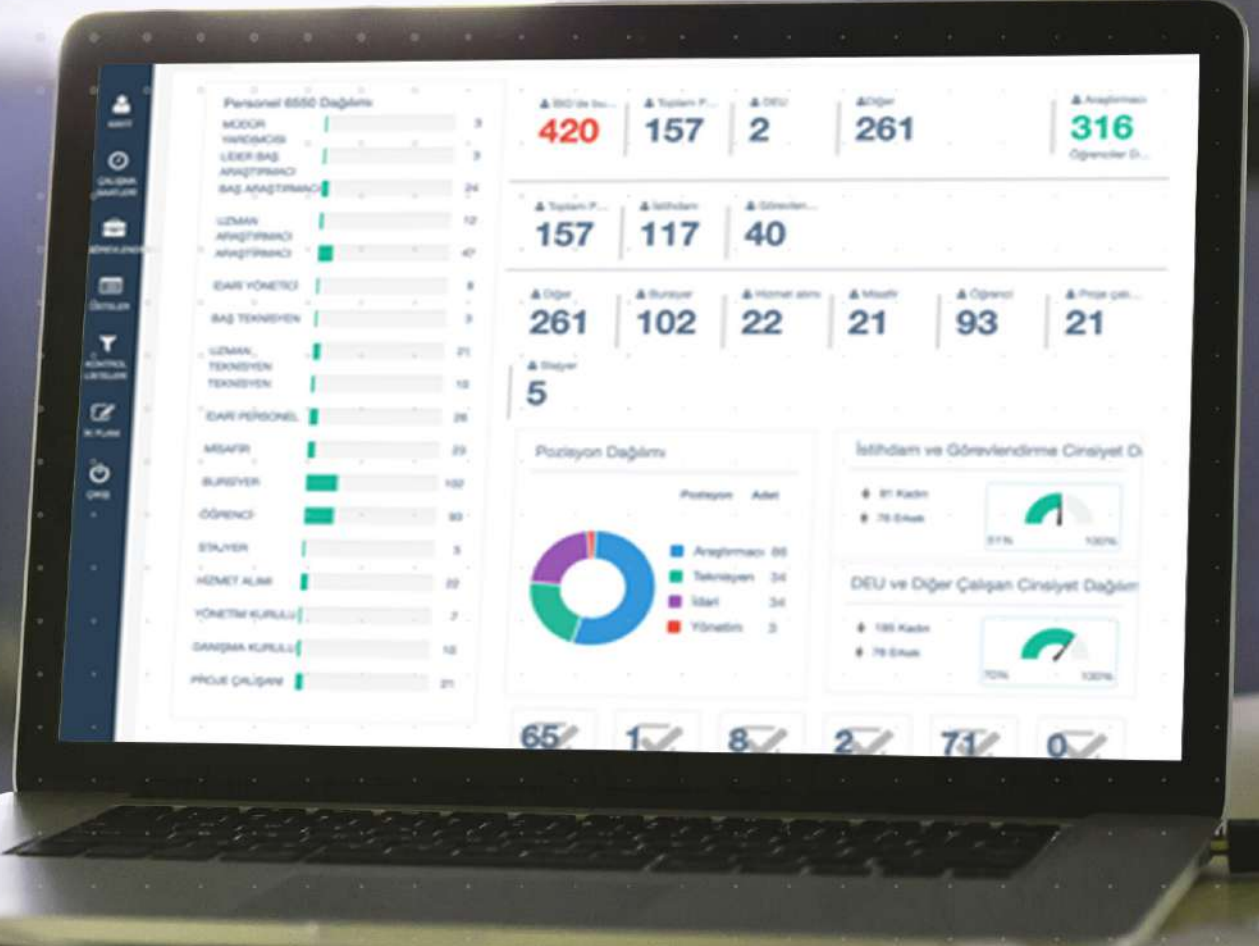
- Personelin masaüstü, dizüstü bilgisayarları ve tabletler
- Araştırma personeline ait kişisel dizüstü bilgisayarlar
- Genel Laboratuvar Cihazları kategorisinde yer alan cihazlara bağlı iş istasyonları
- Hizmet Birimleri kategorisinde yer alan cihazlara bağlı iş istasyonları
- Masaüstü IP telefonlar
- Yazdırma, tarama ve fotokopi özellikli ağ yazıcıları

Bina güvenliği ve sürdürülebilirliği için teknik destek;

- Koridor, özellikle oda (GLP, GMP vs.), dış alan güvenlik kameraları ve sayısal kayıt sistemleri
- Bina girişleri ve özellikle oda erişim kontrol (kimlik doğrulamalı kilitler) kapı, turnike ve bariyerler
- İnternet üzerinden veri transferinin güvenliğini sağlayan güvenlik duvarı
- Intranet ve VPN bağlantılarında kimlik denetimi gerçekleştirilen kimlik belirleme altyapısı

Eğitim ve araştırma etkinlikleri için teknik destek;

- Toplantı odaları ve Aziz Sancar Oditoryumu'nda bulunan projeksiyon cihazları, canlı yayın ses ve görüntü sistemleri
- Sunucular ve Sanallaştırma Altyapısı
- Veri Saklama Üniteleri
- Özel internet servis sağlayıcısı üzerinden RadioLink yedekliliğe sahip Metro Ethernet internet bağlantısı
- Kullanıcıların bağlı olduğu "ibg.local" etki alanı
- E-posta ve web barındırma hizmetleri





İnsan Kaynakları

İBG, araştırmalar sonucu üretilen bilgilerin özellikle nadir hastalıklardan ve kanserden etkilenen hastalara ve topluma fayda sağlayacak ürünlere dönüşmesi için gereken süreyi kısaltmak amacı ile temel, translasyonel ve klinik araştırmaları birbirine bağlayan ve ürüne/katma değere dönüşümünü hızlandıracak bir bağlantı noktası olmayı hedeflemektedir. Bu hedefe ulaşmak için İBG araştırma ekipleri; temel ve translasyonel bilimler, teknolojik bilimler ve endüstriyel Ar-Ge alanlarında çalışan 27 bağımsız araştırma grubu, 5 multidisipliner teknoloji platformunun ve bir sertifikalı ilaç analiz ve kontrol laboratuvarı, bir Nadir ve Tanımsız Hastalıklar Platformu ile İBG-NEVCELL ileri tıbbi tedavi ürünlerine yönelik GMP Üretim Tesisi yapılanmasını sağlayacak şekilde düzenlenmiştir. Araştırma grupları Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programı 19, Teknolojik Araştırmalar Programı 9 ve Endüstriyel Ar-Ge Programı 4 ekipten ve toplam 29 grup liderleri / platform direktörü tarafından (tüm grup liderlerinin neredeyse hepsi ABD veya Avrupa'da yer alan saygın üniversiteler veya araştırma merkezlerinde görev yapmış kişilerden

oluşmaktadır) tersine beyin göçü ile Türkiye'ye dönen araştırmacılar oluşmaktadır. Buna ek olarak üç yabancı uyruklu araştırmacı merkezde görev almaktadır. İBG'de yapılan araştırmaların toplum sağığına ve ülkemize katkısını artırmak için İBG'de araştırma grup liderlerinin yanı sıra DEÜ'den veya diğer üniversitelerden (Ege Üniversitesi, Akdeniz Üniversitesi, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Tınaztepe Üniversitesi gibi) yarı zamanlı görevlendirilen farklı klinik ve temel tıp alanlarında uzman araştırmacılar, istihdam yolu ile araştırma gruplarında ve hizmet birimlerinde çalışmakta olan araştırmacılar, araştırma teknisyenleri ve Ar-Ge çalışanları da görev yapmaktadır.

Sağık biyoteknolojisi alanında, kapsamlı ve donanımlı bir araştırma merkezi olan İBG, bağımsız araştırma grupları/teknoloji platformları yöneten genç bilim insanı kadrosu, deneyimli ve uluslararası düzeyde "networking" kapasitesine sahip, deneyimli bilim insanların desteğı ve rehberliğı ile donatılmıştır. İBG'nin araştırmacı lider kadroları çok farklı alanlarda uzmanlaşmış kişilerden oluşmaktadır. Moleküler biyologlar, hekimler, mühendisler, eczacılar,

veteriner hekimler, kimyacılar, fizikçiler, biyoinformatikçilerin bir arada çok disiplinli araştırmalar yürüttükleri İBG, bu insan kaynakları profili ile sağlık teknolojileri alanında araştırma ve geliştirme faaliyetleri ile, çok yönlü çözümler üretebilecek bir kapasiteye sahiptir. Bu yapısı ile İBG, çok disiplinli araştırma grupları/ platformlarını yöneten çoğunluğu uluslararası merkezlerden transfer edilen bilim insanlarını ülkemizdeki genç ve dinamik lisans, yüksek lisans ve doktora öğrencileri ile buluşturmayı başarmıştır.

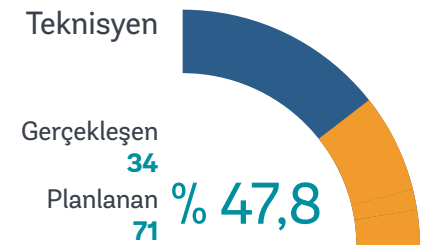
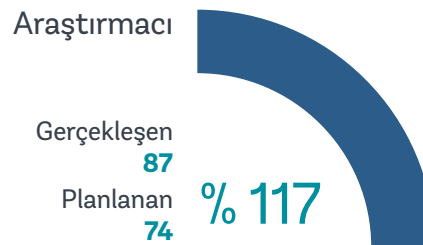
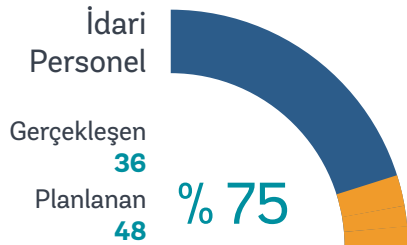
Yaşam bilimleri alanında güçlü araştırma, sağlık biyoteknolojisi alanında yenilikçi uygulamalar ve kaliteli insan gücü yetiştirme gibi önemli ulusal hedefleri ve misyonları yüklenmiş bir kurum olan İBG'nin 2023 yılı toplam çalışan sayısı 157'dir. (Araştırmacı 87 (%55), teknisyen 34 (%22), idari 36 (%23)). Bunların %75'i kadrolu ve %25'i görevlendirme ile çalışmaktadır. Buna ek olarak 87 bursiyer, 20 proje çalışanı, 22 misafir araştırmacı ve 91 bursiyer olmayan öğrenci olmak üzere toplam 220 kişi araştırmalarını İBG'de yürütmektedir. 2023 yılı içerisinde toplam 95 öğrenci stajını İBG'de yürütmüştür. Ayrıca hizmet alımı yolu ile kurum ihtiyaçlarına destek veren 23 kişi bulunmaktadır. 2023 yıl sonu itibariyle toplam 400 kişi bulunmaktadır. Bu sayının yaklaşık %70'i araştırma yapan kişilerden

oluşmaktadır. Personelimizin 4'ü engelli statüsünde olup, %51'i kadındır. Araştırmalarını İBG'de yürüten yabancı uyruklu araştırmacı sayısı 3'tür. 2023 yılında İBG'de 93 öğrenci tez çalışmalarını sürdürmüş veya sürmekte olan araştırmalara katkı sağlamıştır.

İBG'nin planladığı İnsan Kaynağı ile 2023 yılı sonu itibariyle gerçekleşen İnsan Kaynağı dağılımı aşağıdaki gibidir.

Bu plana göre 2023 yılı hedeflerimizde 74 araştırma personeli, 71 teknik personel ve 48 destek (idari) personel olmak üzere toplamda 193 kişiye ulaşan bir kadro inşa etmek vardı. Ancak personel planlamasının %81'i yıl sonunda başarılabilmiş ve bu rakam şu anda 157 olarak gerçekleşmiştir.

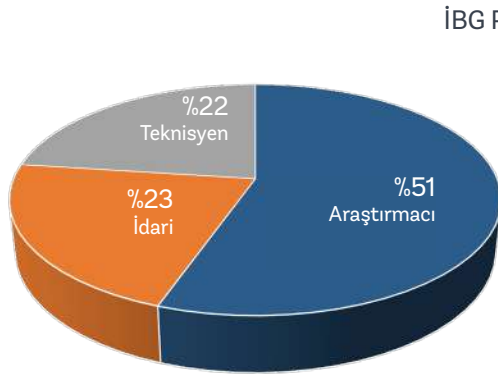
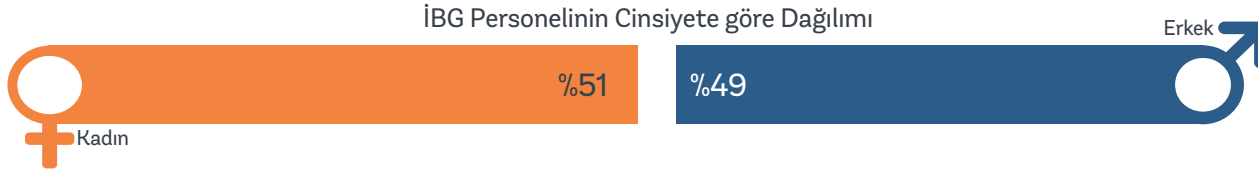
Bu süreç içinde İBG'de gerek fiziksel büyüklüğü gerekse elektrik, ısıtma, havalandırma gibi sistemlerin otomatik olarak çalışması, özel teknik niteliklere sahip alanlarda (Vivaryum, GLP, GMP vb) teknik personel ihtiyacının planlananın üstünde olduğu fark edilmiş; ancak teknik personel istihdamı %48 oranında gerçekleşmiştir. Sistemin idamesi için gerekli olan minimum idari (destek) personel ihtiyacını karşılamak için ise %75 oranında idari kadrolaşma gerçekleşmiştir. Buna karşılık araştırmacı personel istihdamı %117 oranında gerçekleştirilebilmiştir.



Bütçede personel giderlerinden kaynaklanan yükü azaltmak, istihdam yoluyla çalışan personelin bütçe payını arttırmak için İBG'de İnsan Kaynağı önlemleri olarak görevlendirme ile diğer kamu kurumlarından işe alımların yapılmasına öncelik verilmiştir. Ayrıca, doğrudan kurum bütçesinden maaş almayan ve maaşları özel sektör/kamu destekli projelerden finanse edilen personel sayısının artırılması hedeflenmiş, 2022 yılında 7 olan proje çalışanı sayımız 2023 sonunda 20 olarak güncellenmiştir. Bu kapsamda 2023 yılı sonu itibariyle dış kaynaklı projelerden finanse edilen 9'u doktora mezunu, 41'i doktora, 45'i yüksek lisans, 6'sı lisans öğrencisi olmak üzere toplam 101 bursiyer görev yapmaktadır. Buna ek olarak 42 yüksek lisans ve 51 doktora öğrencisi olmak üzere toplam 93 öğrenci ise tez araştırmalarını İBG araştırma gruplarında gerçekleştirmektedir. 2023 yılı içerisinde üç doktora öğrencisi tezini tamamlamıştır.

Buna ek olarak ürün geliştirmeye yönelik Ar-Ge çalışmaları için 2 adet TÜBİTAK 1004 projesi kapsamında alınan yaklaşık 150 Milyon TL'lik bütçenin bir bölümü de nitelikli Ar-Ge personeli istihdamı için kullanılmaktadır. Gelecek dönemde İBG'nin araştırmadan ürüne giden yolu kısaltmaya yönelik vizyonu kapsamında, araştırmacı istihdamına, uluslararası ağlar oluşturmaya ve araştırmacı eğitimlerine yönelik ulusal ve uluslararası fonlardan kaynak sağlamaya yönelik çalışmalarına devam edilecektir.

2023 yılı sonunda yönetsel değişim söz konusu olmuş; farklı çalışma alanlarında İBG'ye değer katmak üzere Prof. Dr. Bayram YILMAZ lider baş araştırmacı pozisyonunda istihdam edilmiş ve Merkez Müdür Vekili olarak görevlendirilmiştir.



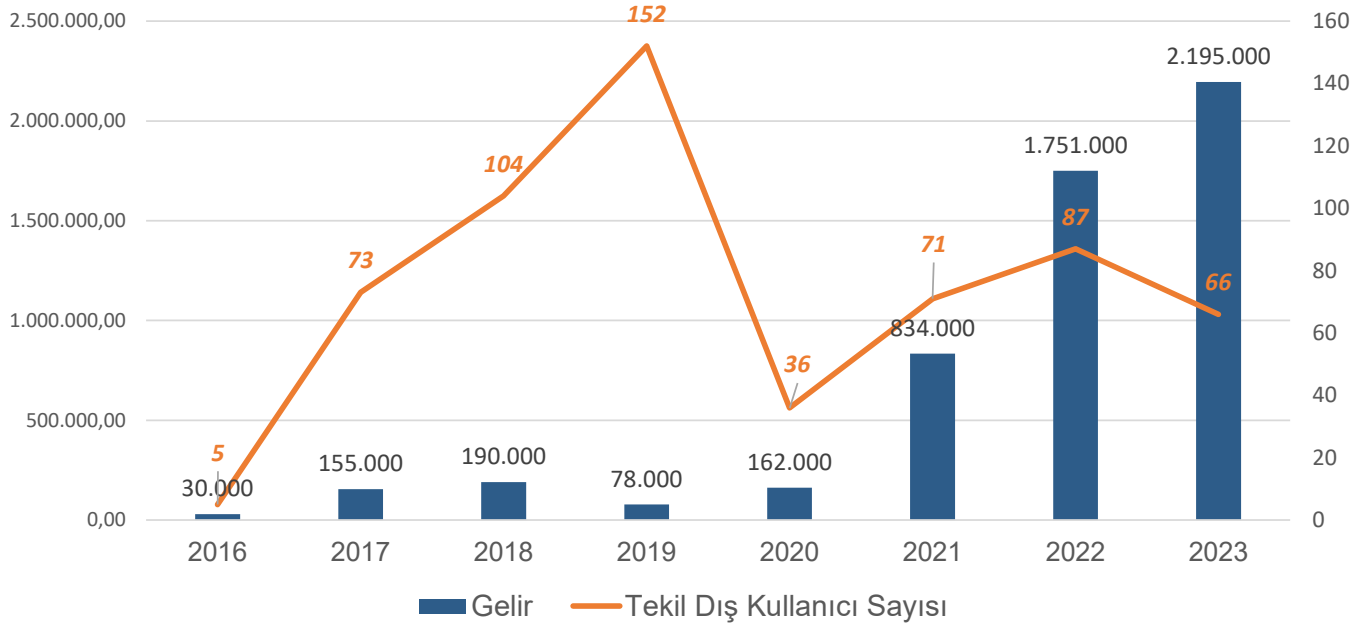
2023 yılında toplam
157 çalışan

Sunulan Hizmetler

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi'nde (İBG) iç ve dış kullanıcıların kullanımına sunulan hizmetler Araştırma Destek Birimleri kapsamında veya Ar-Ge laboratuvarlarında gerçekleştirilmektedir. 2023 yılında kritik birçok cihazın kapsamlı bakımları yaptırılarak çalışmaların kesintiye uğramadan daha verimli yapılması için, cihazlar araştırmacıların hizmetine hazırlanmıştır.

Bir önceki yıl ile kıyaslandığında tekil kullanıcı sayısında %24 düşüş olmasına rağmen, dış kullanım gelirlerinde %25 oranında artış meydana gelmiştir. Günde ortalama 7 saat hizmete açık olan birimlerimizin kullanımı %50'dir. Yıllar itibariyle tekil dış kullanıcı sayısı ve dış kullanımdan elde edilen gelirler aşağıda verilmiştir.

Kullanım şekline göre kullanıcı sayılarına göre dağılım (Danışmanlık vb. gelirler dahil değildir)



2023 yılında gerçekleştirilen hizmetler aşağıda sıralanmıştır:

GMP regülasyonuna tabi olan Hücresel Tedaviler Platformu

2023 yılı içerisinde 105 adet Mezenkimal Kök Hücre ve 1 adet Fibroblast ürün satışı yapılmıştır.



Biyobanka ve Biyomoleküler Kaynaklar Birimi

2023 yılında uluslararası ve yurtiçi özel sektöre sağladığı örneklem saklama ve analiz hizmetlerinden toplam 175.864 TL gelir elde etmiştir.





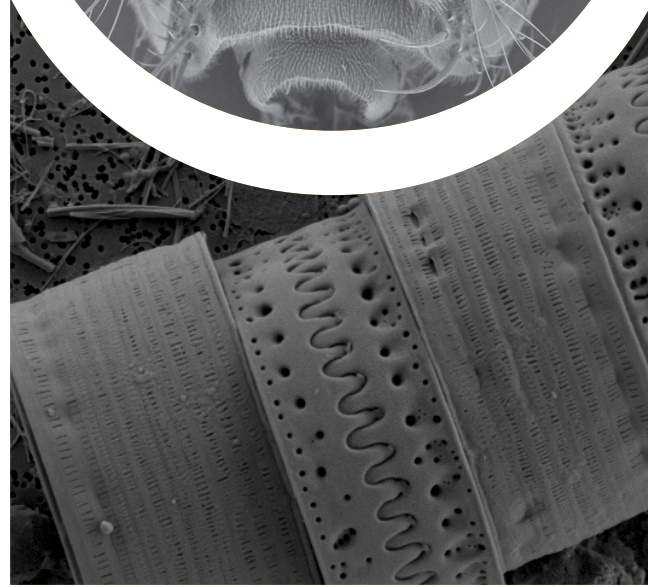
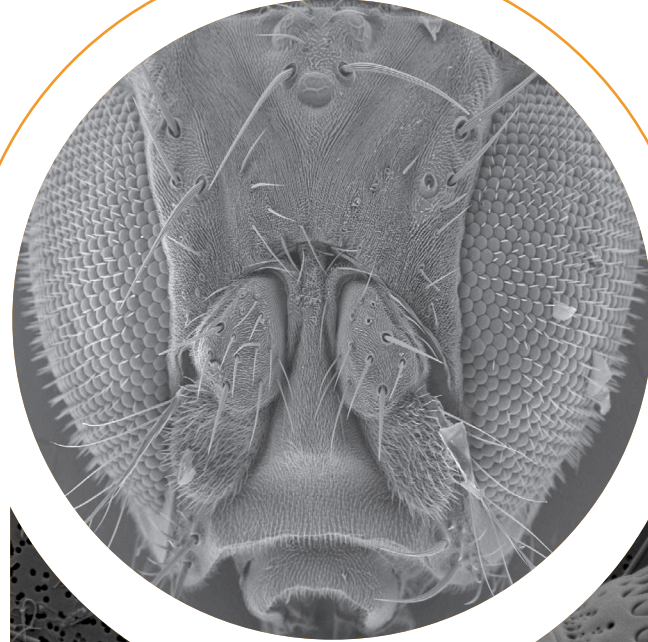
OECD GLP regülasyonuna tabi olan İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvar Birimi

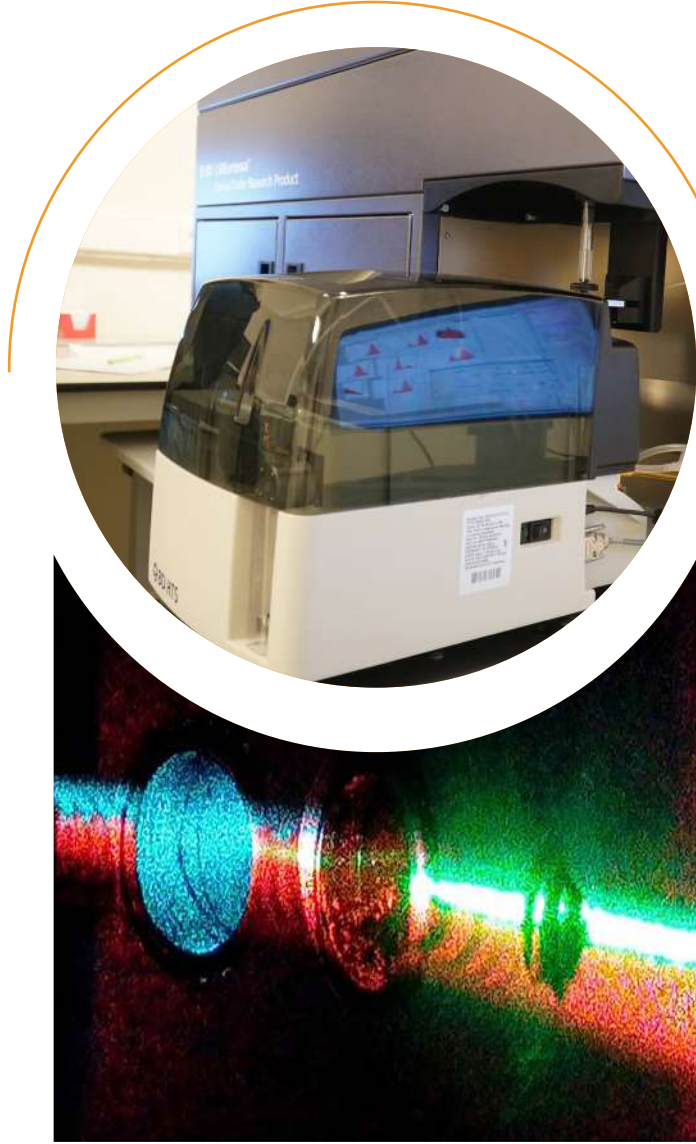
GLP ilaç alanının yanı sıra; kimya, çevre, gıda analiz ve kalite kontrol laboratuvarlarında temel bir ihtiyaç haline gelmiş önemli bir standarttır. Bu sertifikaya sahip olan laboratuvarlar ithalat ve ihracatçılara destek vermektedirler. Ayrıca yurt dışından ülkemiz firmalarına yapılan bazı ticari talepler (ihracat talepleri) için, numune analizleri, kalite kontrol ve arşivleme hizmetlerinin GLP standardına göre düzenlenmiş laboratuvarlarda yapılması ön şartı bulunmaktadır. Birçok **ulusal ve uluslararası yönetmeliğin toksisite testlerinde GLP sertifikasını zorunlu kılması** nedeniyle, GLP laboratuvarlarına analiz talepleri artmaktadır. 2022 yılı içerisinde de farmakokinetik ve farmakodinamik testlerini portföyümüze kazandırarak kapasite artırımını sağlamıştır. 2022 yılı içerisinde üç farklı ilaç ve medikal şirkete verilen hizmetlerden 1 milyon TL gelir elde edilmiştir. 2023 yılında ise 2 ilaç firmasına hizmet verilmiş ve yaklaşık 200.000 TL gelir elde edilmiştir. İBG tarafından yürütülen çok paydaşlı projelerde (COVID, 1004 vb) görev alınmış olup, karakterizasyon ve etkinlik deneyleri tamamlanmıştır.

Elektron Mikroskopi Birimi

- Taramalı Elektron Mikroskopi (SEM): çeşitli örnek takipleri, biyolojik veya biyolojik olmayan numuneler için örnek hazırlama, altın kaplama, bakır bantlama sonrasında SE2, HDBSD ve in-lens dedektörler ile inceleme ve görüntüleme gerçekleştirmektedir. Görüntüler üzerinde nanometrik hassasiyette ölçüm gerçekleştirebilir. EDX dedektörü ile element analizleri ve element dağılım haritaları çıkarılabilir.

- Geçirmeli elektron mikroskopi çalışmaları için, sTEM dedektörü kullanılarak, hazırlanan biyolojik olan veya olmayan çözeltilerden örneklerin incelenmesi ve görüntülenmesi sağlanır. Örnekler önceden grid üzerinde negatif kontrastlama işlemlerine tabi tutulur.





Akış Sitometrisi ve Hücre Ayrımlama

Akış sitometri ve Hücre Ayrımlama birimi mevcut altyapısı ve uzman personelleriyle İBG bünyesinde yürütülmekte olan birçok projenin yanı sıra GMP, GLP ve İlaç Ar-Ge birimleri kapsamında yürütülen projelere destek olmaktadır.

Alanında Türkiye’de nadir bulunan cihazlar ile İBG de 14 araştırma grubuna ve DEÜ dahil İYTE, Ege, Ekonomi, Boğaziçi, Celal Bayar, Adnan Menderes ve 18 Mart Üniversitesi gibi dış kullanıcı araştırmacılara da hizmet vererek kurum bütçesine katkıda bulunmaktadır.

2023 Eylül ayında yedincisi Türkiye’de düzenlenen, Uluslararası Sitometri Çalıştayı, Türk İmmünoloji Derneği ve Uluslararası Sitometri Geliştirme Derneği’nin (ISAC) işbirliği ile İBG de gerçekleştirilmiştir. Aralarında Türkiye, Amerika Birleşik Devletleri, Hollanda, Singapur, İngiltere, İtalya ve Fransa’nın bulunduğu; sekiz farklı ülkeden 30 eğitimcinin bilgilerini paylaştığı bu çalıştayda, lisans, yüksek lisans, doktora öğrencisi ve doktora sonrası araştırmacıların

oluşturduğu 97 katılımcıya çalıştay boyunca akış sitometrisi ile ilgili teorik ve pratik dersleri için, İBG Akış Sitometri ve Hücre Ayrılama Birimi altyapısı kullanılmıştır.

Akış Sitometrisi

BD LSR Fortessa Hücre Analiz Cihazı, çeşitli hücrelerin süspansiyon halinde bir akış kanalı boyunca tek tek geçerken, hücreleri hücre büyüklüğü ve granülaritesine göre sınıflandırılması tekniğine dayanmaktadır. Aynı anda 18 renge kadar ayırım yapıp, 5 lazer (355 nm, 405 nm, 488 nm, 561 nm and 640 nm) sistemi mevcuttur. Böylece dakikada binlerce hücre veya biyolojik partikülün fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılmasına olanak sağlar.

Ayrıca birimimizde, BD FACSCanto II cihazı 3 lazer (405 nm, 488 nm ve 640 nm) sistemi ile 8 renge kadar hücre analizi yaparak kullanıcılara hizmet vermektedir. BD FACSCanto II cihazı iyi laboratuvar uygulamaları (GxP) için gerekli kalifikasyon belgelerine (IQ ve OQ) sahiptir. Taşıdığı sertifikaların yeterliliği ile hem İBG, DEÜ hem de dış kurum araştırmalarına hizmet vermektedir. Nevcell'de GMP ilkeleriyle üretilen biyolojik materyalin ürün teslimi öncesi kalite kontrol testleri ve bu hücrelerin dondurularak saklanma protokolü öncesi yeterlilik testlerinde kullanılmaktadır.

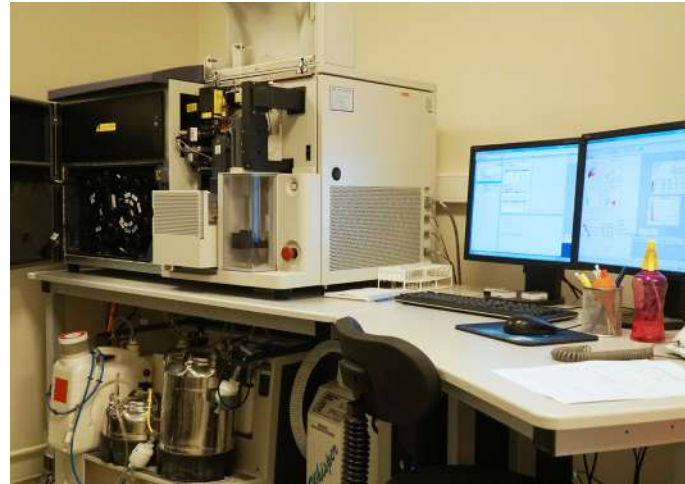
Hücre Ayrılama

BD FACS ARIA III Hücre ayırılama cihazı, hücrenin yüzey ve iç proteinleri, organelleri ve diğer bileşenleri analiz ve ayırımı, lazer ve elektronik teknolojisi kullanılarak büyüklük, granülarite ve floresans emisyonu esasına göre çalışır.

Cihaz, 3 lazer (405, 488, and 640 nm) ve 8 renk parametresi ile, hücre büyüklüklerine göre farklı boyutlarda ayırılama yapabilmektedir.

Uygulamalar arasında yüksek hız, aynı anda 4 farklı hücre tipini ayırma, hücre saflaştırma, slayt ayırma ve hücre klonlama (6, 12, 24, 48 veya 96 oyuklu plakalara otomatik biriktirme yoluyla) işlemlerinin yapılmasına olanak sağlar.

Araştırmacılar, yüksek verimlilikteki bu teknoloji ile istedikleri hücre grubunu ayırılarak saf hücre elde edebilmektedirler.





Optik Görüntüleme Birimi

Konfokal Mikroskobu Görüntüleme Hizmeti

Optik görüntüleme biriminde Zeiss LSM880 (airyscan modülü ile) konfokal mikroskobu bulunmaktadır. Lazer taramalı konfokal mikroskobu araştırmacılara floresan veya yansıtıcı problemler ile işaretlenmiş biyolojik örnekler ile çalışma imkanı sağlar. Bu teknoloji, en yüksek mikroskop çözünürlüğü ile hücreleri, hücre altyapıları, fonksiyonları, doku kesitleri ve gelişmekte olan embriyoların görüntülenmesine olanak sağlar.

Konfokal görüntüleme sisteminde süper çözünürlükte görüntülemeyi sağlayan Airyscan modülü bulunmaktadır. Airyscan ile tüm değerli emisyon fotonlarını toplayıp yüksek hızda süper çözünürlüklü görüntüleme yapılabilmektedir.

Konfokal mikroskobu ile optik görüntüleme biriminde verilen hizmetler aşağıdaki gibidir.

- Floresan görüntüleme
- BF, DIC, faz kontras görüntüleme
- ‘Z-stack’ ile üç boyutlu görüntüleme
- ‘Tiles’ ile çoklu kısmi görüntü taramaları ile yüksek çözünürlükte geniş alan görüntüleme
- ‘Airyscan’ ile süper çözünürlüklü görüntüleme

Konfokal mikroskopi, yaşam bilimlerindeki hassasiyet gerektiren uygulamaların yanı sıra malzemeyüzeyindeki topografik görüntülemeleri de destekler.

Canlı Hücre Görüntüleme Hizmeti

Birimde Olympus IX81 inverted floresan mikroskobu ile canlı görüntüleme hizmeti verilmektedir. Sistem motorize sistem olup hemen hemen tüm fonksiyonların kontrolü bilgisayar sistemi veya kontrol paneli üzerinden yapılmaktadır. Mikroskopta bulunan inkübatör sayesinde CO2, nem, stage sıcaklığı ve objektif sıcaklığı kontrol ayarlanabilmektedir. Mikroskopta mavi, yeşil, kırmızı ve turuncu renkler için floresan görüntülemeyi sağlayan filtrelerin yanı sıra DIC görüntülemeye olanak veren lens sistemleri de mevcuttur. Olympus XM10 kamera ile canlı örneklerden istenilen sıklıkta görüntü alınması mümkündür. 4X 10X 20X 40X 60X ve 100 X objektifler ile farklı büyütmelemlerde görüntüleme çalışmaları yapılabilmektedir.

Floresan Görüntüleme Hizmeti

Birimde Olympus BX61 upright ve iki adet Olympus IX71 inverted floresan mikroskobu ile floresan görüntüleme hizmeti verilmektedir.

BX61 mikroskobu motorize sistem olup mavi, yeşil, kırmızı dalga boylarında floresan filtreleri mevcuttur. Mikroskopta bulunan Olympus DP72 kamera ile hem floresan hem de aydınlık alan görüntülemeleri kaydedilmektedir. 4X 10X 20X 40X ve 100X objektifler ile farklı büyütmelemlerde görüntüleme çalışmaları yapılabilmektedir.

IX71 alttan objektifli görüntüleme sistemidir ve Olympus DP72 kamerası bulunmaktadır. IX71 ile mavi yeşil kırmızı floresan görüntülemelerin yanı sıra DIC ve faz kontrast görüntüleme hizmeti de verilmektedir. 4X, 10X, 20X ve 40X objektifler ile farklı büyütmelemlerde görüntüleme çalışmaları yapılabilmektedir.

Aydınlık Alan Görüntüleme Hizmeti

- Birimde Olympus CKX41 inverted ve upright olmak üzere iki adet ışık mikroskobu bulunmaktadır. Olympus DP25 kamera ile 4X, 10X, 20X ve 40X objektifler kullanılarak farklı büyütmelemlerde aydınlık alan görüntüleme hizmeti verilmektedir.

2023 yılında Konfokal Mikroskobun arızalı olan soğutma sistemi ve lazer tarayıcı parçaları değiştirilerek periyodik bakımları tamamlanmıştır. Mevcut alt yapı sayesinde Ar-Ge çalışmalarında kurum içi araştırmacılar yanı sıra kurum dışı DEÜ, EÜ, İKÇÜ, İEÜ, Tarsus Üniversitesi ve ADÜ araştırma gruplarına hizmet vermiş ve vermeye devam etmektedir.



Histopatoloji

Histopatoloji birimi, mevcut altyapısı, uzman personeli ile başta İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP) kapsamında yürütülen çalışmalar olmak üzere, İBG ve dış kullanıcı araştırmacılarına 2023 yılında da hizmet vermeye devam etmiştir. Rutin çalışmalara ilave olarak bu yıl içinde tamamlanan kritik çalışmalar aşağıda belirtilmiştir.

İBG-Histopatoloji Birimi, Ar-Ge çalışmalarında kurum içi 11 farklı, kurum dışı ise DEÜ ve EÜ araştırma grubuna hizmet vermiş, vermeye devam etmektedir.

İBG bünyesinde bulunan Vivaryum ve Zebrabalığı birimlerinin rutin histopatolojik incelemeleri yapılarak Veteriner Hekim Patolog, Prof. Dr. Serap Birincioğlu tarafından rapor ile sunulmuştur.

Histopatoloji Biriminde verilen hizmetler aşağıda verilmiştir.

- FFPE doku hazırlama hizmeti: İnsan veya hayvan dokularına ait doku takip kasedine alınmış örnekler, doku takip cihazında doku takip prosedürü tamamlanarak parafine gömme işlemine hazır hale getirilir. Ardından doku gömme cihazında parafin içine gömülerek parafin blok haline getirme hizmetidir.

- Doku takip cihazı kullanımı hizmeti: Patolojik inceleme amacıyla alınan doku parçasının alınışından incelenmesine kadar geçen süre içinde bozulmasını önlemek ve canlı organizmadaki haline en yakın şekliyle kalmasını sağlamak amacıyla yapılan kimyasal koruma işlemi için verilen hizmettir.

- Doku gömme hizmeti: Doku takip prosedürü tamamlanmış materyallerin parafine gömülme hizmetidir.

- Mikrotom kullanımı hizmeti: Parafin bloklarından mikron kalınlığında kesitler hazırlanması için kullanım hizmetidir.

- Histokimyasal boyama hizmeti: İnsan veya hayvan dokularına ait doku örnekleri araştırmacının istediği histokimyasal kit ile gerekli ön hazırlık yapılarak boyanır. Ürün kalitesi kontrol edilerek araştırmacıya teslim edilir.

- Frozen kesit hazırlama hizmeti: İnsan veya hayvan dokularına ait örnekleri kriyostat cihazında medium içerisine gömülüp istenilen koşullarda dondurulur. Kriyostat mikrotomda istenilen kalınlıkta kesitler alınarak, kesitler adhesivli lam üzerine aktarılan hizmettir.

- Makroskopik inceleme hizmeti: İnsan veya hayvan dokularına ait doku özelliklerinin

çıplak göz ile ve el ile incelenmesi, gerekli ölçüm ve ağırlıklarının yapılması ve gözlemlerin rapor edilmesi süreci Makroskopik İnceleme Hizmetidir.

- Makroskopik örnekleme hizmeti: Makroskopik İncelenmesi yapılmış, insan veya hayvan dokuları, formalin ile fikse edilerek, istenilen alanlar veya dokunun tamamını doku takip kasetlerine yerleştirme süreci Makroskopik Örnekleme Hizmetidir.

- Mikroskopik İnceleme: Dokuların (dokunun ince yapıları), mikroorganizmaların, hücrelerin vb. gibi gözle görülmeyecek yapıların boyama işlemi yapılmadan ya da boyama yapılarak birkaç çeşit mercek yardımıyla büyütülerek görüntüsünün incelenmesini sağlayan hizmettir.

- Sitolojik-Histopatolojik İnceleme ve Rapor Verme: Veteriner Patolog Prof. Dr. Tarafından rapor verilen hizmettir.





Vivaryum

İBG-Vivaryum deneyimli personeli ve modern altyapısıyla, zebra balığı ve kemirgen modellerini biyotip alanındaki yurtiçi ve yurtdışı araştırmacılarına sunmaktadır. İBG bünyesindeki tüm vivaryum faaliyetleri ulusal ve uluslararası mevzuata uygun olarak yürütölmekte, bağımsız bir kuruluş olan Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (İBG-HADYEK) ve Hayvan Refahı Birimi tarafından denetlenmektedir.

Kemirgen Vivaryum

Vivaryum bünyesinde bulunan GLP uyumlu prelinik laboratuvarlarında biyobenzer molekül adayı ilacın Farmakodinamik ve Farmakokinetik çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda; 2018 yılında satın alınmış olan sıçan ve fare kafes sistemleri sayesinde (konvansiyonel ve bireysel havalandırmalı) sıçan ve fare çalışmaları etkin bir şekilde yürütülebilmiştir.

Yıl boyunca yaklaşık 2000 adet kemirgen sürüsü idame ettirilerek birçok TÜBİTAK, TÜSEB projelerine hizmet verilmiştir.

İBG bünyesinde yürütücülüğü yapılan TÜBİTAK 1004 Programları kapsamında in vivo çalışmalar Vivaryum Birimi'nde gerçekleştirilmiştir ve gerçekleştirilmeye devam etmektedir.

İBG bünyesinde yürütülen ve TÜBİTAK tarafından desteklenen olan SARS-CoV-2'ye aşı ve ilaç Ar-Ge projelerinin in vivo ayağı Vivaryum Biriminde yürütülmüştür.

Yıl içerisinde 2 kez fare ithalatı gerçekleştirilmiş olup mevcut fare envanterine yenileri eklenerek geniş yelpazede hizmet vermeye devam edilmiştir.

FELASA'nın (Federation of European Laboratory Animal Science Associations) belirlediği patojenler ve periyotlara uygun olarak 3 aylık sağlık taramaları gerçekleştirilmiş ve bu patojenlerden ari olduğu, üretim kolonilerinin SPF standartlarını koruduğu kanıtlanmıştır.

Hematoloji ve Biyokimyasal Analiz Cihazları GLP çalışmalarında aktif bir şekilde kullanılmakla beraber Ar-Ge projelerinde de araştırmacılara hizmet vermektedir.

Birim Ar-Ge personeli tarafından kullanılmaya devam etmiş olup 7 farklı araştırma grubuna hizmet vermeye devam etmiştir.

Yıl içerisinde cihaz envanterine in-vivo Görüntüleme Cihazı eklenmiştir. Cihazın kullanım amacı doğrultusunda birçok projeye yeni verilerle katkı sağlayacağı kuşkusuzdur.

İBG-Vivaryum Rodent Birimi, İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarları'na altyapı sağlamaktadır.

İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarları kapsamında TÜRKAK tarafından gerçekleştirilen yıllık denetim, 2023 yılında Test Birimi bazlı olarak yapılmış olup, başarıyla tamamlanmıştır

Deney Hayvanları Laboratuvarı kapsamında İl Tarım Müdürlüğü ve Veteriner Araştırma Enstitüsü tarafından yapılan yıllık denetimde ise laboratuvar şartları ve uygunluğunun devam ettiği görülmüştür.



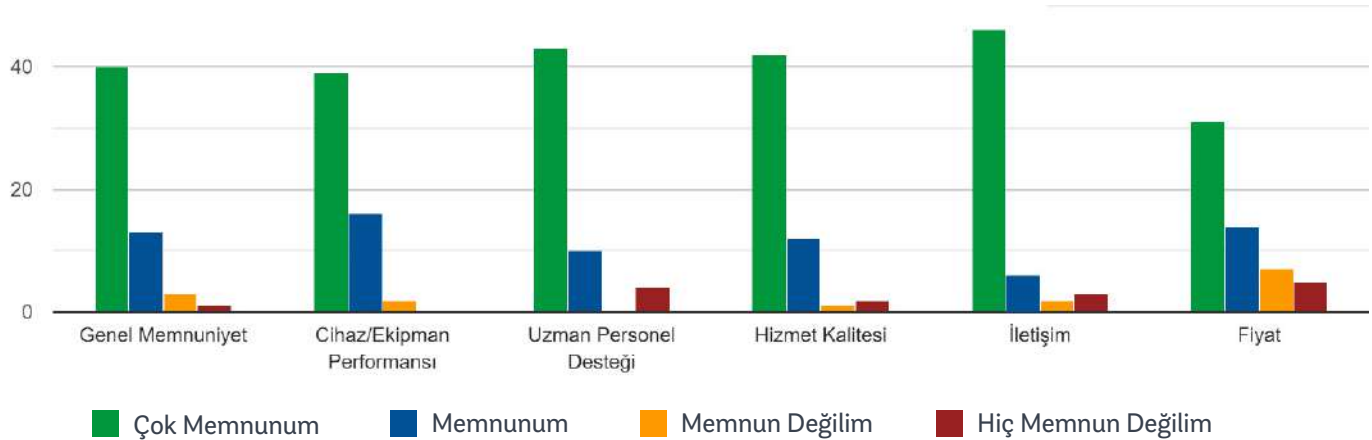
Zebrabalığı Vivaryumu

Zebra Balığı Vivaryumu 2023 yılında tam kapasitede çalışmış, balık üretimi, balık bakımı, genotipleme, fenotipleme ve sistem bakımı, zebra balığı vivaryum ekibi tarafından yürütülmüştür. Zebra Balığı modelinin kullanımını desteklemek ve yaygınlaştırmak için araştırmacılara floresan ve stereo mikroskop ile görüntüleme, mikroenjeksiyon, mikromanipülasyon yöntemlerinde eğitim ve destek verilmiştir. 2023 yılı içerisinde yürütücü kuruluşun İBG olduğu 11, diğer kurumların yürütücü kuruluş olduğu 9 proje olmak üzere toplam 10 projeye altyapı ve teknik destek sağlanmıştır. Bu projelerden biri Zebra Balığı birimi yöneticisi Dr. Gülçin Çakan Akdoğan'ın Ufuk Avrupa 2020 fonundan desteklenen projesi olmuş ve İBG'ye 335 bin euro fon sağlamıştır. 2023 yılında projeler kapsamında 36 araştırmacı birimi aktif olarak kullanmıştır. Verilen hizmetlerden 39.939TL hizmet bedeli tahsil edilmiştir. Yeni dönemde işbirliği projelerine verilen hizmet kalemlerinin artması sağlanmış ve 2 yeni proje 2024 yılında başlamak üzere fonlanmıştır.

2023 yılında hizmet alan kullanıcılara memnuniyet anketi uygulanmıştır. Ankete %18 oranında katılım sağlanmıştır. Anket katılımcılarının %67,8'i daha önce İBG hizmetlerinden yararlanmış kişilerden oluşmaktadır. Cihaz/Ekipman performansı, uzman personel desteği, hizmet kalitesi, iletişim, fiyat ve genel memnuniyet durumunun araştırıldığı anket sonuçları aşağıdaki grafikte yer almaktadır.



Genel Değerlendirme



Yönetim ve İç Kontrol Sistemi

Kalite Güvence Sistemleri, laboratuvarların yürüttükleri faaliyet alanlarına göre farklı uluslararası regülasyonlar ile düzenlenmektedir. Bu kapsamda İBG merkezinde birbirine benzer faaliyet yürüten birimler sınıflandırılmış ve kendi sınıfına uygun olan Kalite Güvence Faaliyetleri planlanmıştır.

OECD GLP regülasyonuna tabi olan İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvar Birimi

25.05.2018 tarihinde GLP regülasyonlarına uygun İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarlarının kurulum çalışmaları başlamış, yaklaşık 1 yıllık yoğun çalışma sonucunda 03.05.2019 tarihinde uluslararası OECD-GLP denetimi için TÜRKAK (Türk Akreditasyon Kurumu)'na başvuru yapılmıştır.

Laboratuvarlarımız 05-08.11.2019 tarihleri arasında, OECD üye ülkelerinden Kanada, İtalya ve Belçika'dan görevlendirilen denetçiler gözetiminde, gerçekleştirilen OECD-TURKAK denetimini başarı ile tamamlamıştır. Denetçiler denetim süreci ile ilgili olumlu görüşlerini bildiren raporu Şubat 2020 de OECD üye ülkelere sunmuşlar ve Türkiye OECD'nin MAD (Mutual Acceptance of Data) anlaşmasına dahil olmuştur. Böylece, İBG İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarlarının verdiği sonuçlar uluslararası geçerliliğe kavuşmuştur.

Alınan GLP sertifikası ile Türkiye'nin prelinik çalışmalarda yurt dışına bağımlılığı büyük oranda ortadan kaldırılmış olup, İBG İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarlarında yapılacak olan analizler uluslararası geçerliliği olan ve ilaç ruhsat dosyasında yer alabilecek niteliği sağlamıştır.

Gerek yerli ilaç üreticileri gerekse yabancı ilaç firmaları laboratuvarlarımızdan güvenilir ve uluslararası geçerli analiz hizmeti alabilecektir.

GMP regülasyonuna tabi olan Hücresel Tedaviler Platformu

İBG-NEVCELL Hücresel Tedaviler Platformu'nun misyonu mevcut iyi üretim uygulamaları (cGMP) klavuzları kapsamında, klinik uygulamalarda kullanılmak üzere, çeşitli hücresel tedavi ürünlerinin güvenli ve kaliteli şekilde üretilmesi, işlenmesi, paketlenmesini ve dağıtımını sağlamaktır. Bu misyon doğrultusunda tüm hastalara ve kamu/özel hastanelerine hücresel tedavi ürünü tedarikçisi olmayı amaçlayan İBG-NEVCELL, ilgili uluslararası kalite standartlarına sahip kalite yönetim sistemi, cihaz ve havalandırma altyapısı ve uzman personeli ile T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından, Resmi Gazetede 2010 yılında 27742 No ile yayınlanan "İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik" kapsamında değerlendirilmiş ve 13.04.2022 tarihinde faaliyet iznini almış bulunmaktadır. İBG-NEVCELL bünyesinde otolog ve allojenik kullanıma yönelik kemik iliği kaynaklı, adipoz doku kaynaklı, Göbek bağı/Wharton jeli kaynaklı ve synovial doku kaynaklı Mezenkimal Kök Hücre, Kondrosit, Kondro-Membran, Fibroblast ve Stromal Vasküler Fraksiyon ürünlerinin üretimi, depolanması ve kontrat bazlı satışının yapılması faaliyetlerine başlamıştır.

İBG-NEVCELL 'Eudralex Volume 4 Good Manufacturing Practice Guidelines', 'ISO 9001:2018 Kalite Yönetim Standartı' ve 'ICH

Q10 Modeli' göz önüne alınarak oluşturulan Kalite Yönetim Sistemi ile faaliyetlerine başlamıştır. Uluslararası standartlara uygun yüksek kalitede hücresel tedavi ürünleri ile sağlık alanında Türkiye'nin pek çok şehrindeki sağlık kuruluşlarına hizmet vermeye başlamıştır.

Biyobanka ve Biyomoleküler Kaynaklar Birimi: Klinik Araştırmalar Kapsamında

Biyobankalanan Örnek ve Veriler: Farklı merkezler ve proje işbirlikleri ile COVID-19 kan ve türevleri ile nazofaringeal sürüntü örneklemeleri, Kronik Lenfositif Lösemi (KLL) hastaları kan, türevleri ve PBMC örneklemeleri ile ilişkili tüm klinik verileri ISO Biyobanka, BBMRI-QM, OECD, ISBER, TSE CEN/TS standartlarına uygun olarak biyobanka mevcut koleksiyonunu oluşturmaktadır. SOP'ler, MTA/DTA, bilgilendirilmiş onam formları eşliğinde İBG-Biyobanka'da kişisel veri güvenliği kurallarına uygun olarak kalite kontrol analizleri ve örneklerin paylaşımı gerçekleştirilmektedir. Tüm bu süreçler Biyobanka Bilgi Yönetim Sistemi (BIMS) ile kayıt altına alınmakta ve takip edilmektedir.

Nazofaringeal sürüntü örneklemeleri oluşturulmaya ISO Biyobanka, BBMRI-QM, OECD, ISBER, TSE CEN/TS standartlarına uygun olarak devam edilmektedir. Bu kapsamda TÜRKAK ile işbirliği içerisinde ISO-Biyobanka standartlarının Türkiye ile uyumlandırılması çalışmalarına katkı sağlanmış olup, bu çalışmalar sona erdiğinde İBG-Biyobanka'nın ülkemizde akredite olacak ilk Biyobanka olması hedeflenmektedir.

Nadir Hastalık Örneklerinin ve İlişkili Verilerinin Biyobankalanması Çalışmaları:

RareBoost projesi kapsamında nadir hastalık

örnek koleksiyonları (tam kan, DNA, RNA, fibroblast ve kas primer hücre kültürü modelleri) oluşturulmaya başlanmıştır. Farklı kurumlar ile nadir hastalık örneklerinin biyobankalanmasına yönelik işbirlikleri kurulmuş, DEÜ ile ortak "Nörodejeneratif Hastalıklara Agnostik Yaklaşım: GBA1 Varyantlarına Sahip Hastalarda Yığın ve Tek Hücreli Multi-omikler Yoluyla Yeni İlaç ve Biyobelirteç Adaylarının Keşfi" başlıklı TÜBİTAK 1001 projesi kabul edilmiştir. Bu projeler kapsamında ISO Biyobanka, BBMRI-QM, OECD, ISBER, TSE CEN/TS standartlarına uygun olarak örneklem oluşturulmaktadır.

Doku Örneklerinin Biyobankalanmasında Ar-Ge ve Kalite Kontrol Çalışmaları:

Doku örneklerinin biyobankalanmasına yönelik sürecin doku spesifik standardizasyonu ve oluşturulması çalışmaları doğrultusunda planlanan "222S754 Biyobankalamada Doku Örneklerinin Kalitesini Etkileyen Preanalitik Faktörlerin Analizi" başlıklı TÜBİTAK 1002-A projesi devam etmektedir. Bu proje sonrasında standart çalışma protokolleri ile dokuya özgü ideal preanalitik süreçlerin, idealden sapmaların, bu sapmaların nasıl yönetilebileceğinin ve biyobankalama koşullarının tanımlandığı biyobanka kılavuzu oluşturulması süreci devam etmektedir.

Uluslararası Endüstriyel İşbirlikleri ve Hizmetler:

Gent Üniversitesi Hastanesi-Aşı Merkezi/CEVAC sertifikasyonu doğrultusunda 2022 yılında başlayan Faz 2 klinik çalışma örnekleri prosesi, PBMC izolasyonu, saklanması ve ilişkili verileri ile birlikte transferine devam edilmektedir.

Tıbbi araştırmalarla ve/veya endüstriyel üretim ile ilgili hücre hattı biyolojik örneklerini yüksek

kalitede ve ilgili verileri güvenlik ve mahremiyet koruması sağlayan yasal ve etik kurallar ile ulusal dzenlemelere uygun olarak saklanması hizmeti gerçekleştirilmektedir.

ISO 20387 Biyobanka TÜRKAk akreditasyonu başvuru süreci: TÜRKAk ile işbirliği içerisinde ISO-Biyobanka standartlarının Türkiye ile uyumlandırılması çalışmalarına katkı sağlanmış olup, 2024 yılı hedefi olarak planlanan akreditasyon başvurusu için dökümantasyon çalışmaları devam etmektedir.

Biyobanka eğitim süreci: Nadir hastalık örneklerinin biyobankalanması ve yeni nadir hastalık deney modellerinin geliştirilmesine yönelik tez çalışmasını gerçekleştirmek üzere RareBoost proje bursiyeri olarak bir yüksek lisans öğrencisinin eğitim sürecine başlanmıştır. Tıp fakóltesi öğrenci topluluğu ile birlikte, tüm Türkiye’de yer alan tıp fakóltesi öğrencilerine uygulanan biyobanka farkındalık anketi ve ardından gerçekleştirilen online eğitim sonrası analiz sonuçları yayınlanmıştır (doi: 10.1089/bio.2022.0210).



Amaç ve Hedefler

ARAŞTIRMA
RESEARCH
(Z042-Z045)
LABORATORİ
ORATUVARLA

Araştırma Altyapısının Amaç ve Hedefleri

21.09.2022 tarih ve 42 sayılı YK toplantısının 8 No'lu kararı ile "2023-2027 İBG Stratejisi ve Eylem Planı" hayata geçirilmiştir. 2023-2027 İBG Stratejisi ve Eylem Planı çerçevesinde İBG'nin misyonu "Yaşam bilimleri alanında bilim, teknoloji ve sanayi odaklı ileri araştırmalar yaparak bilgi, ürün ve hizmet geliştirmek" olarak belirlenmiş, vizyonu ise "Yaşam bilimleri ve sağlık teknolojileri alanında önde gelen uluslararası araştırma merkezlerinden biri olmak" olarak tanımlanmıştır. Söz konusu vizyon ve misyon çerçevesinde stratejik dört ana amaç ve alt amaçlar belirlenmiş, her bir alt amaç için eylem planları ve bunlara bağlı performans göstergeleri oluşturulmuştur. Buna göre;

STRATEJİK AMAÇ

1

Kurumsal sürdürülebilirlik

ALT AMAÇ

- Fiziki altyapının geliştirilmesi
- İnsan kaynağı yetkinliklerinin ve memnuniyetinin geliştirilmesi
- Finansal kaynakların artırılması ve yönlendirilmesi
- Kurumsal sürdürülebilirlik ve kalite yaklaşımının gözetilmesi

2

Yaşam bilimleri ve sağlık teknolojisi alanında Türkiye'nin öncü teknoloji geliştiricisi olma

- Yaşam bilimleri ve sağlık teknolojisi alanında ürüne yönelik işbirliklerinin geliştirilmesi
- Yaşam bilimleri ve sağlık teknolojisi alanında yüksek katma değerli ürün ve hizmetler geliştirilmesi
- Yaşam bilimleri ve sağlık teknolojisi alanındaki karar verici veya politika geliştirici kurullarda temsiliyet
- Yaşam bilimleri ve sağlık teknolojisi alanında Uluslararası Mükemmeliyet Merkezi olunması

3

TicarileŖtirmede yetkinlik
geliŖtirme

- Kurum içi iŖ geliŖtirme süreçlerinin fikirden-ürüne bütünsel bir yaklaŖım ile sağlanması
- Sektörün ihtiyaına yönelik ileri Ar-Ge alıŖmalarının geliŖtirilmesi
- Elde edilen Ar-Ge ıktılarının sektöre aktarılması
- İBG'de gerekleŖtirilen araŖtırma çıktılarının giriŖime dnŖmesi

4

AraŖtırma alıŖmalarında
toplumsal fayda
yaklaŖımının gözetilmesi
(UN SDG ile etkileŖim)

- Küresel salgın ve hastalıklara yönelik stratejik araŖtırma alıŖmalarının yürütülmesi (SDG-3 Sağlıklı ve kaliteli yaŖam)
- YaŖam bilimleri ve sağlık teknolojileri alanında İBG harici yeni giriŖimlerin desteklenmesi (SDG-9 Sanayi, yenilikçilik ve altyapı)
- Genç araŖtırmacıların desteklenmesi (SDG-4 Nitelikli eğitim)
- Toplumun her kesimi için eriŖilebilir bilim yaklaŖımının benimsenmesi (SDG-4 Nitelikli eğitim)

amaç ve alt amaçları çerçevesinde toplam 60 eylem ve bu eylemlere bağlı 71 performans göstergesi tanımlanmıŖ ve İBG bünyesindeki sorumlu birimler belirlenmiŖtir.

2023-2027 İBG Stratejisi ve Eylem Planı ile hedeflenen İBG'nin alıŖma alanında sadece ulusal değil, global ölçekte bir mükemmeliyet merkezine dnŖerek gerek ülkemizde gerekse de globalde alıŖma alanındaki konulara yön veren bir kurum haline gelmesine aracılık etmektedir.

Temel Politikalar ve Öncelikler

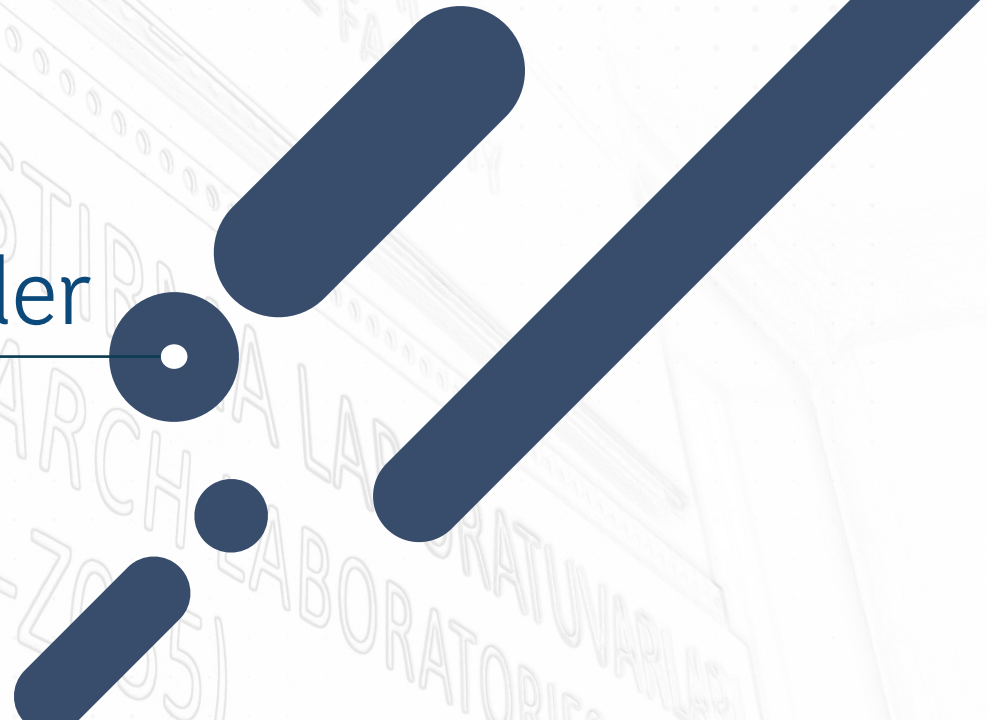
İBG'nin Ar-Ge temelli örgütlenme stratejisi, 1'den 9'a aşamalı olarak ilerleyen Teknoloji Hazırlık Seviyelerinden (THS) oluşan bir yol haritasına göre şekillenmiştir. İBG'nin ana felsefesi "temel bilimden güçlü teknolojiye" ekseninde ilerlemeyi öngördüğünden, THS 1-6 arasında yer alan seviyelerde farklı araştırma ekipleri oluşturulmuştur. Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programı THS 1-3 arasını, Teknolojik Araştırmalar Programı THS 3-5 arasını, Endüstriyel Ar-Ge Programı THS 5-7 arasını öncelikli kapsama alanı olarak tanımlamaktadır. Böylece, öncelikli olarak teknolojik ufku olan temel araştırmalar öne çıkmakta, bu araştırmaların çıktılarının rafta kalmaması, uygulamaya dönüşmesi için de teknolojik araştırmalar devreye girmektedir. Teknolojik araştırmaların çıktılarının ise doğrudan sanayiye transfer edilmesi ve özel sektör ortaklı proje çalışmalarının sayıları performans hedeflerine ulaşmak için yıllar içinde arttırılacaktır.



İBG'de araştırma yapılanması: Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programı, Teknolojik Araştırmalar Programı ve Endüstriyel Ar-Ge Programında yer alan 32 araştırma grubu/Ar-Ge platformu araştırmacılarının performansına esas olan yapılanma.



Faaliyetlere İlişkin Bilgi ve Değerlendirmeler



Mali Bilgiler

Bütçe Uygulama Sonuçları

Usul İncelemeleri

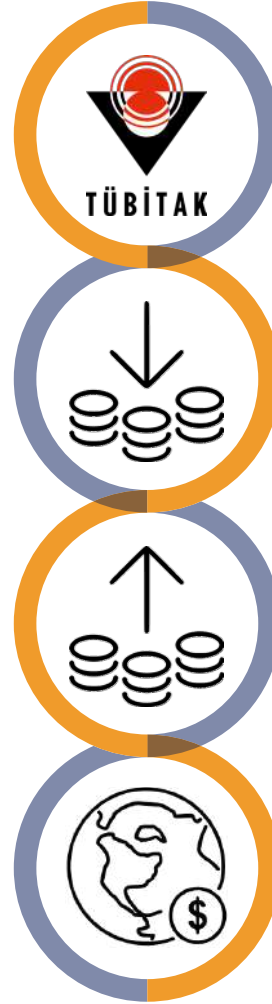
İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, 01.01.2022 tarihinden itibaren e-defter mükellefidir.

İlgili deftere yapılan kayıt düzeninin Araştırma Altyapıları Bütçe ve Muhasebe Yönetmeliğine uygun olduğu,

Tasdike tabi defterlerden olan Envanter Defteri, İzmir 32. Noterliği tarafından 29.12.2022 tarih ve 24572 yevmiye numarası ile tasdiki yapıldığı görülmüştür.

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi tarafından yıl içinde verilmesi Gereken Geçici Vergi, Katma Değer Vergisi ve Muhtasar Beyannamelerin süresinde verildiği,

Muhtasar Beyannamelerde 6550 sayılı Kanun'un diğer muafiyet, indirim ve istisnaların uygulanması başlıklı 38 - (1) maddesinde belirtilen hükümler kapsamında ilgili Gelir idaresi Başkanlığı'nın, Muhtasar e-beyanname programının ekler bölümüne 6550 sayılı yasa ile sağlanan ilgili istisna kısmınının eklenmesi ile oluşturulan aylık Muhtasar Beyannameler bu doğrultuda düzenlenmiştir. Bu işlemler sonucunda toplamda 6.968.376,74 TL istisna sağlanmıştır.



60.800.031,50 TL
Tübitak Proje Bütçesi

251.644.425,73 TL
Gelir

192.146.836,54 TL
Gider

14.868.530,88 TL
Uluslararası Fon Desteği

Temel Mali Tablolara İlişkin Açıklamalar

Bilanço Kalemleri

Hazır Değerler içerisinde yer alan Kasa hesabı bakiyesinin yapılan fiili sayım sonucu 1.489,17 TL olduğu, ve bu tutarın 31.12.2023 tarihli Kasa Sayım Tutanağı ile de kayıt altına alındığı,

Ayrıca Türk Lirası Bankalar hesabı bakiyesinin 70.548.947,22 TL olduğu, yıl sonu itibari ile banka mutabakatlarının yapıldığı, Döviz hesabının kalanının 42.463.512,23 TL olduğu, dövizli hesapların dönem sonu kur değerlemelerinin mevzuata uygun olarak 31.12.2023 tarihli merkez bankası döviz alış kuru ile değerlendirildiği kaydedilmiştir.

Ticari alacaklar hesabının bakiyesi 3.264.948,14 TL olup Diğer çeşitli Alacaklar hesabının 31.12.2023 bakiyesi mevcut değildir.

31.12.2023 itibariyle stoklar 0,00 TL'dir. 12.150 TL verilen sipariş avansları ise, Tübitak Marmara Araştırma tarafından verilen avanstan ibarettir.

İş Avans ve Kredileri hesabının kalanının 33.485,87 TL olduğu tespit edilmiştir.

Gelecek Aylara Ait Giderler ve Gelir Tahakkukları hesabının kalanında 241.053,63 TL bulunmaktadır, Bu tutar sigorta, internet ve yazılım hizmet, kiralama, bakım onarım giderlerinden oluşmaktadır. Gelir tahakkukları ise banka vadeli mevduat kıst dönem faiz tahakkukundan ibarettir.

Diğer Dönen Varlıklar toplamı 27.371.444,70 TL'dir. Bu tutar devreden KDV'den oluşmaktadır.

Maddi Duran Varlıklar içerisinde yer alan kalemlerden Dokuz Eylül Üniversitesi'nden Kuruluş Protokolü kapsamında devredilmiş sayılanlardan İBG'nin hali hazırda kullandığı arsa ve binalar tahsis yolu ile İBG'ye devredilerek kullanımına sunulmuştur. Üniversiteden devredilen taşınır bakımdan ise hali hazırda kayıtlara alınma işleminin devam ettiği, bunun sebebinin ise devreden kurumun KAYSİS (Elektronik Kamu Bilgi Yönetim Sistemi) sisteminde yer almakla birlikte devralan merkezin henüz böyle bir sistem içerisinde yer almamasından kaynaklı olup merkezin KAYSİS sistemine dahil olmasına ilişkin girişimler ve yazışmalar devam etmektedir. Bu nedenle Üniversiteden devralınan taşınır mallara ilişkin merkez kayıtlarında her hangi bir giriş henüz yapılamamıştır.

Merkezin yasal kayıtları üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda 31.12.2023 tarihi itibari ile Amortisman Tabi İktisadi Kıymet toplamı 46.551.288,88 TL buna ilişkin 2023 yılı sonu birikmiş Amortisman tutarı ise 24.464.422,94 TL'dir.

Maddi Olmayan Duran Varlıklar hesabı ise lisans haklarından oluşmuş ve 31.12.2023 tarihli bilançoda 1.088.158,15 TL olarak yer almış ve 1.048.518,93 TL'si itfa payı ayrılmıştır.

Gelecek Yıllara Ait Giderler ve Gelir Tahakkukları 0,00 TL'dir.

Diğer Mali Borçlar hesabı 4.448.574,17 TL. TÜBİTAK Hesapları Faiz Gelirlerinin tahakkukundan kaynaklanmaktadır.

Proje sonunda TÜBİTAK projelerinden elde edilen faiz geliri TÜBİTAK'a aktarılmaktadır. 31.12.2023 tarihi itibari ile aktarılabacak tutar 642-Faiz gelirleri hesabından alınarak Diğer Mali Borçlar hesabına intikal ettirilmiştir.

Faaliyet Borçları 31.12.2023 tarihli itibariyle 17.893.517,33 TL'dir.

Alınan Depozito ve Teminatlar hesabının bakiyesi 79.517,69 TL'dir. İhale teminatlarından oluşmaktadır.

Diğer Borçlar kaleminde 31.12.2023 dönem sonu itibariyle tahakkuk etmiş 330.233,87 TL'nin bursiyer burs ödemeleri ve Proje Teşvik İkramiyeleri ödeme tutarı olduğu ve ödemelerinin 2024 yılına kaldığı tespit edilmiştir.

Diğer çeşitli borçların 8.018.542,43 TL'si Chiron projesindeki emanet hesaptan kaynaklanmaktadır. Söz konusu tutar proje süresince gerçekleşme oranlarına göre İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi tarafından konsorsiyum ortaklarına aktarılacaktır.

Alınan Avanslar hesabının bakiyesi cari yılda yoktur.

Ödenecek Diğer Yükümlülükler vergi, sosyal güvenlik primleri, işsizlik sigortası ve BES kesintilerinden oluşmaktadır.

Çalışmalarımız sırasında Merkezin çalışanlarına ödediği ücretlerin önemli bir kısmının Gelir Vergisi istisnasına tabi olduğu dolayısıyla (Ar-Ge çalışanları ve Ar-Ge çalışan sayısının %10 destek personeli) İstisna tutarının toplamının

6.968.376,74 TL olduğu ve bu tutarın Gelirlerde Diğer Gelirler kısmında gösterildiği tespit edilmiştir.

Borç ve Gider Karşılıkları kaleminde 2023 Yılında elde edilen Kurum dışı faiz gelirlerinden ve kambiyo karlarından dolayı 3.881.318,88 TL Kurum Vergi karşılığı ayrıldığı ve 2023 yılında tahakkuk eden Kurum Geçici Vergi tutarı 1.835.372,29 TL olduğu bu tutarın da Banka Faiz Geliri Stopaj kesintisi ödenen geçici vergi olduğu tespit edilmiştir.

Gelecek Aylara Ait Gelirler ve Gider Tahakkukları kaleminde dönemsellik ilkesi gereği gideri Aralık 2023 ayına ait olan fakat 2024'te faturalandırılan 683.487,32 TL'nin elektrik, jeotermal giderleri olduğu görülmüştür.

ÖZKAYNAK Hesapları

Özkaynak hesapları karşılaştırmalı olarak aşağıda verilmiştir.

	Önceki Dönem	Mali Dönem
ÖZKAYNAKLAR	55.262.802,62	127.335.324,85
GEÇMİŞ YILLAR KARLARI	132.507.022,15	132.507.022,15
GEÇMİŞ YILLAR ZARARLARI (-)	48.570.348,09	77.181.516,59
DÖNEM NET KARI (ZARARI)	28.673.871,44	72.009.819,29
Dönem Net Karı	0,00	72.009.819,29
Dönem Net Zararı (-)	28.673.871,44	

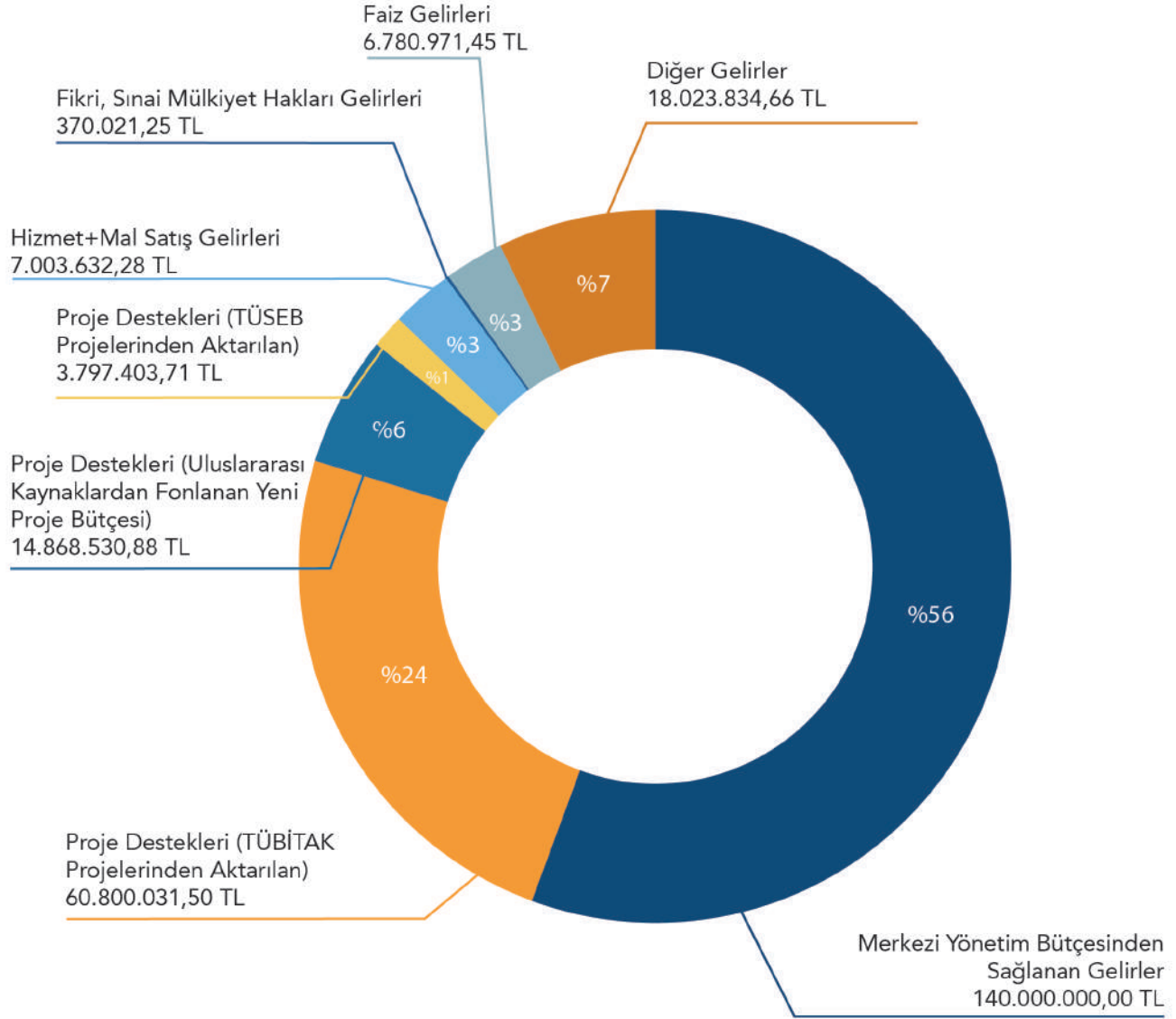
Faaliyet Hesapları

01.01.2023 döneminde araştırma altyapısının gelir ve gider hesaplarının incelenmesi sonucunda altyapının 251.644.425,73 TL gelir elde ettiği ve makine teçhizat alımları dahil 192.146.836,54 TL giderinin olduğu anlaşılmıştır.

Gelir Hesapları

Gelir hesapları aşağıda verilmiştir.

2023 Yılı Gelir Dağılımı

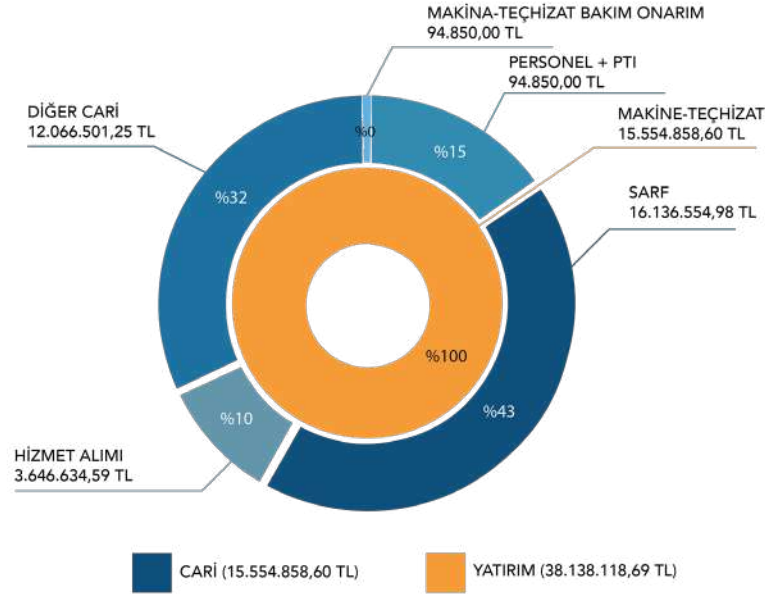


Gider Hesapları

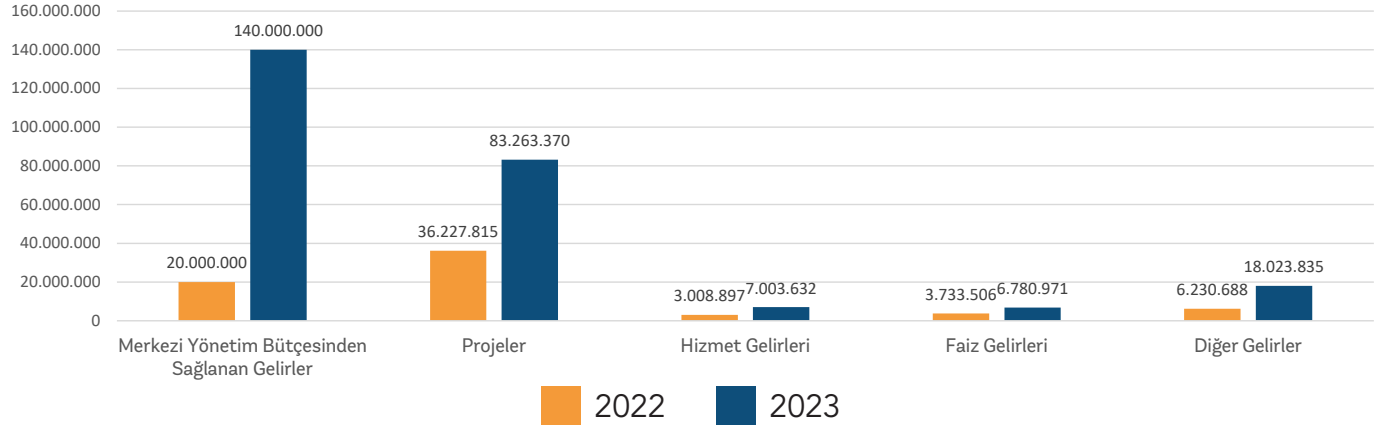
Gider hesapları aşağıda verilmiştir.



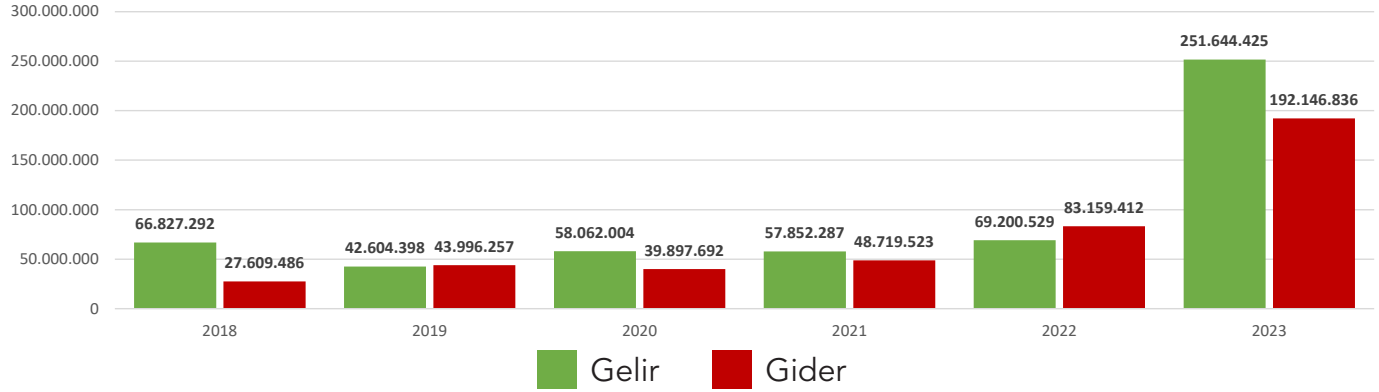
Araştırma Altyapısının Proje Harcamalarına Dair Giderler Diyagramı



2022-2023 Yılları Karşılaştırmalı Gelir Dağılımı



2018-2023 Yılları Karşılaştırmalı Toplam Gelir-Gider Dağılımı



Araştırma Altyapısı Komisyonu Tarafından Belirlenen Ücret Limitlerine Uygunluğun Değerlendirilmesi

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi'nde Araştırma Altyapıları Komisyonu 29.08.2023 tarih ve 2023. STB/K7 No'lu Araştırma Altyapıları Komisyonu Kararı ve Ekleri kararı gereğince İzmir Biyotıp Ve Genom Merkezi Ek:5'te "Araştırma Altyapıları Personelinin Mali Haklarına İlişkin 2023 yılı Alt ve Üst Limitleri" tablosunda belirtilen ücret sınırları içerisinde personel ödemelerinin yapıldığı;

Yine Satın Almalar bakımından "2023 Yılı Eşik Değer Tablosu"na uyulduğu,

Ayrıca "Yönetim Kurulu Üyelerine 2023 Yılında Yapılacak Ödemeler" tablosu kapsamında Yönetim Kurulu üyelerine 2023'de toplam 180.000,00 TL huzur hakkı ödendiği, ödemelerin net tutarlarının limitler dahilinde olduğu tespit edilmiştir. Söz konusu tutarın 15.000,00 TL'si 2022 yılı huzur hakkı tutarı olup ödemesi 2023 yılında yapılmıştır.

Mali Denetim Sonuçları

Bilgi ve belgeler doğrultusunda; İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi 2023 yılı hesapları, 6550 sayılı Kanun ve ilgili Yönetmelikler, Genel Kabul Görmüş Muhasebe Standartları, Kuruluş Protokolü ve Araştırma Altyapıları Kurulu Kararları çerçevesinde incelenmiş olup, bu raporda ele alınan mali hesap ve işlemlerin söz konusu mevzuat ile uyumlu olduğu kanaatine varılmıştır.

Diğer Hususlar

6550 Sayılı Kanun'dan Doğan İstisna

-6550 sayılı Araştırma Altyapılarının Desteklenmesine Dair Kanun geçici 1'inci maddesindeki düzenleme kapsamında

İndirim ve İstisnalar

GEÇİCİ MADDE 1 (1) 31/12/2023 tarihine kadar uygulanmak üzere;

a) Araştırma altyapılarının bu Kanunun uygulanması kapsamında Ar-Ge ve yenilik faaliyetlerinden elde ettikleri kazançları kurumlar vergisinden müstesnadır.

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi bu düzenlemeyi dikkate almıştır.

31.12.2023 tarihi itibari ile İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi kurumlar vergisi hesaplaması aşağıda verildiği gibidir.

2018-2023 Yılları Karşılaştırmalı Toplam Gelir-Gider Dağılımı

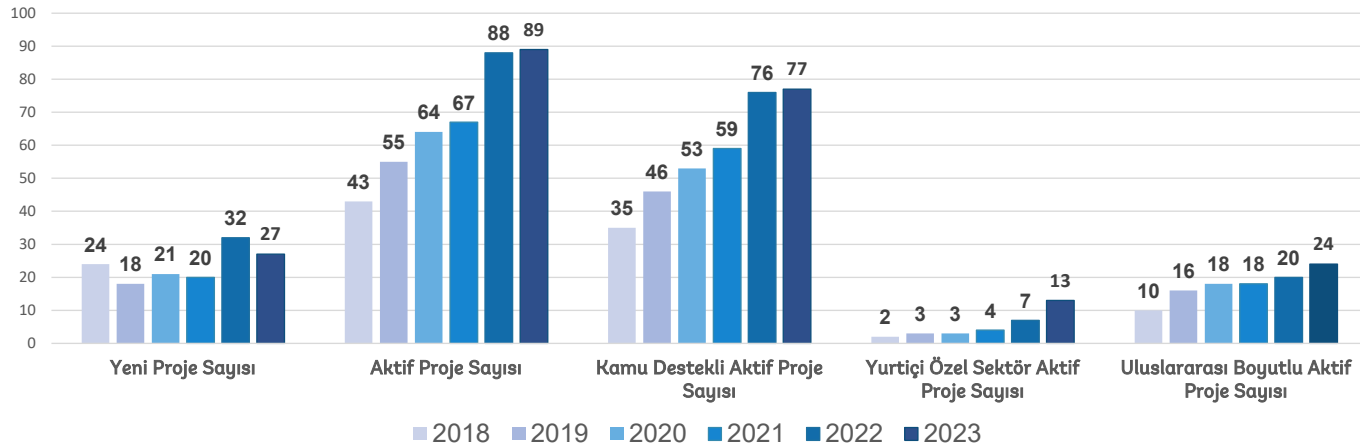
Dönem Karı	75.891.138,17
Zarar olsa dahi indirilecek istisna ve indirimler (372-KVK Geçici 14/1-b)	-2.429.244,50
Kazancın bulunması halinde indirilecek istisna ve indirimler (6550 S.Kanun Geçici Madde 1-a)	-57.994.306,17
Vergiye tabi kazanç	15.467.587,50
K.K. Edilmeyen Giderler	57.688,01
Safi Kurum V. Matrahı	15.525.275,51
Hesaplanan K. Vergi	3.881.318,88
Önceki Dönemlerde Hesaplanan GV.	-1.656.819,05
Mahsup Edilecek Tevkifat Tutarı (Faiz Stopaj)	-178.553,24
Toplam	-1.835.372,29
Ödenecek K. Vergi	404.648,16

Performans Bilgileri

İBG’de yürütülen bilimsel çalışmalar özellikle nadir hastalıklar ve kanser alanlarına odaklanmış olup; genomik, epigenomik, biyoinformatik, hesaplamalı yapısal biyoloji, immünoloji, sinirbilim, biyomühendislik gibi farklı alanlarda yetkin araştırmacılar ile nöroloji, metabolizma, gastroenteroloji, onkoloji, hematoloji gibi alanlarda uzmanlaşmış klinisyenlerin birlikte çalıştığı özgün ve güçlü bir araştırma altyapısı bulunmaktadır. Bu multidisipliner yapı, kompleks bilimsel soruların yanıtlanabildiği, bilgi, teknoloji ve ürüne giden yolda sinerji oluşturmaktadır.

Bahsi geçen bu multidisipliner yapı sayesinde İBG yürütücülüğündeki 2023 yılı içerisinde aktif olarak toplam 89 dış destekli proje yürütülmüş veya yürütülmeye devam etmektedir. Hali hazırda bu projelerin İBG’ye aktarılacak toplam bütçesi yaklaşık 290 milyon TL’dir. Bunlardan 27’si 2023 yılında kabul edilen proje olup bu projelerin İBG’ye aktarılacak toplam bütçesi yaklaşık 89 milyon TL’dir. Bu projelerin dışında fon başvurusu kabul edilmiş ve sözleşme aşamasına gelmiş 4 proje daha bulunmaktadır.

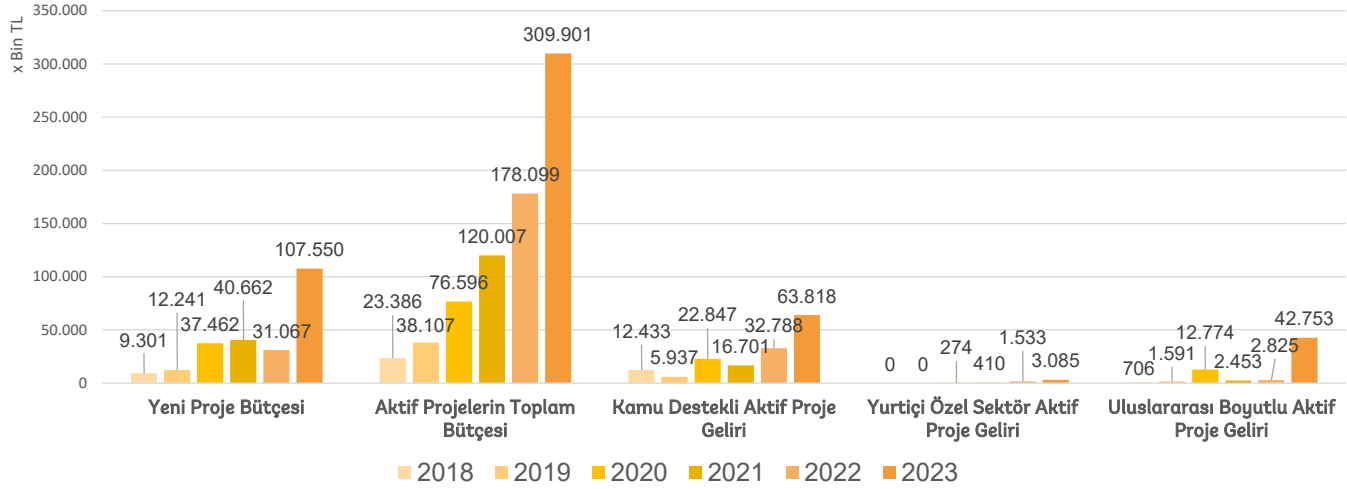
Projelerin Sayılara Göre Dağılımı



Aktif projelerin 24’ü uluslararası işbirliği içermekte olup bu projelerin 11’i uluslararası fonlarla desteklenmiştir. Uluslararası fonlarla desteklenen projelerden 3 tanesi EMBO kurulum desteği (EMBO Installation Grant) hibesi ve bir tanesi EMBO kurs ve çalıştay desteği (EMBO Practical Course) kurslar/atölyeler olup, 2 tanesi Horizon Europe MSCA Değişim Programı

(MSCA Staff Exchange) RISE, 1’i Horizon 2020 ERA-Chairs, 1’i Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) UK, 1’i Horizon Europe Sağlık Kümesi (HE Health Cluster) ve 2 tane de Horizon Europe MSCA Cofund gibi prestijli kurumlar tarafından desteklenmektedir. Diğer 13 proje COST ve İkili/Çoklu İşbirliği Projelerinden oluşmaktadır.

Projelerin Bütçelerine Göre Dağılımı



İBG'nin araştırma ve yenilikçilik kapasitesinin artmasına önemli katkı sağlayan projelerden bazılarına aşağıda yer verilmiştir. İBG, Türkiye ve Avrupa'da kritik öneme sahip nadir hastalıklar konusunda önde gelen bir mükemmeliyet merkezi olmak ve bu alanda yeni tanı ve tedavi yaklaşımları geliştirecek uluslararası bir birim oluşturmak amacıyla, 2020 yılı içerisinde Horizon 2020 WIDENING-Katılımın Genişletilmesi ve Mükemmeliyetin Yayılımı programı altında yer alan ERA-Chairs çağrısına hazırladığı "Rareboost" başlıklı proje ile 2,5 Milyon Euro fon desteği sağlamıştır. Ülkemizde ilk kez İBG tarafından kazanılan bu fon kapsamında, genetik kaynaklı nadir hastalıklar konusunda uluslararası alanda tanınan bir bilim insanını ve ekibini İBG'ye kazandırmak ve yeni kurulacak birimin nadir hastalıklar konusunda önde gelen temel ve translasyonel araştırma merkezi haline gelmesi için gereken tüm bütçe AB tarafından sağlanmıştır. Proje kapsamında 2020-2023 arasında birçok tanınmış bilim

insanının başvurusu, uluslararası seçim komitesi tarafından değerlendirilmiş ve değerlendirme kapsamında 2023 yılında Prof. Dr. Uğur ÖZBEK proje kapsamında İBG'de göreve başlamıştır. Bu başarı İBG'de oluşturulan altyapının uluslararası platformlarda da rekabet gücünün yüksek olduğunu göstermektedir.

Prof. Dr. Uğur ÖZBEK'in İBG'ye katılımını takiben genom çalışmaları ve nadir hastalıklar alanında yakalanan bu ivme ile 2023 yılında Avrupa Birliği tarafından desteklenen Dijital Avrupa Programı, DIGITAL-2023-CLOUD-AI-04-GENOME çağrısına "Beyond 1 Million Genomes (B1MG)" projesinin devamı niteliği taşıyan ve 51 kurumun yer aldığı "Genome of Europe" konsorsiyumu ile başvuru yapılmıştır. Yine bu çerçevede Dijital Avrupa Programı altında desteklenen Avrupa Dijital İnovasyon Merkezleri çağrısına üniversite-sanayi-kamu-sivil toplum kuruluşlarından oluşan 17 farklı kurumun yer aldığı "IBG Genome Innovation Hub" konsorsiyumu ile proje

hazırlıklarına başlanmıştır. 2023 yılı içerisinde ilk aşama olan ulusal başvuru süreçlerini başarıyla tamamlayan projemizin 2. aşama ana başvurusu 2024 yılında Avrupa komisyonuna iletilecektir. Bununla birlikte, İBG nadir hastalıklar alanındaki çalışmalarını desteklemek ve Avrupa çapında networkünü genişletmek adına 2023 yılında Nadir Hastalıklarda Avrupa Ortaklığı kapsamında 171 partnerden oluşan ve toplam proje bütçesi 67 Milyon Euro olan ERDERA konsorsiyumunda ortak olarak yer almıştır. Proje başvuru aşaması 2023 Ekim ayında tamamlanmış ve 2024 yılı sonunda projenin hayata geçmesi beklenmektedir.

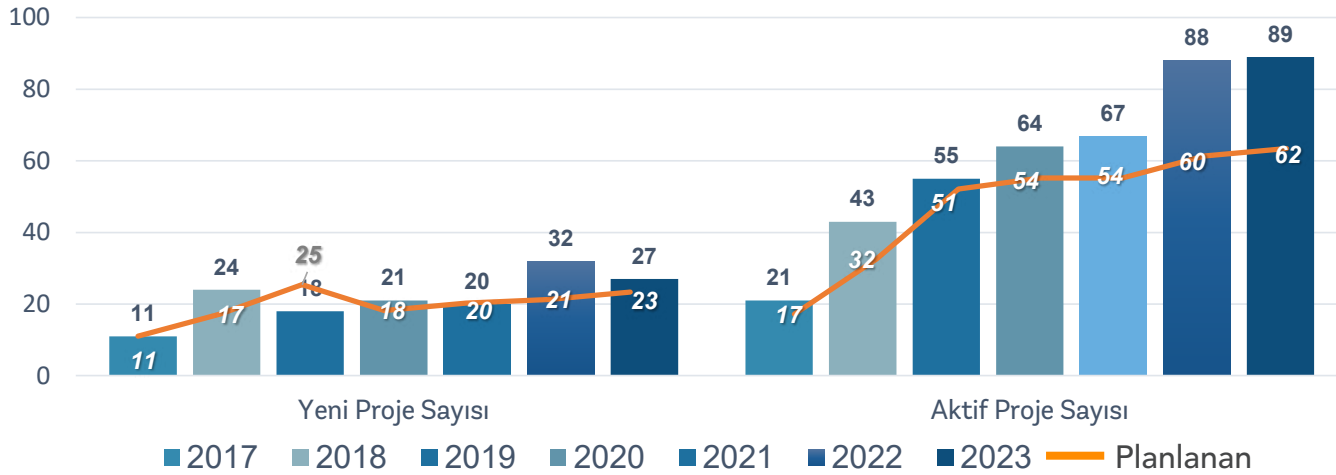
Bunlara ek olarak özel sektör ile kontratlı Ar-Ge kapsamında VSY Biyoteknoloji ile 1.7 Milyon TL tutarında bir anlaşma gerçekleştirilmiş olup, proje kapsamında "Oftalmoloji alanında kullanılacak yeni biyofarmasötik ürün geliştirilmesi" beklenmektedir. Çalışmanın 2. aşaması için 2023 yılında yaklaşık 3.5 Milyon TL'lik yeni bir anlaşma gerçekleştirilmiş ve çalışma başarıyla

ilerlemektedir.

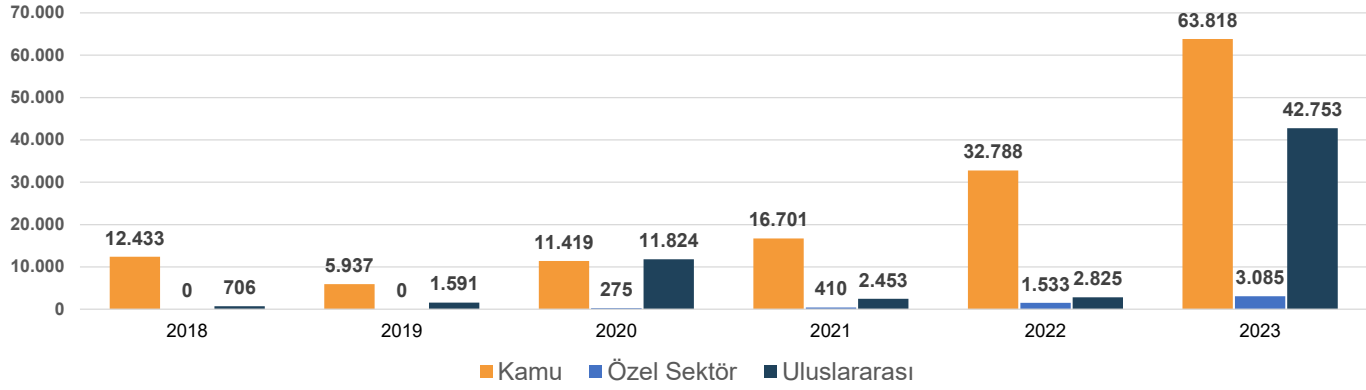
Nadir hastalıklar alanındaki çalışmaları tamamlayıcı nitelikte olan bir diğer proje de Tıbbi Araştırma Konseyi, UK (Medical Research Council - MRC) tarafından fonlanan ve University College London tarafından yürütülen "MRC Strategic Award for an International Centre for Genomic Medicine in Neuromuscular Diseases" isimli projedir. İBG, bu projede alt yüklenici olarak yer almakta olup pek çok ülkede eş zamanlı yürüyen projenin Türkiye liderliğini üstlenmiştir. Bu proje verileri dış kurumlarda yürütülen projeler kapsamında ele alınmıştır.

İBG yeni biyoteknolojik ürünler geliştirmek amacıyla başvurduğu TÜBİTAK Mükemmeliyet Merkezi Destekleme Programı (1004 Programı), "Yüksek Teknoloji Platformları çağrısı" kapsamında "Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler" geliştirmeyi hedefleyen projesi ile desteklenmeye hak kazanmıştır ve proje 15.10.2021 tarihi itibarıyla başlamıştır. Moleküler ve hücreli kökenli biyoteknolojik ilaç geliştirme

Projelerin Sayılara Göre Dağılımı



Kamu, Uluslararası ve Özel Sektör Bütçeleri



teknolojilerinde uzmanlaşan bir mükemmellik ağı kurmak, bu ağ sayesinde 4 yeni ilaç ve 1 adet tanı kiti geliştirmek hedefine ulaşmak üzere kurgulanan bu proje kapsamında başlatılan kamu araştırma merkezleri/özel sektör/üniversite işbirliğinin İBG'nin gelecek 5 yıllık döneminde ülkemize önemli katma değer sağlayacak ürünler ile sonuçlanması beklenmektedir. Araştırma Programının toplam bütçesi 50 milyon TL'dir. Araştırma Programı kapsamında kurulan konsorsiyumda İBG Araştırma Programı Yönetici kuruluşu, Gebze Teknik Üniversitesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş., Gensenta İlaç San. ve Tic. A.Ş., Novagenix Biyoanalitik İlaç Ar-Ge Merkezi San. ve Tic. A.Ş. ise Araştırma Programı Yürütücü kuruluş olarak yer almaktadır.

2023 yılı içerisinde TÜBİTAK Mükemmeliyet Merkezi Destekleme Programı (1004 Programı) kapsamında "Korunma ve Tedavi Ulusal Platformu" başlığıyla yeni bir proje başlatılmıştır. Söz konusu proje ile ülkemizin olası salgın ve pandemi durumunda hızla refleks gösterebilecek sürekliliği sağlanmış,

güçlü iş birliklerini oluşturmuş, altyapılarını teknolojinin gereksinimlerine uygun hazırlamış kritik oyuncuların birlikte hareket edebildiği bir ekosistemi oluşturması amaçlanmaktadır. Yaklaşık 97 Milyon TL bütçeye sahip olan projemiz 01.05.2023 tarihinde başlamış ve 4 sene devam edecektir. Projenin hedefi, ülkede akılcı aşı tasarımı ve hücrel immünoterapi teknolojilerinde uzman bir mükemmellik ağı kurmak, ortaklaşa çalışma sonucunda bulaşıcı hastalıklara yönelik 5 aşı ve seçilen bulaşıcı hastalıklara karşı 2 tanı kiti üretmektir.

Yine 2023 yılında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa tarafından yürütülmeye başlanan TÜBİTAK Mükemmeliyet Merkezi Destekleme Programı (1004 Programı) altında desteklenen "Nöron Hasarı İlişkili Hastalıkların Tanı, İzlem ve Tedavisine Yönelik Biyobelirteç ve İleri Teknolojik Uyarı Sistemlerinin Geliştirilmesi" projesi kapsamında Merkezimiz araştırmacılarından Prof. Dr. Şermin GENÇ proje yürütücüsü olarak görev almaktadır. İlgili çalışma kapsamında; Nöron hasarına yol açan hastalıklarda nöroglial spesifik ekzozomlarda miRNA temelli tanı paneli

geliştirilmesi hedeflenmektedir.

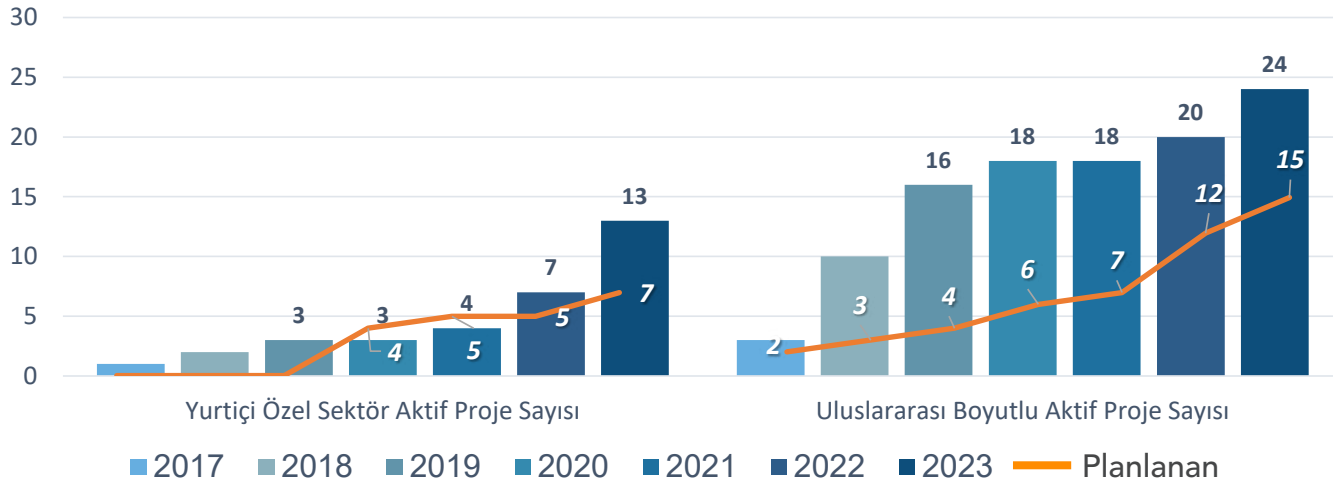
Girişimcilik çalışmaları bağlamında 2022 yılında sağlık biyoteknolojisi alanında yeni girişimleri de destekleme yönünde önemli adımlar atmıştır. Bu çerçevede İBG, DEPARK'ın yürütücülüğünde Atabay Kimya, Vestel Beyaz Eşya ve Volt Motor ile birlikte TÜBİTAK BİGG Uygulayıcı Kuruluş çağrısı kapsamında desteklenmeye hak kazanmıştır. 2023 yılından itibaren BİGG uygulayıcı kuruluşları arasında yer alarak, yeni girişimlerin gelişmesine katkı sunmaya başlamıştır.

Girişimcilerin desteklenmesi yönündeki çalışmalara ek olarak NATO-DIANA Programına altyapı sağlayıcı olarak girilmesi yönünde gerekli girişimler başlatılmıştır. DIANA programı, NATO'nun teknolojik üstünlüğünün korunması ile sivil ve askeri kullanıma uygun derin teknolojilerin geliştirilmesi başta olmak üzere, destekleyici dikeylerde girişimcilerin geliştirilmesi ve güçlendirilmesi yönünde özel sektör, akademi ve

nihai kullanıcıları bir araya getirmeyi hedefleyen bir hızlandırma programıdır. Bu çerçevede girişimcilerin özellikle ihtiyaç duyduğu, geliştirdikleri teknolojileri gösterebilecekleri ve doğrulayabilecekleri test merkezlerinden oluşan bir ağ oluşturulmuştur ve bu ağa erişim için de kaynak oluşturulmuştur. İBG'nin bu programa dahil olması ile hem uluslararası görünürlüğe katkı sağlayacağı gibi, alandaki girişimlerin gelişmeleri ve yeni işbirliklerinin oluşturulması hedeflenmiştir. Programa ait değerlendirme süreci devam etmektedir.

Bunlarla birlikte İBG insan kaynağı geliştirme, sosyal sorumluluk ve topluma fayda adına da yeni projelere dahil olmaktadır. İnsan kaynağı yetiştirme adına EraChair projesinin ardından 2023 yılında İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü tarafından yürütülmekte olan MSCA COFUND programı altında desteklenen "Biomedical Technologies and Innovation Doctoral Programme (BIOTIN)" projesinin paydaşları

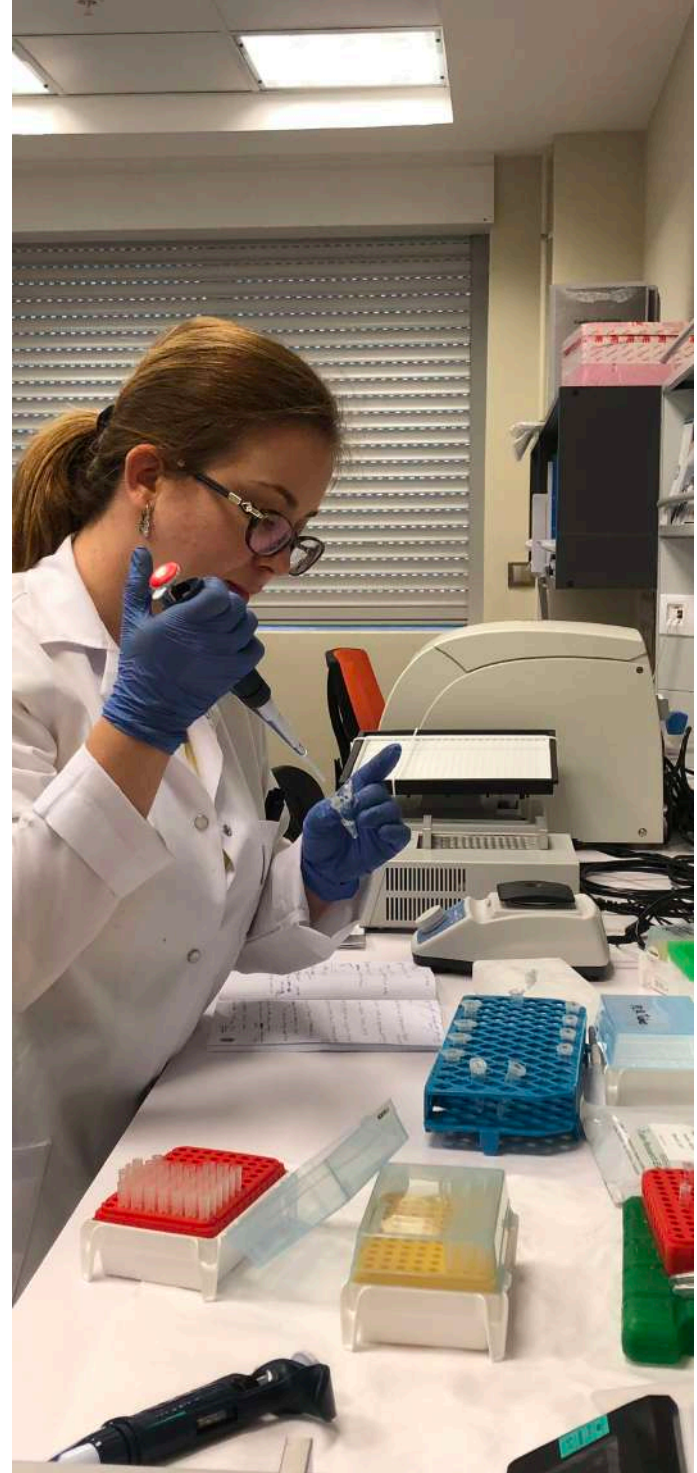
Yurtiçi Özel Sektör ve Uluslararası Boyutlu Aktif Projelerin Sayılara Göre Dağılımı



arasında yer almıştır. Yine 2023 yılı itibariyle SUNUM tarafından koordine edilen Horizon Europe MSCA COFUND programı altında 3,8 milyon € destek alan "Nanobiotechnologies for Innovative Therapeutic Approaches for Cancer (NANO4CAN)" projesinin de paydaşları arasında doktora ve doktora sonrası araştırmacıların gelişimine katkı sağlanmaya devam etmektedir.

Bunların yanı sıra İBG, HORIZON Europe MSCA & Citizen programına Ege Üniversitesi koordinatörlüğünde yapılan başvuruda (değerlendirme devam etmekte) da proje ortağı olarak yer almaktadır. Bu proje ile de gençler arasında araştırma kariyerine ilgiyi teşvik etmek ve gençlerin araştırmacılık mesleğine özendirilmesi adına çalışmalar yürütülecektir.

Bu ve benzeri projeler, hastalıklar ve genetik/epigenetik alanlarında gerek bilimsel gerek teknolojik katma değeri yüksek çıktılar üretilmesini sağlayacağı gibi, İBG'nin ve ülkemizin Avrupa Araştırma Alanı'nda uluslararası tanınırlığının artmasında önemli rol oynayacaktır. Ayrıca İBG yürüttüğü ürün odaklı projeler ile, ülkemizin sağlık alanında dışa bağımlılığının azaltılmasına, ulusal ekonominin kalkınmasına ve bu alanlarda kritik insan gücünün yetiştirilmesine katkı sağlayacaktır. Bu bağlamda 2022 yılında İBG'nin araştırmacı kadrosuna aşı adjuvanları ve nanobilim konularında uzman iki grup lideri katılmıştır. Bu grupların İBG'ye kazandırdıkları araştırma yelpazesi ülkemizin de ihtiyaç duyduğu katma değeri yüksek ürünlerin piyasaya sürülmesi sürecini İBG altyapısı ve oluşturdukları ulusal ve uluslararası ağlar ve işbirlikleri ile daha hızlı hayata geçirecek niteliktedir. Pandemi döneminde TÜBİTAK liderliğinde



oluşturulan COVID-19 Türkiye Platformu'nda bulunan araştırmacıların geliştirdikleri yüksek teknoloji ürünü ve kolayca adapte edilebilen Virüs Benzeri Parçacık Platformu'na ait VLP aşısının Faz II klinik çalışmaları tamamlanmıştır. Faz III çalışmalarının yürütülmesine olanak sağlayacak finansal kaynağın yaratılması süreci de devam etmektedir. Buna ek olarak İBG'nin liderliğinde oluşturulan **Korunma ve Tedavi Ulusal Platformu** sayesinde yeni pandemi ve salgınlara hızlı cevap verebilecek bir refleks oluşturulmuştur. Bu yeni 1004 projesi sayesinde İBG aşı ve adjuvan alanında hem ülkemizde bir ilki başaracak hem de bölgesel bir çekim noktası olacaktır. İmmün baskılayıcı özelliği bilinen ve birçok otoimmün/otoinflamatuar hastalıkların hayvan modellerinde bastırıldığı gösterilen bir molekülün klinik faz çalışmasına geçilmesi için ulusal ve uluslararası biyofarma şirketleriyle de temaslar sürdürülmektedir. Ayrıca İBG, Genom çalışmalarında da Türkiye'de lider olma yönünde çalışmaları hızlandırmış ve bununla ilgili özellikle uluslararası işbirliklerini güçlendirme yönünde önemli adımlar atmıştır.

2023 yılında İBG adresli olarak toplam 93 uluslararası makale yayınlanmış olup, bu yayınların 45'i WOS Q1 grubu dergilerde ve 2 adedi etki faktörü 10 üzerinde olan dergilerde yayımlanmıştır.

İBG, bilimsel araştırmalardaki başarılı performansına ek olarak bünyesinde kurmuş olduğu FARMA altyapısı, yetkin Ar-Ge personeli ve bilgi birikimi ile, ulusal sağlık biyoteknolojisi alanında üretim ve teknoloji geliştirme konularında ülkemize önemli katkılar sağlamıştır. Bu kapsamda, İBG'nin kuruluşundan hemen sonra, Vizyon 2023 Strateji Belgesi'nde yer alan

biyolojik ilaç geliştirme hedefine yönelik projeler hazırlamış, özel sektör ile işbirlikleri geliştirmiştir. Bu işbirliklerinin sonucunda tamamlanan kurumsal projeler ile geliştirdiği bir biyobenzer ilacın üretim prosesini endüstriyel paydaşlarla paylaşma başarısını göstermiştir. Proje temelli geliştirilen bu altyapı ve bilgi birikimi Ürün Analizi bölümünde tanımlanan farklı biyolojik ilaçların geliştirilmesine öncülük etmiştir. Bu sonuçlar İBG'nin 6550 sayılı Kanun kapsamındaki kuruluş stratejisinde yer alan temel bilgiden ürüne giden tüm aşamaları içeren araştırma merkezi kurgusunu başarısını göstermesi açısından önemlidir.

Proje ve Faaliyet Bilgileri

32

Araştırma
Grubu



11

Uluslararası
Fon Desteği



89

Devam Eden
Proje

309 Milyon TL

Devam eden
projelerin toplam
bütçesi



24

Uluslararası
İşbirliği

107 Milyon TL

2023 yılında kabul edilen
projelerin toplam
bütçesi



27

Yeni
Proje

MG

Aşı ve İmmünoterapötik

Laboratuvarı

Grup Lideri: Mayda Gürsel



Korunma ve Tedavi Ulusal Platformu KORTUP, TÜBİTAK, (Yürütücü Adı, 1004, 2023-2027):

Gen mühendisliği yöntemleriyle hiperveziküle ve/veya LPS detoksifiye E. Coli, N. Meningitidis, H. pylori bakteri suşlarının eldesi ile ilgili gerekli plasmidler ısmarlanıp ilgili genler plasmidlere yerleştirilerek hücre transformasyon çalışmaları başlatılmıştır. Bu süreçte “proof of concept” deneylerimizin yapılabilmesi amacıyla LPS yolağı modifiye edilmiş E. coli suşu (Clear coli diye anılan suş) satın alınarak Spycatcher ifade deneyleri bu suş ile denenmeye başlanmıştır. Clear coli bakterisi membranına Spycatcher molekülünün iki farklı formda bağlanması gerçekleştirilmiştir. İlk olarak Spycatcher-OmpA ve daha sonra da Spycatcher-IgA ve son olarak ikisinin de aynı bakteride ifade edilmesi sağlanmıştır. Bu modifiye Clear coli bakterileri laboratuvar ölçeğinde üretilerek; Spycatcher bağlanma ve yüzeyde ifade edilme deneyleri ile karakterize edildikten sonra OMVlerin üretimi, saflaştırılması, biyokimyasal metodlarla karakterizasyon çalışmaları tamamlanmıştır. Ayrıca ilk altı aylık dönemde N. meningitidis serogrup B ve W'nin OMV preparatlarının hazırlanmasına başlanmıştır. Bakteri suşları kültürde çoğaltılıp kültür sıvısından OMV izolasyonu, saflaştırılması, fiziksel ve biyokimyasal yöntemlerle karakterizasyonu tamamlanmıştır.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan makale:

1. Yilmaz, I. C., Dunuroglu, E., Ayanoglu, I. C., Ipekoglu, E. M., Yildirim, M., Girginkardesler, N., Ozbel, Y., Toz, S., Ozbilgin, A., Aykut, G., Gursel, I., & Gursel, M. (2022). Leishmania kinetoplast DNA contributes to parasite burden in infected macrophages: Critical role of the cGAS-STING-TBK1 signaling pathway in macrophage parasitemia. *Frontiers in Immunology*, 13, 1007070. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1007070>

Özhan

Gelişim ve Rejenerasyon

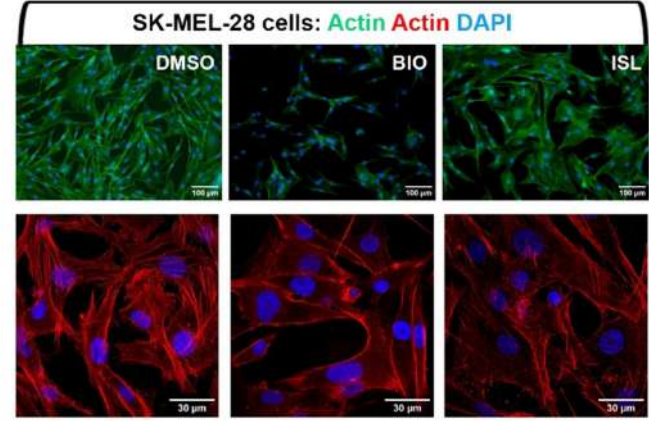
Laboratuvarı

Grup Lideri: Güneş Özhan



Melanosit Rejenerasyonunun ve Melanomun Moleküler Mekanizmalarının Zebrabalığı Modelinde Karşılaştırmalı Analizi ve Melanom Hücrelerinde Gen İfadesi Profillerinin CRISPR/Cas9 Yöntemi ile Düzenlenerek Rejenerasyon Benzeri Bir İlerleyişin İndüklenmesi (Prof. Dr. Güneş Özhan, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, 219Z040, 2020-2023): Kanser ile rejenerasyon, enflamatuar yanıtın oluşması, anjiyogenezin aktivasyonu ve proliferasyon-sağkalım-hücre göçü ile ilişkili genlerin aktivasyonu gibi ortak özelliklere sahiptir. Öte yandan tümörler, sürekli proliferasyona, metastaza ve nihayetinde iyileşememeye yol açan gen ifadesi ve invaziv büyüme gibi özellikleriyle iyileşmekte olan yaralardan farklıdır. Günümüzde rejenerasyon mekanizmalarını kanser biyolojisi ile ilişkilendiren kanıtlar artmakla birlikte, ikisinin arasındaki temel mekanik bağlantı, özellikle de aynı organizmanın belli bir hücre/doku tipinin rejenerasyon ve kanser süreçlerinin farklı aşamalarında, transkriptom düzeyinde karşılaştırmalı olarak henüz analiz edilmemiştir. Bu çalışmada, neredeyse tüm doku ve organlarını morfolojik ve fonksiyonel olarak yenileyebilen ve ayrıca insandakine benzer histopatolojik ve ekspresyon profilleri ile hemen her tür tümörü oluşturabilen çok güçlü bir omurgalı modeli olan zebrabalığından yararlanarak, melanosit rejenerasyonu ile melanomun, erken ve geç aşamalarında, moleküler düzeyde karşılaştırılması amaçlanmıştır. Oluşturulan zebrabalığı melanosit rejenerasyonu ve melanom modellerinde yeni nesil dizileme teknolojisi ile RNA dizileme yapılarak karşılaştırmalı transkriptom analizi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra, metastatik melanom hücrelerinin gen ifadesi profili (GİP), rejenerasyon geçiren melanositlerin GİP'ine

benzetilmeye çalışılarak bunun kanserin ilerlemesi üzerindeki etkileri in vitro ve zebrabalığı larval tümör ksenotransplantasyonu modelinde araştırılmıştır. Rejenerasyonun moleküler mekanizmalarının kanseri durdurucu etkisinin sınındığı bu projenin kansere karşı alternatif tedaviler geliştirilmesine ışık tutacağına kuvvetle inanıyoruz. Proje 2023 yılında tamamlanmış olup elde edilen verilerden oluşturulan bir makale yayınlanmış, ikinci makale için ise çalışmalar devam etmektedir.

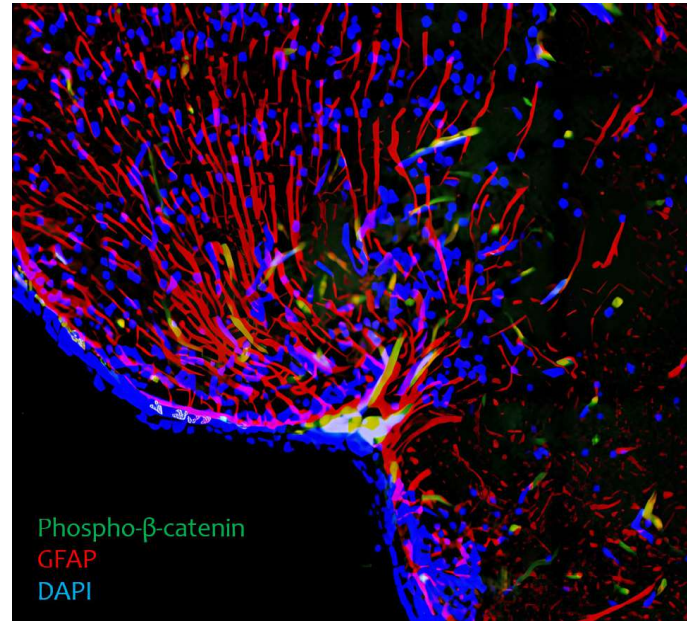


Beyin kanseri ve beyin rejenerasyonu moleküler mekanizmalarının zebrabalığı modelinde karşılaştırılması ve glioblastoma hücrelerinin CRISPR/Cas9 genom düzenleme yöntemi ile rejenerasyon geçiren hücrelere benzetilmesi (Prof. Dr. Güneş Özhan, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, 24352, 2023-2025): Bu projede, kanserin moleküler mekanizmalarının, hücre proliferasyonunun arttığı erken rejenerasyon evrelerine daha benzer olduğu, ancak proliferasyonun azalarak hücrelerin diferansiyasyona yöneldiği rejenerasyonun

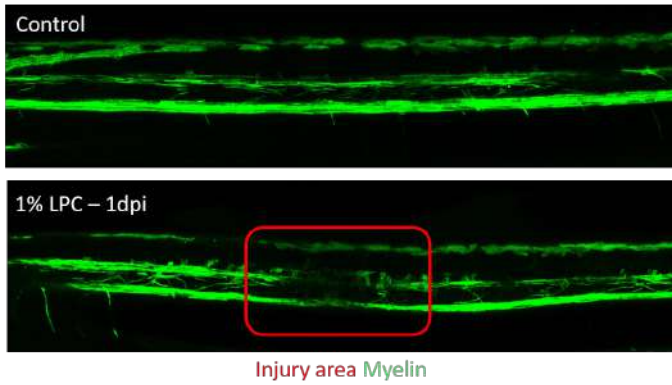
geç evrelerinden farklılaştığı hipotezimizi sınamak için, hem bilinen tüm dokularını verimli bir şekilde yenileyebilen hem de insanlara benzer histopatolojik ve ekspresyon profilleri ile çok çeşitli tümörler geliştirebilen güçlü bir omurgalı modeli olan zebrabalığından yararlanılarak, kanseri erken ve geç rejenerasyon aşamaları ile karşılaştırmak için dokuya özgü transkriptom analizi yapılacaktır. Memelilerde sınırlı bir rejenerasyon kapasitesine sahip olan beyin dokusuna odaklanılarak rejenerasyona uğrayan zebrabalığı telensefalonun dokusunun transkriptom profilleri üç farklı aşamada-erken yara iyileşmesi aşaması, erken proliferasyon aşaması ve diferansiyasyon aşaması-beyin kanseri glioblastoma (GBM) transkriptom profilleri ile karşılaştırılarak, beyin rejenerasyonu ve beyin kanserinin ortak ve farklı moleküler mekanizmaları ortaya çıkarılacaktır. Ayrıca, bu karşılaştırmanın sonuçları ışığında, metastatik beyin tümörü hücrelerinin gen ifadesi profilleri, rejenerasyon geçiren beyin hücrelerinin profillerine benzemesi için CRISPR gen susturma ve gen aktifleştirme yöntemleri ile manipüle edilecektir. Bu değişimin kanser hücrelerinin proliferasyon, apoptoz ve migrasyon davranışları üzerindeki etkileri hücre kültüründe ve zebrabalığı ksenotransplantasyon modelinde araştırılacaktır. Proje 2023 Eylül ayında başlamış olup GBM modelinin oluşturulması ve doğrulanması çalışmaları devam etmektedir.

Mayotik Arreste Bağlı İdiyopatik Infertilitenin Genetik Nedenlerinin Keşfedilmesi Ve Mutasyona Uğramış Genlerin Fonksiyonel Rollerinin Aydınlatılması (Prof. Dr. Güneş Özhan, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, 122N844, 2023-2024): Bu projenin amacı, biyoinformatik, hesaplamalı biyoloji, indüklenmiş pluripotent

kök hücreler (iPSC'ler) ve zebrabalığı modeli arasında köprü kuran disiplinler arası bir yaklaşımdan yararlanarak, tüm ekzom dizileme (WES) verilerine dayalı olarak insanda prematür ovaryen yetmezlik ile ilişkili olabilecek gen varyasyonlarının CRISPR/Cas9 tekniği ile nakavt zebrabalığı modellerinin oluşturulması ve infertilite ile ilişkili hücresel ve moleküler belirteçler açısından karakterize edilmesidir. Proje 2023 Nisan ayında başlamış olup proje kapsamında infertilite ile ilişkili olması muhtemel bir varyasyona sahip olan BIRC6 geni ile çalışılmasına karar verilerek zebrabalığı birc6 nakavt zebrabalığı hattı oluşturulması için harekete geçilmiştir. F0, F1 ve F2 nesli birc6 nakavt balık hatları oluşturulmuş, doğrulanmış ve infertilite ile ilişkileri karakterize edilmeye başlanmıştır.



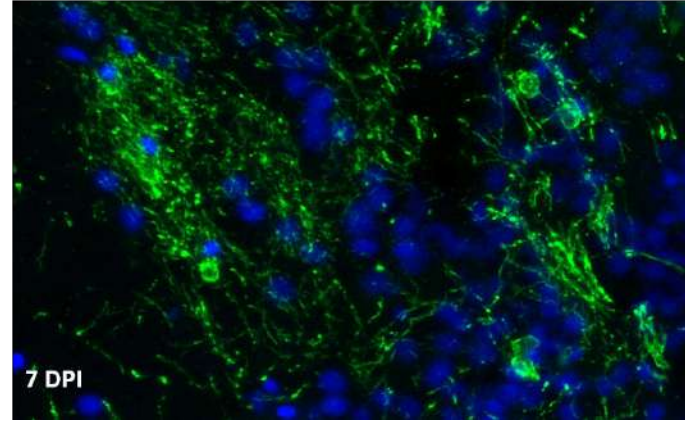
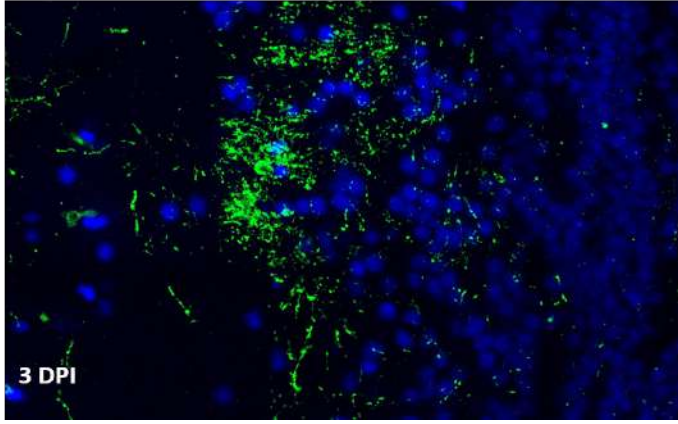
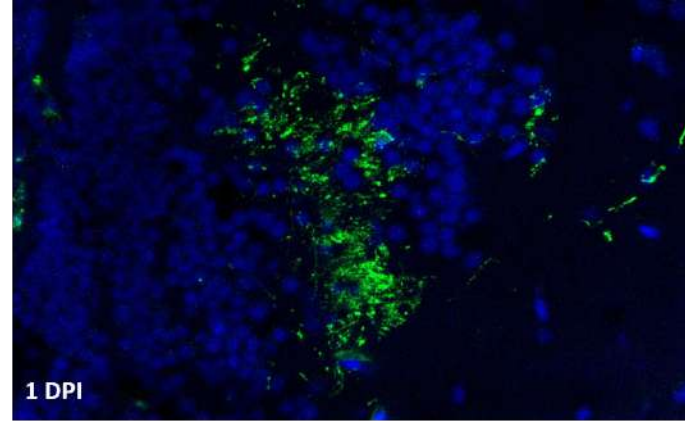
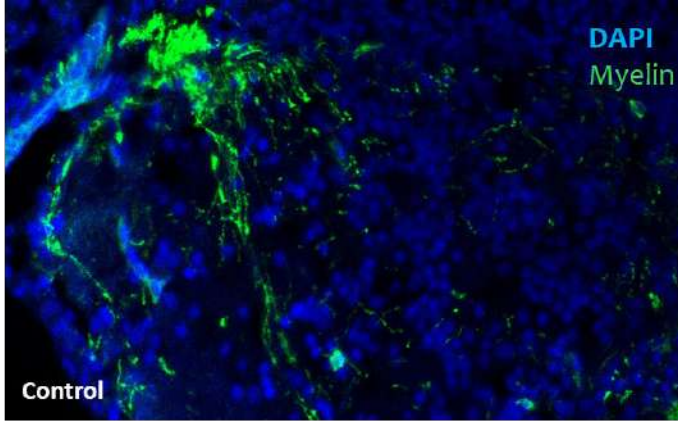
Alzheimer Hastalığında Nöronal Dejenerasyon ve Rejenerasyon Yanıtlarının Oluşumunda Wnt/ β -Katenin Sinyal İletiminin ve P75NTR Homoloğu Nradd'ın Rollerinin Zebrabalığı Amiloid β 2 Toksikite Modelinde Araştırılması (Prof. Dr. Güneş Özhan, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, 121Z900, 2022-2025): Bu projede, zebrabalığında A β toksisitesi ile indüklenmiş bir AH modeli oluşturularak, hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkan nöronal dejenerasyon ve daha sonra gerçekleşen rejenerasyon süreçlerinde (1) Wnt/ β -katenin sinyal iletiminin aktivasyonunun ve fonksiyonel rolünün araştırılması, (2) bir Wnt negatif düzenleyicisi ve apoptoz indükleyicisi olan Nradd'ın apoptoz bağlantılı işlevinin ortaya çıkarılması ve (3) zebrabalığı Nradd proteininin etkileşim içinde olduğu proteinlerin kütle spektrometresi tabanlı proteomik yöntemler ile analiz edilmesi amaçlanmaktadır. Proje kapsamında ilk amaca ulaşılmış, ikinci amaca yönelik olarak CRISPR nradd nakavt hattı ile ısı şoku ile indüklenebilen ve yüksek düzeyde Nradd ifade eden transgenik zebrabalığı hattı oluşturma çalışmaları devam etmektedir. Üçüncü amaca yönelik çalışmalar ise bu hatlar oluşturulduktan sonra gerçekleştirilecektir.



Lösemilerde Kişiselleştirilmiş Tedavi için Zebrabalığı Ksenograft Modelinin Oluşturulması (Prof. Dr. Güneş Özhan, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, 2022-04, 2022-2024): Proje kapsamında, kronik lenfositler lösemi (KLL) hastalarının periferik kan mononükleer hücreleri zebrabalığı larvalarına enjekte edilerek hücrelerin canlılık oranları akış sitometrisi ile incelendi ve ilaç yanıtları belirlendi.

Karboksiesteraz enzimi Notum'un Rejeneratif Nörojenezdeki Rolünün Zebrabalığı (Dario rerio) Beyin Modelinde Araştırılması (Dr. Yiğit Kocagöz, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, 121C418, 2022-2024): Notum1, omurgalı canlıların gelişim sürecindeki en etkin sinyal yollarından Wnt sistemi ile doğrudan etkileşime geçerek yetişkin kök hücre davranışını etkilemektedir. Bu projede zebrabalığı beyin modeli üzerinde insan NOTUM ortoloğu olan notum1a'nın ifadesi incelenmekte ve çeşitli ilaç deneyleri ile enzim aktivitesi manipüle edilmektedir. 2023 yılında proje kapsamında notum1a geninin yetişkin balık beyni dokusundaki ifadesi incelenmiş, ifade gösteren hücre grupları gösterilmiş ve enzim aktivitesini kısıtlayan inhibitörlerin hayvanlara verilmesi durumunda yeni doğan hücre sayısında anlamlı bir azalış olduğu gösterilmiştir.

Yüksek plastisite gösteren lösemik hücrelerin invazyon, motilite ve proliferasyon kapasitelerinin Zebra balığı (Dario rerio) modelinde araştırılması (Dr. Seda Baykal, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, 118C459, 2021-2023): Projede ilk olarak zebra balığı larvalarına hücre inokülasyonu ve takibi ile hücrelerin motilitesi ve invazyon kapasiteleri, ikinci basamak olarak, atasal ve türev hücrelerin



karıştırılarak larvaya inoküle edilmesi ve takibi ile iki hücre hattının canlı nişte popülasyon kinetiği açısından birlikte davranışları, üçüncü ve son basamak olarak türev hücrelerin proliferasyon ve tümör oluşturma kapasitelerini gözlemlemek için bağımsızlığı baskılanmış erişkin zebra balığına hücre inokülasyonu ve takibi ile hücre proliferasyonu ve metastaz kapasitesi izlenmek üzere planlanmış ve tamamlanmıştır. Bu çalışmalara ek olarak iki hücre hattının angiogenez potansiyelleri ve damardan dokulara geçebilme özellikleri de incelenmiştir. Proje tamamlanmış olup elde edilen verilerden oluşturulan yayın bilimsel değerlendirme sürecindedir.

Zebra balığı modelinde gamma-tubulin geninin Wnt/b-katenin sinyal iletim yolu aracılığı ile beyin gelişimine etkisinin araştırılması (Dr. Öğr. Gör. Evin İşcan, Dokuz Eylül Üniversitesi, 16909, 2023-2024): Proje kapsamında, CRISPR/Cas9 yöntemi ile oluşturulan tubg1 nakavt zebra balığı modellerinde fenotipik incelemeler yapıldı. Buna ek olarak çalışmamızda tubg1 nakavt zebra balığı modelinde Wnt/ β -katenin yolağı ile ilişkili genlerin ifadesi incelendi. Tubg1 ve Wnt/ β -katenin arasındaki ilişkinin zebra balığı modelinde nöral gelişime olan etkisi incelendi. Proje tamamlanmaya yakın olup elde edilen verilerden oluşturulan yayın bilimsel hazırlık sürecindedir.

Hepatoselüler karsinomada sorafenib direnç mekanizmalarının ve TAp73β transkripsiyon faktörünün, sorafenib varlığında hücre proliferasyonuna, metastaza ve anjiyogeneze olan etkisinin zebrabalığı ksenograft modelinde incelenmesi (Dr. Öğr. Gör. Evin İşcan, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, 222Z254, 2023-2026): Proje kapsamında, TAp73β ifade eden ve kontrol hepatoselüler kanser hücreleri zebrabalığı larvalarına enjekte edilerek, TAp73β varlığında hücrelerin sorafenib yanıtları tümör büyüklüğü, hücre hareketliği ve anjiyogenez özellikleri bakımından incelendi.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. Katkat E, Demirci Y, Heger G, Karagulle D, Papatheodorou I, Brazma A and Ozhan G*. Canonical Wnt and TGF-β/BMP signaling enhance melanocyte regeneration and suppress invasiveness, migration and proliferation of melanoma cells. *Front. Cell Dev. Biol.* 2023 Nov; 11:1297910. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1297910> *Corresponding author.
2. Azbazdar Y, Demirci Y, Karabicici M, Heger G and Ozhan G*. Comparative membrane lipi-domics of hepatocellular carcinoma cells reveals diacylglycerol and ceramide as key regulators of Wnt/β-catenin signaling and tumor growth. *Molecular Oncology*, 2023 Nov; 17(11):2314-2336. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13520>. *Corresponding author.
3. Demirci Y, Heger G, Katkat E, Papatheodorou I, Brazma A and Ozhan G*. Brain regeneration resembles brain cancer at its early wound

healing stage and diverges from cancer later at its proliferation and differentiation stages. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2022 Feb; 10:813314. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.813314>. *Corresponding author.

İBG Adresli Patentler:

1. "A Model Organism for Left Ventricular Noncompaction". PCT/TR2024/050216. Güneş Özhan, Ramazan Uğur Bora. Yurtdışı patent başvurusu yapıldı.
2. "Kortikal gelişimsel malformasyona neden olan tübülinopati için bir model organizma". 2023.08 BBF (21542/8). Güneş Özhan, Özge Çark, Eska Katkat. Başvuru yapıldı.
3. "Sol ventrikül nonkompaksiyonu için bir model organizma". 2023/003727. Güneş Özhan, Ramazan Uğur Bora. Başvuru yapıldı.
4. "Nörolojik Hastalıkların Tedavisinde Kullanıma Yönelik Bir Humanin Yüklü Katı Lipit Nanopartikül, Humanin Yüklü Katı Lipit Nanopartikül Üretimi İçin Bir Yöntem". Gizem Rüya Topal, Asuman Bozkır, Berrin Küçüktürkmen, Umut Can Öz, Güneş Özhan, Yusuf Kaan Poyraz. 2022/015809. Başvuru yapıldı.

Gen Hedefleme ve Transgenik Modeller

Platformu

Platform Lideri: Kasım Diril



Nörogelişimsel Bir Nadir Genetik Hastalık İçin Transgenik Fare Modeli Geliştirilmesi Ve Fenotipik Karakterizasyonu: ATG9B geni mutasyonu (Yürütücü: Kasım Diril, Bursiyer: Seval Kılıç, Araştırmacı ve danışmanlar: Kerem Esmen, Alper Bağrıyanık, Şerif Şentürk, Abdullah Yalçın (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi), Emine Eren Koçak ve Melike Sever Bahçekapılı (Hacettepe Üniversitesi): TÜBİTAK 1001, Ref: #122Z025, 2022-2024): 15 Temmuz 2022 itibarıyla başlamış olan bu projemizde, ATG9B geni için knockin fare modeli üretilmesi ve fenotip karakterizasyonu amaçlanmaktadır. Nadir genetik hastalığın in vivo karakterizasyonu için dizayn ettiğimiz, CRISPR knockin yöntemi ile geliştirilmiş insanda görülen mutasyonu en yakın haliyle taşıyan knockin fareler halihazırda üretilmiştir. Yukarıda açıklanan 1002 projemizde ATG9B mutasyonunun otofaji üzerine etkilerini hücresel modeller kullanarak in vivo modelimiz olan knockin farelerde, proteinin yüksek ekspresyona edildiği embriyonik ve plasental dokuda otofaji bozuklukları histokimyasal yöntemlerle, otofaji yolağı ile yıkıma uğrayan proteinlerin boyanmasıyla araştırılacaktır. Rutin histolojik ve immunohistokimyasal boyamalarla etkilenebilecek dokular (örneğin beyin gelişimi) fenotipik olarak karakterize edilecektir. Ayrıca hücre modellerinde gördüğümüz fenotipleri araştırmak için fare dokularından primer hücre kültürü yapılarak sonuçlar konfirme edilecektir. Doku örneklerinden histoloji, immunopresipitasyon, immün-blotlama deneylerinde kullanılmak üzere tavşanlarda proteinin N-terminal sitozolik bölgesine spesifik antikor geliştirilmiştir. Yapısal ve fonksiyonel karakterizasyonlarla beraber hastalardaki kognitif gelişim geriliğinin de test edilmesi için farelerde

öğrenme ve davranış testleri tasarlanmış ve Hacettepe Üniversitesi'ndeki proje ortaklarımız tarafından tamamlanmıştır.

Bu proje kapsamında "knockin" fare modeline ek olarak, "knockout" ve FLAG epitop etiketli fare modelleri de üretmiş bulunuyoruz. WB, immünohistokimya ve immüno-presipitasyon çalışmalarında kullanılabilen ve oldukça spesifik olan anti-FLAG antikoru mevcuttur. Bu fare modelini kullanarak WT ATG9B geninin fizyolojik fonksiyonlarını çok daha detaylı analiz edebileceğiz. Ayrıca platformumuzun üretebildiği modelleri repertuarına da yeni bir model eklemiş bulunuyoruz.

İnsanlaştırılmış karaciğer modeli FRG knockout farelerin üretimi (Yürütücü: Kasım Diril, Araştırmacı: Kerem Esmen (İP1), İP liderleri: Nur Arslan (İP2), Esra Erdal-Bağrıyanık (İP3), Bursiyer: Cemile Nur Ağaca): TÜSEB B-Grubu ARGE Projesi, Ref: #2022-B-03-89393, 2023-2024): TÜSEB B-grubu AR-GE desteği ile desteklenmekte olan bu projemizin amacı, insan hepatositlerinin ya da organoidlerinin, karaciğerlerine ksenograft ile aktarılmasının ardından tutunup çoğalabilecekleri (repopülasyon), bu şekilde karaciğerleri insanlaştırılabilen FRG triple knockout fare modelinin geliştirilmesidir. Azuma et al. (2007) tarafından ilk defa üretilen bu fare modeli, güncel olarak Yecuris firması tarafından yüksek bir ücrete satılmaktadır. Projemizde, C57BL6 zemini kullanılarak üç farklı genin aynı anda tek bir farede yok edildiği triple knockout modelini kendi imkanlarımızla geliştirmeyi hedefledik. Projede kullanacağımız yöntem, yukarıdaki çalışmalarımızda kullandığımız, fare embriyolarının CRISPR tekniği ile genetik

manipülasyonudur. Fare FAH, Rag2 ve Il2rg genleri, CRISPR rehber RNA'larının kullanımıyla hedeflenerek knockout aleller üretilecektir. Knockout fareler ayrı ayrı üretildikten sonra önce genetiği karakterize edilecek, ardından mutasyonlar tek fare hattında birleştirilecektir (triple knockout). Oluşturulan FRG Triple KO fareler daha sonra, fenotipik olarak karakterize edilecektir. FRG Triple KO modeli doğrulandıktan sonra karaciğerin insanlaştırılması için farelere indüklenmiş pluripotent kök hücre kaynaklı sağlıklı insan hepatositleri verilecektir. İnsan-fare kimerizminin saptanması için fare karaciğerinde insana özgün albümin ekspresyonunun analizi ve insan Alu tekrarlarının varlığı gibi ek çalışmalar gerçekleştirilecektir. Sonuç olarak proje kapsamında Türkiye'de ilk kez karaciğeri insanlaştırılmış transgenik fare modeli geliştirilmiş olacaktır. Projemiz Ağustos 2023 tarihi itibarıyla başlamıştır ve her üç gen için knockout alel geliştirilmiştir. Triple knockout farelerin geliştirilmesi için çiftleştirmeler devam etmektedir ve şu anda triple heterozigot knockout fareler aşamasına gelmiştir.

Rahman sendromu için genetik olarak insanlaştırılmış bir fare modelinin geliştirilmesi ve fenotipik karakterizasyonu (Yürütücü: Kasım Diril, Araştırmacı ve danışmanlar: Kerem Esmen, İmtiaz Nisar Lone, Alper Bağrıyanık, Emine Eren Koçak ve Melike Sever Bahçekapılı (Hacettepe Üniversitesi): TÜSEB B-Grubu ARGE Projesi, Ref: #2023-B-01-32359, 2024-2026): TÜSEB B-grubu AR-GE desteği ile desteklenmekte olan bu projemizin amacı, nadir bir genetik hastalık olan Rahman sendromunu in vivo modellemek üzere genetik olarak insanlaştırılmış (humanized) bir fare modelinin geliştirilmesidir. Bu amaca yönelik olarak geliştirmiş olduğumuz fare embriyonik kök hücre hatları (Abu Alhaija et al., 2024) kullanılarak, histon H1E C-terminal bölgesinde 38aa uzunluğunda mutant peptid dizinini kodlayan bir insanlaştırılmış fare H1E genini ifade edecek fare modeli yaratılacaktır. Bu farelerin histopatolojik analizi ve yeni nesil dizileme tekniklerinin kullanımıyla epigenomlarında değişikliklerin analizi yapılarak Rahman sendromunun etiopatolojisi hakkında yeni bilgiler edinebileceğiz. Proje sözleşmesi imzalanmıştır ve bütçe transferi aşamasındadır.



Türk toplumunda görülen nadir bir nörojenetik hastalık için knockin fare modeli geliştirilmesi ve temel fenotipik karakterizasyonu: TRAPPC4 mutasyonu (Yürütücü: Kasım Diril, Araştırmacı: Kerem Esmen: TÜSEB A-Grubu ARGE Projesi, Ref: #2023-A4-03-34110, 2024-2025): TÜSEB A-grubu acil AR-GE projelerini destekleme programı ile desteklenmekte olan bu projemizin amacı, TRAPPC4 geninin splay bölgesinde ortaya çıkan bir mutasyonun neden olduğu nadir bir nörogelişimsel hastalığı araştırmak amacıyla bir knockin fare modelinin geliştirilmesidir. Mutant farelerin histopatolojik yöntemlerle analizi yapılarak hastalığın etiyopatolojisi hakkında yeni bilgiler edinebileceğiz. Proje sözleşmesi imzalanmıştır ve bütçe transferi aşamasındadır.

Nadir hastalıklar ve fonksiyonel çalışmalar için transgenik fare modellerinin geliştirilmesi:

Platformumuzun temel amaçları doğrultusunda, özellikle yeni tanımlanmış nadir genetik hastalıklar için transgenik fare modelleri üretimi ve fenotipik karakterizasyonu çalışmalarımız devam ediyor. Halihazırda üretmiş olduğumuz üç farklı fare modelinin fenotipik analizi üzerine kurguladığımız projelerden birisi TÜBİTAK 1001 desteği kazanmış, diğer ikisi ise TÜSEB desteği kazanmıştır.

Fare modelleri konusunda bağımsız çalışmalarımız olmasına rağmen, İBG'deki ve İBG dışından diğer araştırma grupları ile işbirliği halinde çalışmalar da yürütüyoruz. Bu şekilde hazırlamış olduğumuz çok sayıda mutant fare modeli bulunmaktadır ve fenotipik karakterizasyon çalışmalarına başlanacaktır. TÜBİTAK ve TÜSEB proje başvurusu yapan araştırmacılara, transgenik fare modelleri geliştirerek katkıda bulunmaktayız.

Transgenik platformunun aktif olarak sunduğu hizmetler: Platformumuz, transgenik fare modellerinin geliştirilmesi ve yardımcı üreme teknolojilerinin uygulanması temalı hizmetler vermeye başlamıştır. Bu şekilde ilk fare modellerimizi üretmiş bulunuyoruz. Ayrıca transgenik hatlardan sperm izolasyonu ve kriyo prezervasyonu, IVF, embriyo transferi ve hatların rederivasyonu gibi alanlarda da hizmet vermekteyiz.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. Abu Alhaija, A. A., Lone, I. N., Sekeroglu, E. O., Batur, T., Angelov, D., Dimitrov, S., Hamiche, A., Firat Karalar, E. N., Ercan, M. E., Yagci, T., Alotaibi, H., & Diril, M. K. (2024). Development of a mouse embryonic stem cell model for investigating the functions of the linker histone H1-4. *FEBS open bio*, 14(2), 309–321. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13750>
2. Erguven M., Diril M.K. (2023). Genetic dissection of the Mastl-Arpp19/ENSA-PP2A-B55Δ pathway in mammalian cells. *Turk Journal of Biochemistry*, 48(2), 190-202. <https://doi.org/10.1515/tjb-2022-0191>
3. Erguven, M., Kilic, S., Karaca, E., & Diril, M. K. (2023). Genetic complementation screening and molecular docking give new insight on phosphorylation-dependent Mastl kinase activation. *Journal of biomolecular structure & dynamics*, 41(17), 8241–8253. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2131627>

Erkek

Hastalıkta Epigenetik

Laboratuvarı

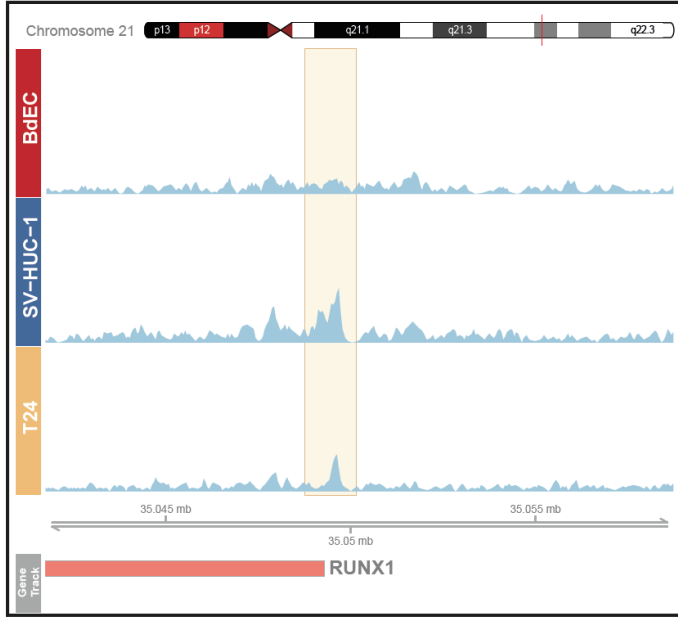
Platform Lideri: Serap Erkek



Mesane kanserine sebep olan epigenetik mekanizmaların belirlenmesi (Yürütücü: Serap Erkek, EMBO Installation Grant, Ref: # 4148, 01/2019-12/2023): Mesane kanserine yön veren epigenetik mekanizmaları belirlemeyi amaçlayan bu proje EMBO yerleşim desteği kapsamında gerçekleştirilmektedir. Bu destek ile yapılan alt araştırmalar aşağıda özetlenmiştir:

Kasa invazif olmayan mesane kanserinde mobil (transposable) elementlerin ifade profillerinin belirlenmesi: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nden klinik ortaklarımızla işbirliği içinde, TURBT işlemiyle ameliyat edilen hastalardan (kasa invaziv olmayan mesane kanseri) ~ 18 primer mesane kanseri dokusu materyali toplanmıştır. Bu örnekler üzerinde RNA-seq uygulanmış ve moleküler alt tipler belirlenmiştir. 2023 yılında aynı dokular için tüm ekzom dizilimi (WES) gerçekleştirilmiş ve örneklerdeki mutasyonlar tespit edilmiştir. Mobil (transposable) elementlerin ekspresyonu kanser araştırmalarında popüler bir konu olmasına rağmen, mesane kanseri için bu alanda yapılan araştırmalar çok sınırlıdır. Bu projede IBG'nin Biyoinformatik Platformu ile işbirliği halinde, RNA-seq ve WES'i aynı anda kullanarak mesane kanserinde transposable elementlerin analizi için iş akışları oluşturulmuştur. Projede mesane kanserinin moleküler alt tiplerine özgü ve ayrıca mesane kanserinde sıklıkla mutasyona uğrayan epigenetik faktörlerin mutasyon durumuyla ilişkili transposable element imzalarının ortaya çıkarılması amaçlanmaktadır. Ek olarak, sonuçların kanser veri tabanlarında yer alan mesane kanserine ait omiks verilerin kullanılarak doğrulanması planlanmaktadır.

KDM6A'nın normal ve kanser mesane hücre hatlarında genomik hedeflerini ve düzenleyici mekanizmalarını ortaya çıkarmak: KDM6A, mesane kanserinde en sık mutasyona uğrayan epigenetik faktörlerden biri olmasına rağmen, KDM6A'nın normal ve tümör karakteri gösteren mesane rol aldığı moleküler mekanizmalar henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bu projede normal, ölümsüzleştirilmiş ve kanser mesane hücre hatlarında KDM6A'nın genomda lokalize olduğu bölgeler belirlenmiştir. Sonuçlarımız, KDM6A'nın analiz edilen hücre hatlarında farklı lokalizasyon profilleri gösterdiğini ve Notch sinyal yolağı, kromatin organizasyonu ve hücre gelişim terimleriyle farklılık gösterecek şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca KDM6A profillerinin, diferansiyel transkripsiyon faktörü motifleriyle bağlantılı olduğu ortaya konulmuştur. 2022 yılı sonunda 'Cells' dergisine sunulan sonuçlar için, 2023 yılının başında bulgularımızı güçlendirmek amacıyla ileri biyoinformatik analizler ve deneyler yapılmış ve makale Mart 2023'te yayına kabul edilmiştir (Özden-Yılmaz et al. 2023. Cells). Sonuçlar aynı zamanda Uluslararası 'Epigenetics Society' konferansında Roma, İtalya'da Ekim 2023'de bildiri olarak sunulmuştur. Laboratuvarımızda ayrıca, KDM6A yokluğunun mesane kanseri hücre hatlarında epigenomik profilleri nasıl etkilediğini araştırmak için CRISPR-Cas9 yöntemi kullanılarak KDM6A nakavt edilmiş ve bu hücreler üzerinde farklı formda (mutant) KDM6A ifade eden hücre modelleri oluşturulmuş ve elde edilen ön veriyle TÜBİTAK 1001 proje başvurusu yapılmış ve başvuru kabul edilmiştir.



Retinoik asit türevleri ve EZH2 inhibitörlerinin kasa invaziv mesane kanseri hücre hatlarında kombinatoriyal etkilerinin belirlenmesi: Retinoik asit (RA) sinyali, ürotelyum gelişimi, farklılaşması ve rejenerasyonu için kritik olan önemli bir sinyal yoludur ve retinoidler, fizyolojik etkilerini esas olarak epigenomun modülasyonu yoluyla göstermektedir. Ayrıca, mesane kanserinde genomdaki EZH2 aracılı baskılamaya karşı çıkan epigenetik faktörlerin sıklıkla mutasyona uğradığı bilinmektedir. Bu nedenle bu projede fenretinid (bir retinoik asit türevi) ve EZH2 inhibitörü mesane kanseri hücrelerinde birlikte kullanılmış ve moleküler ve fenotipik etkiler analiz edilmiştir. Sonuçlarımız, fenretinidin tek başına veya EZH2 inhibitörü ile kombinasyon halinde hücrelere verilmesinin, kanser hücrelerinde apoptozu artırdığını ve hücre döngüsü mekanizmalarında aksaklığa sebep olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları 2023 yılında Cancer Gene Therapy dergisine sunulmuştur. Daha sonra, makalenin revizyonu için bir transkripsiyonel

regülatör olan CHOP ve H3K23me3 ChIP-seq ve fonksiyonel deneyler gerçekleştirilmiştir. Revizyonu Kasım 2023'te yeniden gönderilen makale Ocak 2024'ün başında yayına kabul edilmiştir (Ozgun et al. 2024. *Cancer Gene Ther*). Aynı zamanda bu proje ile bir doktora tezi tamamlanmıştır.

Nöroendokrin ve Nöroendokrin-Benzeri Mesane Tümörlerinde β -catenin'in Rolü (Yürütücü: Serap Erkek, Tübitak 2247, Ref: # 120C129, 04/2021-04/2024): Bu projenin amacı, β -catenin'in nöroendokrin ve nöroendokrin benzeri mesane tümörlerindeki rolünü belirlemek ve nöroendokrin benzeri mesane kanseri hücre modelleri oluşturmaktır. Projede ilk olarak yaklaşık 180 FFPE tümör örneğinin β -catenin lokalizasyon durumu immünohistokimya (IHK) ile belirlenmiş, ve 59 örnekten oluşan bir çalışma grubu oluşturulmuştur. Çalışma grubu örnekleri üzerinde β -catenin mutasyon durumları Sanger dizileme ile belirlenmiş ve IHK ile nöroendokrin belirteçleri için boyamalar yapılmış. Ek olarak yaklaşık 30 örnek üzerinde RNA-seq yapılarak gen ifade profilleri belirlenmiştir. 2023 yılında bütün verinin integratif bir şekilde kapsamlı analizi yapılarak, β -catenin lokalizasyonu ile nöroendokrin farklılaşma arasında anlamlı bir korelasyon olduğu ve β -catenin-pozitif tümörlerde YY1 transkripsiyon faktörünün, E2F ailesi üyelerinin ve Polycomb baskılayıcı kompleks bileşenlerinin bu grubun gen regülasyonunda öne çıktığına dair sonuçlar elde edilmiştir. Cancer Science dergisine sunulan makale şu an hakem değerlendirmesindedir. İkincil olarak projede nöroendokrin- benzeri mesane kanseri hücre hatları modellerinin oluşturulması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu kapsamda

mutant β -katenin ve diğ er kanser ilişk ili proteinlerin mesane kanseri hücre hatlarında overekspresyonu gerçekleştirilmektedir. Modellerin elde edilmesinin ardından hücrelerde nöroendokrin karakteri belirleyecek fenotipik ve moleküler düzeyde deneyler gerçekleştirilecektir. Nöroendokrin-benzeri mesane kanserinin, bu kanserde en kötü gidiş atı gösteren moleküler alt grup oldu ğ u düşünüldü ğ und e, projede elde edilecek sonuçların nöroendokrin mesane tümörünün farklılaşmasında rol oynayan moleküler mekanizmaların aydınlatılmasına katkı sağlayacağı düşünölmektedir.

Kabuki Sendromu ilişk ili KMT2D geninin FYR modülünde meydana gelen mutasyonların protein etkileş imlerine ve kromatin organizasyonuna olan etkisinin araştırılması (Serap Erkek Özhan, TÜSEB B-Grubu, Ref: # 24185, 09/2023-09/2025): Kabuki Sendromu çok nadir görölen belirgin yüz özellikleri, mental retardasyon ve daha birçok gelişimsel bozuklukla kendini gösteren bir hastalıktır. Hastalığın ş u an bir tedavisi yoktur ve hastalar genetik olarak incelendiğ inde hastaların yaklaşık %55-80'inde kromatin organizasyonunda görev yapan KMT2D geninde mutasyon tespit edilmiştir. Bu projede KMT2D geninin özellikle protein-protein etkileş imlerinde rol oynayan FYR modülünde meydana gelen iki hotspot mutasyon deneysel, hesaplamalı biyoloji ve yapısal biyoloji yöntemleriyle incelenecektir. Bu doğrultuda ilk olarak FYR modülünde mutant KMT2D genini overeksprese eden hücre modelleri oluşturulmaktadır. Takiben bu hücre modellerinde KMT2D proteini ile kromatin üzerinde etkileş imde olan partner proteinler belirlenecek ve bu hücrelerdeki erişilebilir kromatin

bölgeleri ortaya çıkarılacaktır. Mutasyonlar sonucu potansiyel olarak farklı belirlenecek protein partner'lar aynı zamanda yapısal biyoloji yaklaşımlarıyla modellenecektir. Son olarak, FYR modülünde çalışılan mutasyonlardan birine sahip hasta örneğ i üzerinde de analizler yapılarak hücre hatlarıyla elde edilen sonuçlarla karşılaştırılacaktır. Elde edilecek bulguların Kabuki Sendromu'nun tedavisine yönelik yeni moleküler hedeflerin belirlenmesine katkı sağlayacağı düşünölmektedir.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. Ozgun G., Yaras T., Akman B., Özden-Yılmaz G., Landman N., Karakölah G., van Lohuizen M., Senturk S., Erkek-Ozhan, S. Retinoids and EZH2 inhibitors cooperate to orchestrate cytotoxic effects on bladder cancer cells. *Cancer Gene Therapy*. (2024). doi: 10.1038/s41417-024-00725-3.
2. Guneri-Sozeri, P.Y., Ozden-Yılmaz G., Kisim A., Cakiroglu E., Eray A., Uzuner H., Karakölah G., Pesen Okvur D., Senturk S., Erkek-Ozhan, S. FLI1 and FRA1 transcription factors drive the transcriptional regulatory networks characterizing muscle invasive bladder cancer. *Commun Biol*. 6(1):199 (2023). doi: 10.1038/s42003-023-04561-3.
3. Ozden-Yılmaz G., Savas B., Bursalı A., Eray A., Arıbaş A., Senturk S., Karaca E., Karakölah G., Erkek-Ozhan, S. Differential Occupancy and Regulatory Interactions of KDM6A in Bladder Cell Lines. *Cells*. 12(6):836 (2023). doi: 10.3390/cells12060836.

Kale

Hesaplamaalı Biyofizik

Laboratuvarı

Grup Lideri: Seyit Kale



Mitoz bölünmeyi düzenleyen epigenetik mekanizmalar (Yürütücü: Seyit Kale, Avrupa Moleküler Biyoloji Organizasyonu Başlangıç Hibesi, EMBO Ref: Installation Grant #5056, 2022-2026): Hücre bölünmesi sırasında kardeş kromatidler hücre içi mekanik aparatlar aracılığıyla hücrenin farklı kutuplarına çekilir. Bu aparatların kromatidlere bağlandıkları bölge epigenetik işaretlerle belirlenir ve kuşaktan kuşağa aktarılır. Bu epigenetik farklılık kromatinin yapı taşı olan nükleozom adlı makaraların içindeki H3 adlı bir histon protein türünün CENP-A adlı bir başka türle değişiminden kaynaklanır. Devam etmekte olan bu Avrupa Birliği projesinde ulusal ve uluslararası ortakların da işbirliğiyle, H3 veya CENP-A içeren nükleozomların dinamik özelliklerini yüksek hesaplamalı araçlarla incelemiş ve farklılıkları karakterize edilmiştir. Benzer şekilde bağlayıcı histon H1 isoformu H1.0b'nin DNA sekansına bağlı olarak iki farklı bağlanma biçimi keşfedilmiştir. Bu sonuçlar uluslararası Structure dergisinde yayınlanmıştır (Louro et al., 2023). Kinetik aparatının hücre bölünmesi öncesindeki kurulumuna ait bir diğer makale de etki faktörü yüksek, uluslararası Trends in Biochemical Sciences dergisinde yayınlanmıştır (Kale et al., 2023). CENP-A içeren nükleozomun mitoz bölünme öncesi çözgen ortamının değişimine bağlı olarak dinamik yapısının değiştiğini gösteren bir başka makale yazım aşamasındadır. Bir kromozomda birden fazla kinetik aparatının oluşumuna engel olan mekanokimyasal sürece dair bir başka makale de yine yazım aşamasındadır.

Nadir Hastalık olarak Rahman Sendromu ve Bağlayıcı Histon H1-Aracılıklı Kromatin Katlanma Mekanizması (Yürütücü: Dimitar

Angelov, TÜBİTAK Ref #122Z215, 2022-2024, Rareboost Horizon ERA chair programı): Kromatinin yapı taşı nükleozom adı verilen disk şeklindeki küçük makaralardır. Ancak kromatinin üç boyutlu ve kapalı fiber yapısını oluşturabilmesi için bu makaraların birbirleriyle olan bağları yeterli değildir. Birçok canlıda bu süreç H1 adıyla anılan bağlayıcı histonlar aracılığıyla olmaktadır. Bağlayıcı histonların insanda görülen 11 isoformundan H1.4 adlı olan türünde yeni keşfedilen bir grup mutasyon yakın zamanda Rahman sendromu olarak adlandırılmıştır. Nadir hastalık tanımına giren Rahman sendromu hastalarında zekâ ve gelişme gerilikleri ve başka fizyolojik anomaliler tespit edilmektedir. Kale Lab yüksek performanslı hesaplama araçları kullanarak genotipi bilinen iki hastadaki bağlayıcı piston H1.4'un yapısal ve dinamik özelliklerini karakterize etmiştir ve Amerika'daki Rochester üniversitesinden ıslak deney ortaklarımızın FRET tek molekül deneyleriyle simülasyonlarımız valide edilmiştir. Bu makale yazım aşamasındadır.

Kanser Tedavisi İçin Yeni Nesil Rekombinant Antikor Parçacıklarının Geliştirilmesi (Yürütücü: Sibel Kalyoncu, TÜBİTAK Ref: #119Z161, sonuçlandı): Antikor mühendisliğinin karşılaştığı en büyük güçlüklerden biri antikorun antijene bağlanma gücünü artırırken stabilizesini koruyabilmektir. Bu amaçla yürütülen akademik ve özel çabalar büyük oranda antikorun çoklukla değişen bölgelerine yoğunlaşmaktadır. Oysa az değiştiği bilinen sayılı bazı amino asitlerin antikorun yapısı ve fonksiyonunda ciddi rolleri olduğuna dair deliller bulunmaktadır. Bu bağlamda 2023 yılında uluslararası BBA: dergisinde bir makale yayınlanmıştır (Arslan et al., 2023). Bir başka makale daha yine uluslararası

bir dergide hakem sürecindedir.

Korunma ve Tedavi Ulusal Platformu, Yeni Nesil Aşı Geliştirilmesi (Program yürütücüsü: İhsan Gürsel, proje yürütücüsü: Mayda Gürsel, TÜBİTAK Ref: 1004-TBTK-02-2021): Modern dış vesikül parçacıkları stratejileri ile bağışıklık cevabı baypas edilerek insan hücrelerine gen terapileri ve rekombinant protein ulaştırılabilmesi mümkün olmaktadır. Hanta virüs ve menenjitte karşı geliştirilmekte olan aşılar da labımız vesikül dış zarında bulunan yapısal proteinlerin in silico tasarımında rol oynamaktadır. Aynı zamanda STING patikası bazlı bağışıklık cevabının susturulmasında kritik rol oynayan bir enzim-inhibitör ikilisinin etkileşme mekanizması karakterize edilmiştir.

Öncü gen ifadesi faktörlerinin kromatinle etkileşimlerinin fiziksel boyutları: Hücrelerin yeniden programlanması öncü gen ifadesi faktörlerinin kromatinin bağlanmaya kapalı (uyuyan) bölgelerini aktive edip okunmaya açmasıyla başlar. Bu faktörlerden bazılarının DNA'ya bağlanıp onu ciddi boyutlarda deforme edebildikleri bilinmektedir. Bu bağlamda 2023 yılında Sox proteiniyle ilgili bir makalemiz uluslararası bir dergide basılmıştır (Ozden et al., 2023). Yine bu yıl kanserlerde metastaz sürecini tetikleyen iki faktörün etkileşme mekanizmasına dair ilginç bulgular edilmiştir.

Epigenetik enzimlerin ilaç benzeri küçük organik moleküllerle deaktive edilmesi: Kansere, DNA onarımı ve yaşlanma süreçlerinde kritik rol oynayan DNA'yı demetile eden DNMT3A enziminin aktivitesinin organik bir molekül aracılığıyla durdurulabildiği ortaya konmuştur.

Kale Lab allosterik bir mekanizma içeren bu süreci moleküler simülasyon araçlarıyla karakterize etmiştir. Bu sonuçları içeren makale uluslararası bir dergide hakem sürecindedir.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

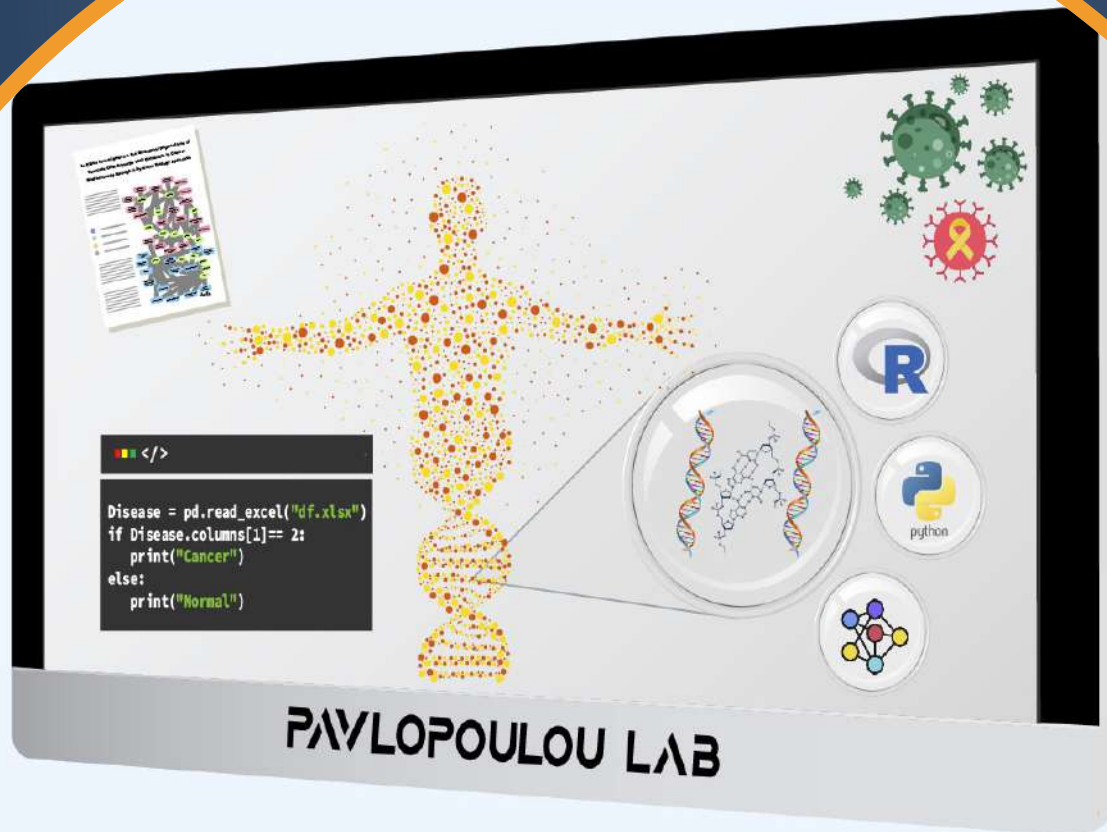
1. Boopathi, R., Danev, R., Khoshouei, M., Kale, S., Nahata, S., Ramos, L., Angelov, D., Dimitrov, S., Hamiche, A., Petosa, C., & Bednar, J. (2020). Phase-plate cryo-EM structure of the Widom 601 CENP-A nucleosome core particle reveals differential flexibility of the DNA ends. *Nucleic Acids Res*, 48(10), 5735-5748. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa246>
2. Dogan, D., Arslan, M., Ulucay, T., Kalyoncu, S., Dimitrov, S., & Kale, S. (2021). CENP-A Nucleosome is a Sensitive Allosteric Scaffold for DNA and Chromatin Factors. *J Mol Biol*, 433(6), 166789. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.166789>
3. Kale, S., Boopathi, R., Belotti, E., Lone, I. N., Graies, M., Schroder, M., Petrova, M., Papin, C., Bednar, J., Ugrinova, I., Hamiche, A., & Dimitrov, S. (2023). The CENP-A nucleosome: where and when it happens during the inner kinetochore's assembly. *Trends Biochem Sci*, 48(10), 849-859. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2023.07.010>

Pavlopoulou

Hesaplama Sistem Biyolojisi

Laboratuvarı

Grup Lideri: Athanasia Pavlopoulou



Kolon Karsinoma Hücrelerinde Anoikis Direnç Genlerinin Belirlenmesinde Crispr/Cas9 Genom Çapında Sekanslamanın Kullanılması (Yürütücü: Muzaffer Dükel, Araştırmacı: Athanasia Pavlopoulou, TÜBİTAK 1001, Ref: #120Z640; 2022-2025): Bu projenin temel amacı kolon kanseri hücrelerinde anoikis direncinde hayati rol oynayan genlerin Crispr/Cas9 genom dizilimi ile araştırılmasıdır. 2023 yılında, biyoinformatik yaklaşımlar kullanarak çeşitli insan kanser türlerinde anoikis direncinde rol oynayan genleri belirledik.

Yeni Multifonksiyonel Akıllı Yapay Virüs Taşıyıcı Sistemlerin Geliştirilmesi ve Crispr/Cas9 Genom Çapında Sekanslama İle Triple Negatif Meme Kanseri Hücrelerinde Belirlenen Afatinib Direnç Genlerinin Bu Sistemle Hedef Alınması (Yürütücü: Ruken Esra Demirdöğen, Danışman: Athanasia Pavlopoulou, TÜBİTAK 1001, Ref: #121S877; 2022-2025): Projenin ana amaçlarından biri, Üçlü Negatif Meme Kanseri (ing. TNBC) hasta örneklerinde Afatinib ilacına direnç kazandıran genleri belirlemektir. 2023 yılında bu bağlamda insan kanserlerinin çeşitli türlerinde Afatinib direnciyle ilişkili genlerin belirlenmesi amacıyla veri tabanı taraması ve biyoinformatik analizler yapıldı.

COST Action CA21169, DYNALIFE, "Bilgi, Kodlama ve Biyolojik İşlev: Yaşamın Dinamikleri" (WG1 ve WG2 A. Pavlopoulou): DYNALIFE'in temel hedefleri, mevcut modelleri ve teorileri karşılaştırıp entegre ederek genetik kodda ve DNA'nın kodlama bölgelerinde gözlemlenen düzenliliklerin teorik birleştirici bir yorumunu geliştirmek ve aynı zamanda yüksek düzeyde analiz yapmak, genomik ve proteomik verileri

aktarmak için istatistik, biyoinformatik ve makine öğrenimini uygulamaktır. 2023'ten bu yana, genomlar arasında görünme sıklıklarına (yok ve/veya nadir) dayalı olarak 'nullomerler' olarak bilinen minimal eksik dizilerin tanımlanmasına yönelik çeşitli taksonomik bölümlerdeki türlerin genom analizlerini gerçekleştiriyoruz.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. Özbek M, Toy HI, Oktay Y, Karakülah G, Suner A, Pavlopoulou A. An in silico approach to the identification of diagnostic and prognostic markers in low-grade gliomas. PeerJ. doi: 10.7717/peerj.15096.
2. Özbek M, Toy HI, Takan I, Asfa S, Arshinchi Bonab R, Karakülah G, Kontou PI, Geronikou SA, Pavlopoulou A. A Counterintuitive Neutrophil-Mediated Pattern in COVID-19 Patients Revealed through Transcriptomics Analysis. Viruses. doi: 10.3390/v15010104.
3. Toy HI, Karakülah G, Kontou PI, Alotai-bi H, Georgakilas AG, Pavlopoulou A. Investigating Molecular Determinants of Cancer Cell Resistance to Ionizing Radiation Through an Integrative Bioinformatics Approach. Frontiers in Cell and Developmental Biology. doi: 10.3389/fcell.2021.620248.

Karaca

Hesaplamaalı Yapısal Biyoloji

Laboratuvarı

Grup Lideri: Ezgi Karaca



Araştırma Takımı (2023): Doktora öğrencileri: Berçin Barlas, Burcu Özden, Büşra Savaş, Mehdi Koşaca; Yüksek Lisans Öğrencileri: İrem Yılmazbilek, Hilal Tay; Araştırmacıları: Beyza Kaynarca; Lisans öğrencileri: Atakan Özhan

Karaca Hesaplamalı Yapısal Biyoloji Laboratuvarı, protein-protein ve protein-DNA etkileşimlerini moleküler düzeyde anlamaya odaklı temel bilimsel araştırmalar yürütmektedir. Laboratuvarımızın en öncelikli hedeflerinden biri, karmaşık biyolojik sistemlerin modellenmesi ve analizi için yeni protokollerin geliştirilmesidir. Bununla birlikte, laboratuvarımızda proteinlerin spesifik bağlanma motiflerinin incelenmesi ve bu motiflerin dinamik etkileşimlerle nasıl ilişkilendirileceğinin araştırılması da önemli bir alanı kapsamaktadır. Bu çalışmalar sayesinde, protein etkileşimlerinin kanser ve nadir hastalıklar gibi önemli sağlık problemleri ile ilişkisi keşfedilmektedir. Bu bağlamda, 2023 yılında yürüttüğümüz başlıca çalışmalarımız şunlardır:

Identification of Pioneer Transcription Factor Binding Modes to Chromatin (Yürütücü: Ezgi Karaca, Araştırmacılar: Burcu Özden, Berçin Barlas, Büşra Savaş, Mehdi Koşaca, İrem Yılmazbilek, Proje Tipi: EMBO Installation Grant, Proje no: #4421, 2020-2025): Kromatinin temel birimleri olan nükleozomlar epigenetik süreçlerin merkezindedir. DNA, nükleozomlar içinde kromatin halinde sıkıştırıldığında bir transkripsiyon bariyeri oluşur. Bu kuralın istisnası öncü transkripsiyon faktörleridir (PTF'ler). "Klasik" transkripsiyon faktörlerinin aksine, PTF'lerin nükleozomlara direkt bağlandığı gösterilmiştir. Fakat bu önemlerine rağmen, gen aktivasyon mekanizmaları ve kromatin

bağlanma mekanizmaları hala belirsizdir. Bu proje kapsamında, SOX-PTF'in seçici bağlanma mekanizması deşifre edilmektedir.

PROT-ON: PROTein kompleks arayüzünü yeniden tasarlayacak kritik mutasyONların yapıya dayalı tespiti (Yürütücü: Ezgi Karaca, Araştırmacılar: Mehdi Koşaca, İrem Yılmazbilek, Proje Tipi: TÜSEB Araştırma Projesi, Proje no: 3933, 2020-2023): Canlı organizmalarda meydana gelen biyokimyasal olaylar, proteinlerin kendi aralarında ya da diğer makro moleküllerle (nükleik asit, karbonhidrat, peptit vs.) yapmış olduğu etkileşimler sonucu gerçekleşir. Bu etkileşim mekanizmalarının anlaşılması özellikle ilaç ve aşı geliştirme çalışmaları için kritik öneme sahiptir. 2023 Mart ayında ilk sürümü yayınlanan PROT-ON (<http://proton.tools.ibg.edu.tr:8001>) sunucumuz, protein-protein etkileşim arayüzünde meydana gelebilecek tüm nokta mutasyonlarının bu proteinlerin birbirine bağlanmasındaki etkisini hesaplar. Böylelikle milyonlarca yıllık evrim süresince, belki de hiç seçilmemiş olan etkileşim kombinasyonlarını bilgisayar ortamında modelleyebilmek mümkün hale gelmiştir. Projemiz 2023 yılında, Teknofest Biyoteknoloji ve İnovasyon kategorisinde birincilik ödülüne layık görülmüştür.

Analysis of Assembly and Interdomain Categories in the 15th Round of the Critical Assessment of Protein Structure Prediction (CASP) (Yürütücü: Ezgi Karaca, Araştırmacılar: Burcu Özden, Andriy Krysthfovych, Proje Tipi: CASP15, Proje no: Assembly and Interdomain Assessment, 2022-2023): Critical Assessment of Protein Structure Prediction (CASP), küresel ölçekte yapı tahmini alanında düzenlenen en

prestijli yarışmadır. Yarışmanın 15. turunda, protein kompleksleri ve tek zincirli domain-domain etkileşen proteinler kategorilerinde hakemlik görevini üstlenen Ezgi Karaca ve ekibi, bu alanda derin öğrenme yöntemlerinin birincil yöntem olarak kullanıldığı devrim niteliğindeki bir dönüm noktasında analizlerini gerçekleştirmiştir. Böylece, bu çalışma, yapı tahmini alanındaki güncel durumu analiz ederek, bilimsel literatüre değerli bir katkı sunmuştur ve gelecekteki araştırmalara ışık tutacak niteliktedir.

Dissecting the Dynamics of Protein-protein Interfaces (DynaBench) (Yürütücü: Ezgi Karaca, Sophie Sacquin-Mora, Chantal Prevost, Araştırmacılar: Berçin Barlas, Hilal Tay, Atakan Özsan, Proje Tipi: 2509 TÜBİTAK Fransa Dışişleri Bakanlığı (Bosphorus) ile İkili İşbirliği Programı, Proje no: 122N790, 2023-2025): Hüresel ortamdaki bir proteinin biyolojik aktivitesi, genellikle diğer proteinler ve nükleik asitler gibi çeşitli makromoleküler partnerleri içeren karmaşık bir etkileşim ağına dayanır. Sonuç olarak bu etkileşim ağının çözümlenmesi, proteinin hücredeki işlevinin anlaşılması için kritik öneme sahiptir. Ancak bu komplekslerin statik modelleri, protein arayüzünün dinamik davranışını ve zamana bağlı değişimini gözlemlemek için yeterli değildir. Bu proje kapsamında, çeşitli fonksiyonel gruplara sahip yaklaşık 250 protein kompleksi içeren Docking Benchmarking 5.5 veri tabanındaki komplekslerin moleküler dinamik simülasyonları gerçekleştirilmektedir ve protein-protein arayüzünün fizikokimyasal özelliklerinin ve etkileşimlerinin zamana bağlı analizlerini sistematik olarak gerçekleştiren analiz paketi geliştirilmektedir. Proje sonucunda, tüm simülasyon dosyaları araştırmacılarla

paylaşılacaktır. Böylece, başta ilaç araştırmaları olmak üzere birçok alanda kullanılacak benzersiz bir kaynak oluşturulmuş olacaktır. Ayrıca bu proje kapsamında 2023 yılında Fransa ve Türkiye ekiplerinin proje ziyaretleri gerçekleştirilmiştir.

Prediction of Protein Interaction Dynamics by Graph Neural Network (Yürütücü: Ezgi Karaca, Araştırmacılar: Mehdi Koşaca, Burcu Özden): Biyolojik mekanizmaların çoğu protein-protein etkileşimleri sayesinde mümkün olmaktadır ve bu sebeple bu etkileşimlerin doğasını anlamak biyolojik açıdan son derece kritiktir. Proteinlerin birbiriyle olan dinamik etkileşimlerini incelemek için sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri moleküler dinamik simülasyonlarıdır. Moleküler dinamik simülasyonları ile, proteinlerin atomları belirlenen zaman süresince temel fizik yasalarına göre istenen hücre ortamını taklit edilerek hareket ettirilir ve böylece fonksiyona ait bilgi elde edilir. Yapay zeka yaklaşımlarının hesaplamalı yapısal biyoloji alanında gösterdiği gelişmeler ışığında, bu projede, protein-protein etkileşim dinamiğini anlamada moleküler dinamik simülasyonları ile yapay zeka yaklaşımları birleştirilerek protein dinamiğini hızlı ve verimli bir şekilde ortaya çıkaran bir yaklaşım geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Exploring Interface Dynamics of Protein-protein Complexes Using Deep Learning Approaches (Yürütücü: Ezgi Karaca, Araştırmacılar: Burcu Özden, 2023-2024): Protein-protein etkileşimlerinin atomik düzeyde anlaşılması hüresel fonksiyonların incelenmesi için hayati öneme sahiptir. Bu kapsamda, günümüzde yaygın olarak kullanılan yöntem

moleküler dinamik simülasyonlarıdır. Ancak bu simülasyonların gerçekleştirilmesi yüksek hesaplama kaynağı, deneyim ve uzun bir zaman gerektirmektedir. Diğer yanda, protein yapı tahmini alanında derin öğrenme yöntemlerinin kullanılmaya başlanması ile birlikte bu yöntemlerin farklı alanlarda uygulanabilirliğinin test edilmesi de yaygınlaşmıştır. Bu proje ile protein-protein etkileşim dinamiklerinin mevcut derin öğrenme yöntemleri ile elde edilmesine yönelik, moleküler dinamik simülasyonlarına alternatif bir yaklaşım geliştirilmektedir.

2023'te öne çıkan çalışmalarımız: Hesaplamalı Yapısal Biyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirdiğimiz araştırmalarımız 2023 yılında SCI/SCIE indeksli dergilerdeki 8 makaleye, 1 dergi kapağına, 8 sözlü sunuma, 5 poster sunumuna konu olmuştur. Teknofest Biyoteknoloji ve İnovasyon kategorisinde ve İzmir Bilişim ve Teknolojileri Programı'nda birincilik ödülü almıştır. Bu çalışmalarımıza ek olarak, İBG'de "EMBO Practical Course, Integrative Modelling of Protein Interactions" çalıştay düzenlenmiştir.

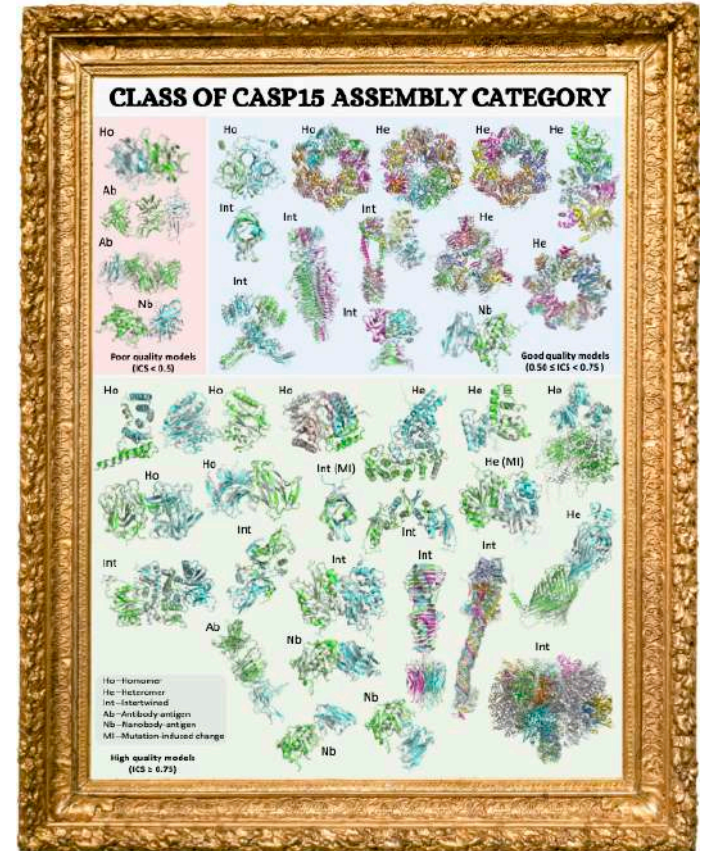
Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. Ozden, B., Kryshafovich, A., & Karaca, E. The Impact of AI-Based Modeling on the Accuracy of Protein Assembly Prediction: Insights from CASP15. *Proteins* (2023). doi: 10.1002/prot.26598
2. Ozden B *, Boopathi R *, Barlas AB, Lone IN, Bednar J, Petosa C, Kale S, Hamiche A *, Angelov D *, Dimitrov S *, Karaca E *, Differential

Histone-DNA Interactions Dictate Nucleosome Recognition of the Pioneer Transcription Factor Sox. *Journal of Chemical Information and Modeling* (2023). doi:10.1021/acs.jcim.2c01520

3. Koşaca M, Yılmazbilek I, Karaca E. PROT-ON: A structure-based detection of designer PROTeininterface MutatiONs. *Frontiers in Molecular Biosciences* (2023). doi: 10.3389/fmolb.2023.1063971

Figür: *Proteins* dergisi, Cilt 91, Sayı 12'nin ön kapağı. Kapak resmi, Burcu Özden vd. "The impact of AI-based modeling on the accuracy of protein assembly prediction: Insights from CASP15" başlıklı araştırma makalesine (<https://doi.org/10.1002/prot.26598>) dayanmaktadır.



BG

İmmün Düzenleme

Laboratuvarı

Grup Lideri: Bilgi GÜngör



CpG/Tat Nano Halka adjuvanlı intranazal aşılama ile dokuda yerleşik hafıza T hücresi oluşumu ve mukozanın viral enfeksiyonlara karşı korunması (Yürütücü: Dr. Bilgi Güngör, İBG, TUBİTAK 123R111, (2024-2026): Nisan 2023'te kurulmuş olan araştırma grubumuzun ilk projesinde, daha önce geliştirdiğimiz ve 'Nano Halkalar' adını verdiğimiz bağışıklık ajanlarınının mukozal uygulamalarına yoğunlaştık. Nano Halkaların intranazal uygulama ile sistemik ve lokal immün yanıtları arttırarak hava yolu ile bulaşan enfeksiyonlara karşı bağışıklığı güçlendirmeyi hedefliyoruz. İlk yıl boyunca ön hazırlıklar tamamlanmıştır. Deneyler için gerekli olan laboratuvar ekipmanları temin edilmiş ve deney protokolleri oturtulmuştur. Projede kullanılacak in vivo modeller için uygun genetik yapıya sahip fareler temin edilmiş ve koloniler çoğaltılmıştır. 2023 sonlarında yapılan başvurumuz sonucu, proje önerimiz TUBİTAK tarafından 1001 proje kapsamında destek almaya uygun bulunmuştur.

Korunma ve Tedavi Ulusal Platformu KORTUP, TÜBİTAK, (Yürütücü Adı: Prof. Dr. İhsan Gursel & Prof. Dr. Mayda Gursel, İBG, 1004, 2023-2027): Proje kapsamında geliştirilmesi hedeflenen aşı adaylarının in vivo fare modellerinde yapılacak olan etkinlik deneylerinde araştırmacı olarak görev alınacaktır. Bu aşı adaylarından biri olan Leishmania parazitinin sebep olduğu kutanoz leishmaniasise karşı oluşturduğu bağışıklık yanıtının değerlendirilmesi kısmında çalışmalara katılım sağlanmıştır.

Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler (PAN-TER) (Yürütücü Adı: Prof. Dr. Mehmet İnan, İBG, 1004-TBTK-01-2018): Proje kapsamında üretilen anti-PDL1 antikorunun etkinliğinin in vivo fare

modellerinde test edilmesi aşamasında projeye araştırmacı olarak katkı sağlanmaktadır. Bunun için NSG fare kolonilerinin fenotip kontrolü ve tümör modelinin oluşturması ile ilgili hazırlıklar yapılmıştır.

Hastaya Özel Kanser Organoidlerinin Pankreas Kanseri Tedavi Etkinliği ve Progresyonunun Belirlenmesinde Bir Kriter Olarak Kullanılması (Yürütücü Adı: Prof. Dr. Esra Erdal, İBG, 3230506 Sanayi Ar-Ge, TUBİTAK TEYDEB, 2023-2025): Projede hastalardan alınan tümör ve kan örneklerindeki bağışıklık hücre tiplerinin belirlenmesi için yapılacak olan çalışmalarda araştırmacı olarak destek sağlanmaktadır. İlk aşamada tek hücre haline getirilmiş tümörlerin akış hücre ölçerde immunofenotiplenmesi için pilot çalışmalar yapılmıştır.

Özbek

İnsan Genetiği

Laboratuvarı

Grup Lideri: Uğur Özbek



Özbek laboratuvarı, 2023 yılı Eylül ayında kurulmuştur. Laboratuvar, nadir ve tanısız hastalıklar konusunda faaliyet göstermektedir. Özbek laboratuvarında tüm genom dizileme, tüm ekzom dizileme, RNA dizileme, Sanger dizileme, qPCR, hücre kültürü çalışmaları yapılması planlanmakta olup, translasyonel ve ileri fonksiyonel çalışmalar İBG bünyesindeki Nadir ve Tanısız Hastalıklar Platformu (RUDiP) üyesi olan laboratuvarlar ile işbirliği içerisinde yapılacaktır.

Boosting the Rare Disease research and innovation capacity of the Izmir Biomedicine and Genome Center-RareBoost (Yürütücü-ERA Chair: Uğur Özbek, Horizon 2020, ERA Chairs grant #952346, 2020-2026): RareBoost projesi, İBG'nin "Nadir Hastalıklar Araştırma ve İnovasyon" alanında uluslararası bir mükemmeliyet merkezi olmasını sağlama amaçlı, Avrupa Birliği Ufuk 2020 ERA Chairs programı tarafından desteklenen bir projedir. Projenin temel amacı, İBG'nin Nadir Hastalık araştırmalarının hem nicelik hem de kalite açısından uluslararası bilimsel mükemmelliğe ulaşmasını sağlamaktır. Bunun yanında RareBoost projesi, İBG'deki tüm bilimsel, teknik ve idari personelin kişisel beceri kapasitelerini geliştirme, personelin inovatif düşünce yapısını güçlendirme, RareBoost'un araştırma bulgularını yeni tanısız ve terapötik yaklaşımlara dönüştürmeyi kolaylaştırma ve nadir hastalıklar paydaşları arasında ağ oluşturma, iletişim ve bilgilendirme amaçlarını taşır. RareBoost projesinin toplamda 6 adet iş paketi bulunmaktadır ve bu iş paketleri İBG araştırmacıları tarafından yürütülmektedir. Birinci iş paketi (proje yönetimi) Dr. Gerhard Wingender; ikinci iş paketi (ERA chair liderinin alımı) Prof. Dr.

Neşe Atabey; üçüncü ve dördüncü iş paketleri (araştırma kapasite geliştirme ve kişisel beceri kapasitesi geliştirme) ERA Chair lideri Prof. Dr. Uğur Özbek; beşinci iş paketi (akıllı uzmanlaşma ve inovasyon) Prof. Dr. Mehmet İnan ve altıncı iş paketi (paydaşlar arasında ağ oluşturma, iletişim ve bilgilendirme) Dr. Yavuz Oktay ve Doç. Dr. Duygu Sağ tarafından yürütülmektedir. Aralık 2023'te Dr. Begüm Utz 'Bilimsel İletişim Uzmanı' ve Kübra Ünal 'İdari Araştırma Asistanı' olarak projeye katılmışlardır.

Nadir hastalıklar, toplumda 2000'de 1 veya daha az görülen hastalıkları tanımlar. Toplamda 7000'den fazla nadir hastalık rapor edilmiştir. Bu nadir hastalıkların yaklaşık %80'i genetik kökenlidir. Akraba evliliğinin diğer Avrupa ülkelerine göre daha sık görüldüğü ülkemizde, bazı nadir hastalıkların görülme sıklığı da yüksektir. Türkiye'de yaklaşık 5-6.4 milyon kişinin nadir hastalıklardan muzdarip olduğu düşünülmektedir. İBG, hem eşsiz bilimsel araştırma kapasitesi hem de kapsamlı altyapı olanakları sebebiyle Türkiye'de nadir hastalıkların araştırılması ve teknolojik gelişmelerin hızlandırılmasına öncü olmak için ideal bir kurumdur. Bu sebeplerle desteklenen RareBoost projesi, öncelikle nadir hastalıklar alanında uzman ve projenin amaçlarını öne taşıyacak bir akademisyenin İBG'ye katılmasını içeriyordu. Prof. Dr. Uğur Özbek Eylül 2023'te RareBoost projesi lideri (ERA Chair) olarak İBG'ye katılmıştır. Dr. Özbek'in liderliğinde İBG'de Nadir ve Tanısız Hastalıklar Platformu (RUDiP) kurulmuştur. RUDiP, nadir ve tanısız hastalıklarla ilgili, farklı temel, translasyonel, teknolojik ve endüstriyel araştırmalar alanlarında uzmanlığa sahip 16 araştırma lideri ve onların gruplarından oluşmaktadır. Platformun amacı,

araştırmacıların farklı uzmanlık alanları ile en ileri araştırma tekniklerini kullanarak nadir hastalıklar hakkındaki bilgimizi ileriye taşımak ve etkilenen bireyler için yenilikçi teşhis yöntemlerine ve tedavi seçeneklerine yol açmaktır. RUDiP aylık toplantılarda bir araya gelerek nadir hastalık çalışmaları üzerine planlar oluşturmaktadır.

Aralık 2023'te 'Nadir ve Tanısız Hastalıklar Araştırma Alanı Paydaşları için Durum ve İhtiyaç Belirleme Anketi' yapılarak bu alandaki araştırmacıların görüşleri alınmış ve eksikliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır. 22 Aralık 2023 günü aynı konuda bir çalıştay gerçekleştirilmiştir. Çalıştay, nadir hastalıklar konusunda uzman 68 araştırmacı, klinisyen, kamu yetkilisi ve sivil toplum kurumu temsilcisini bir araya getirmiştir. Çalıştayda Türkiye'de nadir hastalıkların teşhisi ve tedavisi ile ilgili zorluklar tartışılmış ve Türkiye'de nadir hastalıklar hakkındaki farkındalığın artırılması için uzmanların fikir ve önerileri alınmıştır. Çalıştayın ve yapılan anketin sonuçları bir rapor ve sonrasında yayın haline getirilecektir.

RareBoost projesi kapsamında, her ay nadir hastalıklar konusunda uzman araştırmacılar tarafından verilen seminerler planlanmıştır. Bunun yanında, her ay 'Nadir ve Tanısız Hastalıklar Danışma Konseyi' toplantıları ile İzmir ve Ege Bölgesi'ndeki klinik araştırmacılarla, iBG araştırmacılarını bir araya getirerek işbirliği ile çözümsüz veya tanısız kalmış vakaların çözümü için çalışmalar başlatılmıştır.

Deep-CP: Serebral Palsi için AlphaFold Tabanlı Derin Öğrenme Temelli Varyant Patojenisite Tahmin Aracı Geliştirilmesi (Yürütücü: Prof. Dr. Günseli Bayram Akçapınar; Araştırmacı: Prof. Dr. Uğur Özbek, Acıbadem Üniversitesi,

TÜBİTAK-1001, 221S889, 2022-2025): Serebral Palsi (SP), erken çocukluk döneminde ortaya çıkan ve tutulum bölgesine bağlı olarak; spastik, diskinetik ve ataksik alt tiplerine ayrılan, nadir görülen bir nöromotor bozukluktur. SP etiolojisinde hem çevresel, hem de genetik etkenlerin rol aldığı bilinmektedir. Son yıllarda SP ile ilişkilendirilmiş yeni genler ortaya çıkarılmıştır. Hastalığın alt tipleri, düşük prevalansı, çevresel faktörlerin etkisi ve yüksek fenotip çeşitliliği sebebiyle ayırıcı tanısı zordur.

TÜBİTAK tarafından desteklenen bu proje, hem derin öğrenme algoritmalarının ilk defa bu hastalıkla ilişkili varyant çalışmalarında kullanılması bakımından, hem de SP ilişkili varyant patojenisitesi tahminlerinde yapay zeka temelli 3-Boyutlu (3D) protein yapı özniteliklerini, yapı-işlev ilişkilerini, protein stabilitesine dayalı dinamik öznitelikleri dahil etmesi bakımından çok yönlü ve özgündür. Proje kapsamında, Türkiye SP kohortuna Trio-Tüm Ekzom Dizileme (Trio-WES) analizi yapılarak, ilişkili genler/varyantlar belirlenecek, daha önce standart analizleri yapılmış, ancak SP-gen ilişkisi belirlenememiş vakalar için derin analiz yapılacaktır. Türkiye kohortu ile 250 Trio-WES analizi yapılmış Yale kohortunda belirlenen tüm aday gen ve varyantların patojenisiteleri Deep-CP patojenisite tahmin aracı kullanılarak belirlenecektir. 2023 yılı içerisinde derin öğrenme modelinin eğitilmesi için gerekli datasetler hazırlanmış, bu kapsamda literatürde Serebral Palsi ile ilişkilendirilmiş gen listesinin son hali oluşturulmuştur. Bu genler temel alınarak, ClinVar ve diğer veritabanlarından (EVS, HapMap...) bu genlerde bulunan varyantlar ve onların ACMG kriterlerine göre belirlenen patojenisite değerleri elde edilmiştir. Yeniden analiz için oluşturulmuş, Acıbadem Sağlık Grubu

Hastaneleri Nöroloji ve Çocuk Genetik Hastalıkları Kliniklerine gelen, yönlendirilen, SP tanısı almış ya da SP kliniği ile ilişkili semptomlar gösteren ekzom negatif hastalar ile kohortun klinik ve tüm ekzom verilerinin reanalizleri tamamlanmıştır. Yeniden analizi gerçekleştirilmiş, proje için SP hasta seçim kriterlerine uygun hastalardan, klinik ya da tüm ekzom dizilimi ile nedensel varyantı bulunamayan hastaların ileri analizleri için derin fenotipleme süreci devam etmekte olup, Trio-WES analizleri için örnek toplanmakta ve dizileme süreci devam etmektedir.

Akut Miyeloid Lösemi Hastalığında Gözlenen Klinik Heterojenitenin İleri Omik Teknolojiler ile Karakterizasyonu ve Tedavi Direncine Neden Olan Biyobelirteçlerin Belirlenmesi (Yürütücü: Prof.Dr. Uğur Özbek, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, TÜBİTAK 1001,222S369, 2023-2026):

Akut miyeloid lösemi (AML), olgunlaşmamış miyeloid öncü hücrelerin kemik iliğinde birikimiyle karakterize klonal bir hematolojik malignitedir ve erişkin lösemilerin en sık görülen türüdür. AML, ileri derecede genetik heterojenite içermektedir. Bu genetik değişimler tek nükleotid varyasyonlarına ek olarak daha büyük insersiyonlar ve delesyonlar, füzyon genleri ve diğer yapısal varyasyonlar, değişen gen anlatım profilleri ve hatta epigenetik değişimler gibi çeşitli genomik anormallikleri içermektedir.

Bu projedeki amacımız, moleküler alt yapı ve tedavi yanıtı açısından son derece heterojen olan AML hastalığında uzun ve kısa okumalı yeni nesil dizileme yaklaşımları kullanarak güncel tanı ve tedavi protokollerinde yer alan tüm genomik değişimleri (SNV, yapısal varyasyonlar, tek nükleotid değişimleri v.d.) eş zamanlı ve kısa sürede saptayabilmek, transkriptomik yaklaşım

ile tanı süresini düşürecek bir biyoenformatik analiz akışı oluşturmak ve tedavi direncine neden olabilecek izoformları tanımlayarak yeni tedavi hedefleri belirlemektir. Bu proje, AML etiyojisinde yer alan heterojen genomik ve transkriptomik değişimlerin tamamının RNA dizileme ve buna özgü tarafımızca geliştirilmiş biyoenformatik iş akışı süreçleri ile kısa sürede saptanacak olması yönü ile özgündür. Bunun yanı sıra, uzun okumalı DNA dizileme ile yeni gen düzenlemeleri/gen varyantlarının belirlenmesi ve transkriptom düzeyinde izoform analizleri sayesinde hem AML patogenezinde rol alabilecek hem de tedavi direncine neden olabilecek yeni ve uzun izoformların (full-length isoform)tekhücre seviyesinde belirlenecek olması yönleri ile de özgün çıktı değeri taşımaktadır. Proje sonunda elde edilecek bilgilerle takipli hastaların risk sınıflandırılması, tedavi kararları ve tedaviye direnç/nüks durumları transkriptom seviyesinde incelenecektir. Bu sayede AML patogenezinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunarak gelişmiş tanı yaklaşımlarının, klinik değerlendirmelerin ve yeni tedavi stratejilerinin önünün açılması sağlanacaktır. 2023 yılında hastalardan tanı anında ve takip süresince alınan kemik iliği/periferik kan örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait diğer testler (kan testleri, genetik testler vb.), hasta bilgileri (yaş, cinsiyet, aile öyküsü gibi) ve uygulanan tedavi protokollerini toplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen numunelerden RNA ve PBMC izolasyonları gerçekleştirilmiş ve izole edilen numunelerin saflık ve konsantrasyonları değerlendirilmiştir (Nanodrop, Qubit, Bioanalyzer). Numuneler biyobanka biriminde uygun koşullarda arşivlenmiştir. İlk grup hastalara ait kısa okumalı RNA dizileme çalışmaları ve analizlerine başlanmıştır.

Şentürk

İşlevsel Kanser Genomiği

Laboratuvarı

Grup Lideri: Şerif Şentürk



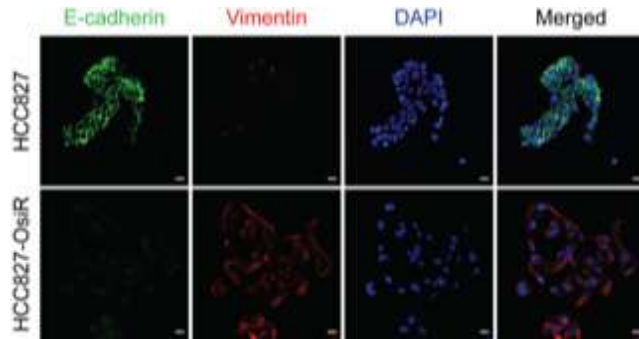
“Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde Osimertinib Direnci: FOSL1 ve JUN Transkripsiyon Faktörlerinin Rolü ve Sentetik Letal Etkileşimleri” adlı proje TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir. Projenin özgün amacı genetik temelli olmayan birinci basamak Osimertinib direncinde FOSL1 ve JUN transkripsiyon faktörlerinin rolünü incelemek ve EGFR yolağı ile sentetik letal etkileşimde rolü olabilecek genleri/sinyal yolaklarını tanımlamaktır. Bunun için, bir önceki TÜBİTAK destekli NSF projemizde, özgün EpiTransNuc kütüphanesi aracılı Osimertinib varlığında ve yokluğunda CRISPR knock-out tarama deneyi gerçekleştirilmiş olup, FOSL1 ve JUN transkripsiyon faktörlerinin Osimertinib direncinin regülasyonunda modülatör görevi olabileceği ortaya konulmuştur. Öncelikli olarak çalışmamızda, FOSL1 ve JUN transkripsiyon faktörlerinin Osimertinib direncine yönelik sentetik letal moleküler etkileşimleri genetik ve farmakolojik yönden incelenmiştir. Bunun için, FOSL1 ve JUN knock-out hücre klonları hazırlanıp immunoblot aracılı klon verifikasyonundan sonra, gen susturmanın Osimertinib’e karşı olan yanıtı geri kazandırıp kazandırmadığı EGFR yolak aktivitesindeki değişimler, hücre döngüsü analizi, BrdU işaretleme, MTT boyaması, hücrelerin farklı Osimertinib dozlarında görülen apoptoz profili, 2B koloni formasyon, yara iyileşmesi ve invazyon deneyleri ile araştırılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı AP-1 inhibitörünün (SR11302) değişken dozları ve Osimertinib ile de gerçekleştirilmiştir. Çalışmada dirençli hücrelerde parental kontrollere göre aktif kromatin bölgeleri ATAC dizileme ile incelenmiş olup, FOSL1 ve JUN’un genom üzerinde bağlandıkları bölgeleri ve dirençle olan ilişkisini aydınlatabilmek için CHIP dizileme deneyleri gerçekleştirilmiştir. CRISPR-

temelli genetik ablasyon ile elde edilen FOSL1 ve JUN knock-out klonların EGFR yolağı ile sentetik letal etkileşimlerinin in vivo değerlendirmesi için NU/NU fareler optimizasyon deneylerinde kullanılmıştır.

Bu çalışmalar kapsamında söz konusu faaliyet yılında, 8-12 Temmuz tarihleri arasında Tours, Fransa’da düzenlenen 47. FEBS kongresinde **“Osimertinib Resistance Mechanisms in Non-small cell Lung Cancer using focused CRISPR screen: FOSL1 and JUN”** başlıklı bir poster sunumu gerçekleştirilmiştir.

Osimertinib’e karşı direnç mekanizmaları, EGFR mutasyonlarını ve alternatif sinyal yollarının anormal aktivasyonunu içerir ve dirençli hücrelerin yüksek heterojenitesi sebebiyle direnç mekanizmaları çeşitlidir. Bu bağlamda Osimertinib direnci farklı hücre hatları arasında da çeşitlilik gösterir ve genelleştirilmesi zordur. Bu yüzden tek dirençli hücre modeli direnç mekanizmalarının genelleştirilmesi için yeterli değildir. Bu sebeple Osimertinib direnç mekanizmalarının aynı rejimle farklı Osimertinib dirençli hücre modelleri geliştirip, bu modellerin hem moleküler hem de transkriptomik karakterizasyonları sonucunda Osimertinib direnç mekanizmalarının ortak paydasını ortaya koyma amacıyla iki farklı KHDAK hücre hattı ile (PC9 ve H1975) Osimertinib dirençli hücre hatları elde edilmiştir. Elde edilen hücre hatları parentallere göre >1000 kat daha fazla Osimertinib dozuna dirençli hale gelmiştir. Ayrıca hücrelerin EGFR yolak aktivitelerinde değişimler meydana gelmiştir. Ayrıca dirençli hücre hatları farklı Osimertinib varlığında hücre döngüsü, koloni oluşturma kapasitesi, hücre sağkalımı ve motilitesinde değişiklik meydana

gelmediği görülmüştür. Ek olarak dirençli hücre hatları parental hücreler ile birlikte RNA-dizileme yapılmıştır. Bu projede dirençli hücre modellerinin arasındaki moleküler ve transkriptomik analizleri sonucunda Osimertinib direncini regüle eden mekanizmayı ortaya koyması için öncü veriler üretmesini bekliyoruz ve bu şekilde Osimertinib direncinin üstesinden gelme stratejilerine ışık tutacağını düşünüyoruz. Bu proje bir yüksek lisans tezini desteklemektedir.



Malign Plevral Mezotelyoma'da BUB1 Geninin Moleküler Rolünün Araştırılması: Bu proje, TÜSEB Ar-Ge Proje Destek Programı tarafından desteklenmektedir. Nadir bir kanser olarak sınıflandırılan malign plevral mezotelyoma (MPM) agresif ve ölümcül bir kanserdir. İnsidansı giderek artmakta olan MPM'nin günümüzdeki tedavisinde multimodal kemoterapi, radyasyon ve cerrahi rezeksiyon seçenekleri kullanılmaktadır. Ancak bu tedavi metodunun başarısı oldukça kısıtlıdır. İmmünoterapiler dışında MPM'nin onaylanmış hedefli tedavisi bulunmamaktadır. Yüksek çıktılı genomik analizlerle elde edilen verilere rağmen MPM literatüründe sınırlı sayıda moleküler çalışma bulunmaktadır. Dolayısıyla MPM patogenezinin mekanizmaları halen çok iyi bilinmemektedir. TÜBİTAK 3501 desteğiyle yürütülmüş ve MPM

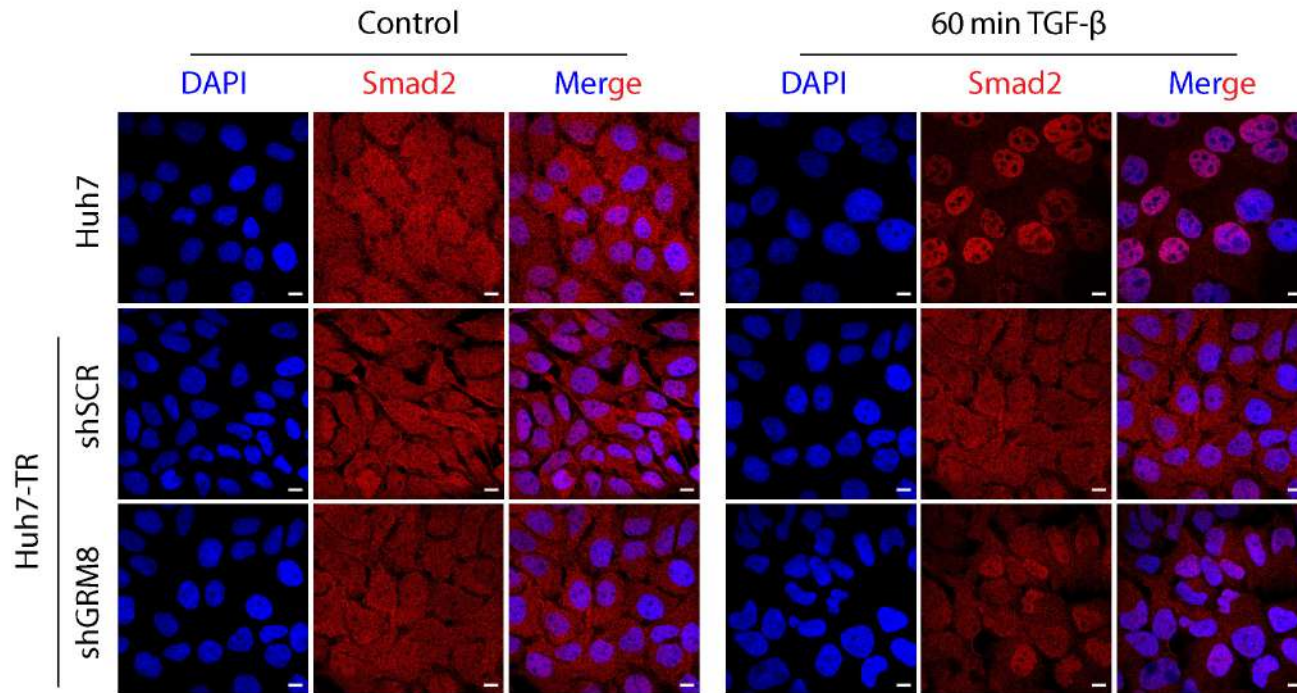
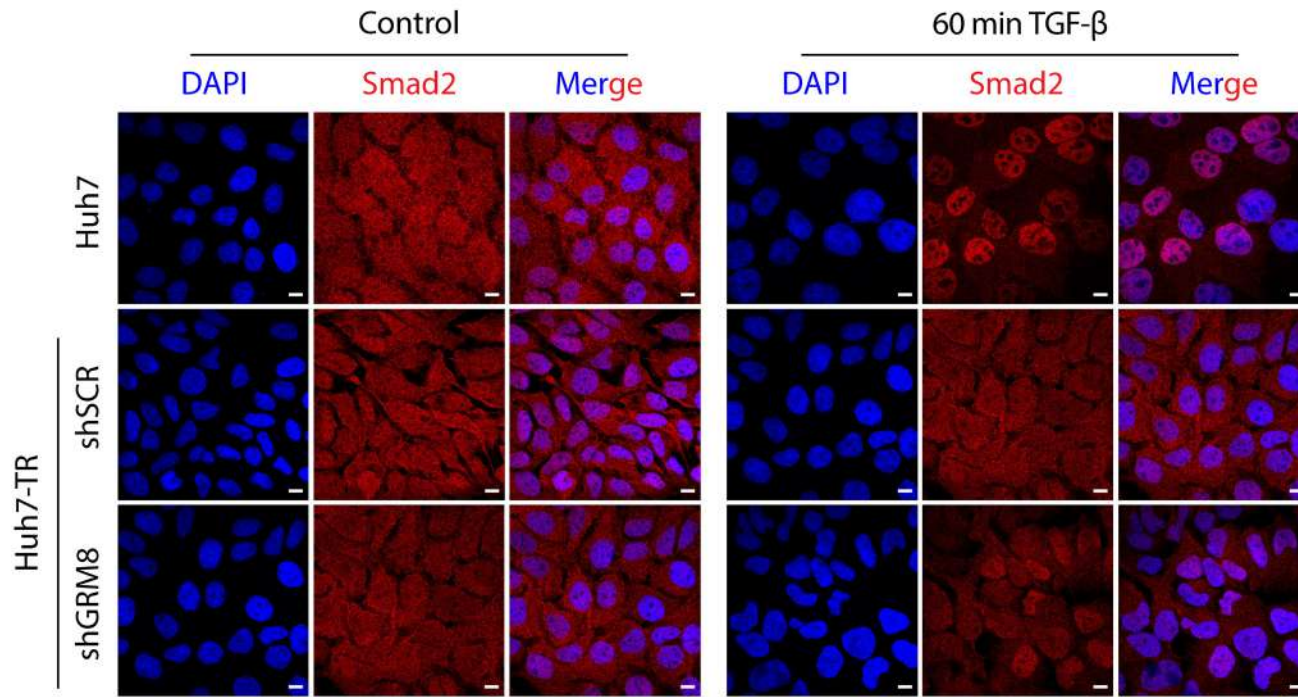
moleküler biyolojisine önemli katkısı olabilecek önceki bir projemizde 3 farklı MPM hücre hattında (H2052, H2452 ve H28) ve kontrol olarak tümörojenik olmayan insan mezotel hücre hattında (MeT-5A) karşılaştırmalı olarak tüm genom CRISPR/Cas9 negatif seçim taraması gerçekleştirilmiş ve elde edilen sonuçlara göre ardından yapılan validasyon çalışmalarımız sonucunda BUB1 geninin MPM hücre hatlarında sağkalım için gerekli olabileceği bulgulanmıştır. Bir önceki dönemde ve bu sonuçlar üzerinden kurgulanan mevcut projenin amacı, BUB1 geninin MPM patogenezindeki moleküler rolünün BUB1 susturulmuş monoklonal hücreler kullanılarak in vitro ve in vivo araştırılmasıdır. Söz konusu faaliyet yılında, bu amaç doğrultusunda, bahsi geçen 3 MPM hücre hattında BUB1 geninin tamamen susturulduğu monoklonal alt hücre hatları elde edilmiş ve hücrelerin kontrol hücrelerine kıyasla proliferasyon ve agresif kanser fenotipleri yönünden değişimleri karakterize edilmiştir. Ayrıca, öncül projemizden elde edilen veriler, bu faaliyet döneminde makaleye dönüştürülmüştür.

Mesane Kanseri ve RUVBL1/2 Kompleksi Araştırması: Mesane kanseri, ürolojik kanserler arasında en yaygın ve nüks ile kötü huyluluk oranları en yüksek olan bir türdür. Ancak, mevcut tedavilerin yetersizliği sebebiyle bu kanser türüne yönelik daha etkili terapötik yaklaşımların geliştirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla, laboratuvarımızda farklı mesane kanseri hücre hatlarında gerçekleştirilen tam genom CRISPR/Cas9 taramasıyla mesane kanseriyle ilişkilendirilen yeni genlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu tarama, hücrelerin hayatta kalması için RUVBL1 ve RUVBL2 genlerine bireysel olarak bağımlı olabileceğini göstermiştir.

RUVBL1 ve RUVBL2, kompleks bir yapı oluşturarak AAA+ ATPazlar olarak işlev görürler ve birçok hücrel süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynarlar. Araştırmamızın devamında, RUVBL1/2 kompleksinin mesane kanseri hücrelerinde kalımı ve agresif fenotipleri üzerindeki etkilerini inceledik. CRISPR taramasının sonuçlarını rekabet testi kullanarak doğruladık ve RUVBL1/ RUVBL2 genlerinin knockout'unun mesane hücre hatlarının hayatta kalmasını azalttığını gösterdik. Ayrıca, RUVBL1/2'nin tükenmesinin mesane kanseri hücrelerinde hücre çoğalmasını, hayatta kalımını ve 2D koloni oluşum kapasitesini azalttığını gözlemledik. Ayrıca farmakolojik etkilerin değerlendirilmesi amacıyla, RUVBL1/ RUVBL2 kompleks inhibitörü olan CB-6644'ün farmakolojik etkilerini inceledik ve mesane kanserinde hücrelerin proliferasyonunu ve 2D koloni oluşturma kapasitelerini inhibe ettiğini tespit ettik. Daha sonra, bu sonuçların altında yatan nedenlerin araştırılması amacıyla CB-6644 ile hücre döngüsü analizi ve Annexin V deneyleri gerçekleştirildi. Bu aşamadan sonra J82 ve RT4 hücre hatları önceliklendirildi. Hem J82 hem de RT4 hücreleri hücre döngüsünün G2 evresinde durma gösterdi ve RUVBL1/2 ATPaz inhibitörü aracılığıyla doza bağımlı apoptoz indüksiyonu gözlemledik. Sonuç olarak, bu çalışma mesane kanseri tedavisi için potansiyel yeni hedeflerin ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunmuştur. RUVBL1/2 kompleksinin mesane kanseri biyolojisindeki önemini anlamak, daha etkili terapötik yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Bu çalışmalar ayrıca bir yüksek lisans tezine konu olmuştur.

**Hepatoselüler Kanserde TGF-β Tarafından
İndüklenen Senesens Karşıtı Direnç**

Mekanizmalarının Tüm Genom Transkriptom Analizi ile Araştırılması: TÜBİTAK 3001 projesi ile desteklenen bu proje kapsamında, iyi diferansiye hepatoselüler kanser hücresi olan ve TGF-β muamelesine güçlü bir senesens yanıtı olan Huh7 hücre hattından uzun süreli TGF-β muamelesi ile elde edilen dirençli klonlardaki (Huh7-TR) senesens yanıtısızlığının moleküler mekanizmaları araştırılmaktadır. Bu bağlamda öncelikle ortak aracı Smad4 ile birlikte Smad3'ün, Huh7 hücrelerinde TGF-β kaynaklı büyüme durması ve hücrel yaşlanmanın ortaya çıkmasında baskın bir rol oynadığı gösterilmiştir. Kısa süreli TGF-β uyarımı ile güçlü yaşlanma tepkisini açıkladıktan sonra, Huh7 hücrelerinin kronik (uzun süreli) TGF-β maruziyetine nasıl tepki verdiğini araştırılmış ve Huh7-TR hücrelerinin, TGF-β aracılı morfolojik değişikliklere, yaşlanma indüksiyonuna, DNA sentezi kaybına ve G1 hücre döngüsü durmasına tepki eksikliğinin eşlik ettiğini farklı bir fenotip sergilediği gösterilmiştir. Senesens durumundan kaçış, mezenkimal özelliklerin benimsenmesiyle ilişkilendirilmiştir. TGF-β'ya duyarlı ve dirençli durumların gen ekspresyon profillerini tanımlamak için, RNA sekanslama ve biyoinformatik analizler aracılığıyla bu direnç mekanizmasında rol alabilecek potansiyel adaylar belirlenmiştir. Bu adaylar içinde ön plana çıkan MARK1, GRM8 ve PLA2G4A genlerinin Huh7-TR hücre hattında CRISPR aracılı susturulması gerçekleştirilmiştir. Elde edilen klonlarda TGF-β varlığındaki senesens yanıtı çeşitli yöntemlerle incelenmiş ve gelişen direnç fenomeninde birden fazla genin yer alabileceği gösterilmiştir. Söz konusu faaliyet yılında proje konusuyla ilgili olarak bir araştırma makalesi hazırlanmıştır.



Malign Plevral Mezotelyoma ip-Üstü-Tümöroid Modelinin Translasyonel ve Preklinik Etkinliğinin BUB1 ve RUVBL1 İnhibisyonu Ekseninde Araştırılması: Geçtiğimiz faaliyet yılında başvurulan bu proje söz konusu faaliyet yılında Araştırma Üniversitesi Destek Programı (ADEP) tarafından desteklenmeye hak kazanmıştır. BUB1 ve RUVBL1 genlerinin MPM'deki anti-kanser rolü belirsizdir. Ayrıca, bu genleri ya da kodladıkları enzimleri hedefleyen tedavi yöntemleri henüz bulunmamaktadır. Bu bağlamda önceki projemizde MPM'de moleküler ve genetik bağımlılıkları tanımlamak amacıyla üç farklı kanser hücre hattında (tümörigenik olmayan kontrol hücre hattı ile karşılaştırılabilir olarak) tüm genom CRISPR/Cas9 knockout taraması gerçekleştirilmiştir. Genetik ablasyon ve farmakolojik inhibisyon deneyleri ile MPM hücrelerinin BUB1 ve RUVBL1 genlerine bağımlı olabileceği bulgulanmıştır. Literatür verileri ve ön çalışmalarımıza dayanarak, sunulan projede, BUB1 ve RUVBL1 genlerinin (1) hasta kaynaklı MPM tümöroidlerinin (hücre kültüründe ve mikroakışkan ip-üstü-tümör modellerinde) proliferasyonu ve sağkalımında önemli rol oynadığı, (2) genetik ablasyonlarının ve farmakolojik inhibisyonlarının anti-kanser potansiyeli bulunduğu ve (3) mikroakışkan ip-üstü-tümör modellerinin preklinik ve translasyonel araştırma ve geliştirme çalışmalarında verimli araçlar olabilecekleri hipotezi test edilecektir.

Atabey

Kanser Biyolojisi ve Sinyal İletimi

Laboratuvarı

Grup Lideri: Neşe Atabey



Karaciğer metastazı gelişiminde HGF/c-Met yolağının rolünün tümör mikroçevresini içeren koşullarda incelenmesi (Yürütücü: Neşe Atabey, Araştırmacılar: Deniz Nart, Funda Yılmaz Barbet, Alper Uğuz, Murat Sezak, Gülçin Çakan Akdoğan, Peyda Korhan, Gülhas Solmaz, Danışmanlar: Tayfun Yoldaş, TÜBİTAK 1001, 119S698, 2020-2023): Bu çalışma kapsamında hepatoselüler karsinomada (HCC) vasküler invazyon ve kolorektal kanserinde (CRC) karaciğer metastazı gelişimi süreçlerinde karaciğer mikroçevresinin c-Met aktivasyonundaki rolü ve karaciğerdeki metabolik mikroçevre değişikliklerinin c-Met aktivasyonuna etkisi geliştirilen 3D kültür sisteminde protein analizleri (RPPA) ile incelenmiştir. Ege Üniversitesi Patoloji ve Genel Cerrahi Anabilim Dalları ile gerçekleştirilen karaciğer ve kolon kanseri hasta örneklerinde hedef moleküllerin IHC boyamaları ve analizleri tamamlanmıştır. Aynı zamanda Dr. Gülçin Çakan Akdoğan ve ekibiyle birlikte oluşturulan zebrabalığı modelinde yapılan çalışmalar tamamlanmıştır. Proje boyunca 2 DEÜ, İBG-enstitü doktora öğrencisi, bir Tıp Fakültesi uzmanlık öğrencisi, 2 lisans öğrencisi, 3 STAR bursiyeri lisans öğrencisi, 2 doktora sonrası araştırmacı eğitim almıştır. Bu proje kapsamında EACR (European Association for Cancer Research 2022) kongresinde iki adet bildiri sunulmuştur. Proje verilerinden köken alan bir makalenin yazım çalışmaları tamamlanmıştır ve revizyon aşamasındadır. 2023 yılında sonuç raporu tamamlanmış ve proje başarıyla sonuçlanmıştır.

Karaciğer Kanserinin Tedavisinde Yeni Bir Strateji: c-Met Reseptör Tirozin Kinaz Proteinindeki Nedilasyon Bozukluklarının Küçük

Moleküller İle İnhibisyonu (Proje Yürütücüsü: Neşe Atabey, ABD Ekibi Yürütücüsü: Aykut Üren, Araştırmacılar: Ezgi Karaca, Burcu Kaplan Türköz, Gülçin Çakan Akdoğan, Doktora Sonrası Araştırmacı Yeliz Yılmaz, TÜSEB Yenilikçi İlaç Geliştirme Stratejik ARGE çağırısı, 6860, 2021-2023): Bir post-translasyonel modifikasyon olan nedilasyon, NEDD8 proteininin hedef proteinlerdeki lizin amino asitlerine kovalent bağ ile eklenmesi sonucu gerçekleşir ve HCC'de genel nedilasyon mekanizmasının önemli bir rol oynadığı daha önce belirlenmiştir. Atabey Kanser Biyolojisi ve Sinyal İletimi Laboratuvarı'nda gerçekleştirilen ve henüz yayınlanmamış çalışmalarda ise c-Met'in nedilasyon hedeflerinden birisi olduğu ilk kez gösterilmiştir. Spesifik c-Met inhibitörü ve nedilasyon inhibitörünün birlikte kullanımının c-Met aktivasyonunu, HCC hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu önemli ölçüde baskıladığı belirlenmiştir. Bu projede ise öncelikle HCC'de c-Met'in nedilasyon mekanizması aydınlatılması, daha sonra yapılacak küçük molekül kütüphanesi taramaları ile HCC hücrelerinde nedile olan c-Met'i hedef alan bir inhibitörün belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu yolla öncelikli olarak tümör hücrelerinde artan nedile c-Met'i hedefleyen daha etkin, yan etkileri daha düşük hedeflenmiş bir tedavi stratejisinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Proje kapsamında nedile c-Met'in üç boyutlu yapısının SAXS ölçümleri ile belirlenmesine yönelik çalışmalar için EMBL-Hamburg'da yer alan Petra III BIO-SAXS sistemi kullanılmıştır. Ege Üniversitesi'nden Kaplan-Türköz Lab. ortaklığı ile c-Met kinaz domainini içeren His-c-Met ve His-NEDD8 proteinleri IPTG indüksiyonu sonrası yüksek miktarlarda üretilmiş, düzeyde saflaştırılmış ve farklı konsantrasyonlarda ve

sürelerde inkübasyon denemeleri yapılarak SEC-SAX ölçümleri yapılmıştır. Ayrıca c-Met nedilasyon bölgelerini belirlemek için farklı sürelerde indüklenen hücrelerde c-Met proteini immünopresipitasyon yöntemiyle izole edilmiş ve en yüksek nedilasyonun görüldüğü koşullar belirlenmiştir. Bu koşullarda aktive edilen c-Met, karaciğer kanseri hücrelerinden immünopresipitasyon yöntemiyle izole edilmiş ve Georgetown Üniversitesi Lombardi Comprehensive Cancer Center'da LC-MS/MS analizleri gerçekleştirilmiştir. İki yeni aday lizin bölgesi belirlenerek bu bölgelerin mutasyonları tasarlanmıştır. Ayrıca projenin doktora sonrası araştırmacısı Dr. Yeliz Yılmaz, Prof. Aykut Üren'in Georgetown Üniversitesi'ndeki laboratuvarını ziyaret ederek SPR analizleri için kütüphane ve Biacore çiplerini c-Met intraselüler (ICD) ve ekstraselüler (ECD) domainleri ile kaplama hazırlıklarını gerçekleştirerek surface plasmon resonance (SPR) yöntemi konusunda eğitim almış ve deneyim kazanmıştır. Bu kapsamda Biacore 4000'de NIH Developmental Therapeutics Program tarafından sunulan "Diversity Set VII" ve "Mechanistic Set VI" kütüphaneleri kullanılarak yaklaşık 2400 küçük molekül taraması yapılmıştır. Yapılan analizlere göre c-Met ICD'ye spesifik olarak bağlanan 53 küçük molekül saptanırken, c-Met ECD'ye spesifik olarak bağlanan 19 küçük molekül belirlenmiştir. Projenin sonraki aşamasında SPR analizinden elde edilen değerlere göre inhibitörlerin c-Met'e bağlanma kapasitesi modellenerek değerlendirilmiş, aday moleküller biyokimyasal olarak değerlendirilip ilaç olma potansiyelleri incelenmiştir. İnhibitörlerin aday c-Met nedilasyon bölgeleri ile ilişkisini belirlemek için moleküler dinamik simülasyonları Prof. Dr. Serdar Durdağı ve ekibi

tarafından gerçekleştirilmiştir. Yapılan analizler doğrultusunda c-Met nedilasyonunu ve buna bağlı c-Met aktivasyonunu engelleme potansiyeli en yüksek 10 aday molekül seçilerek NIH DTP'den talep edilmiştir. Projenin devamında bu inhibitörlerin c-Met nedilasyonuna etkisi doğrulandıktan sonra in vivo zebrafalığında, karaciğer kanseri metastazına etkileri araştırılacaktır. Bu proje kapsamında 12-15 Haziran 2023 tarihlerinde İtalya'da düzenlenen "European Association for Cancer Research (EACR) 2023" kongresinde 1 adet bildiri sunulmuştur. Dr. Yeliz Yılmaz bu bildiri ile EACR Travel Grant ödülüne hak kazanmıştır.

Kolon Adenokarsinomlarında Karaciğer Metastazı Gelişiminde Olfaktör Reseptörlerin Rolünün Araştırılması (Yürütücü: Neşe Atabey, Araştırmacılar: Peyda Korhan, Gülhas Solmaz, Ayvaz Ulaş Urgancı, Selcan Keşan, Danışmanlar: Hacı İbrahim Petekkaya, Akif Serhat Gür, Seyran Yiğit, Serap Karaarslan, Gülçin Çakan Akdoğan, TÜBİTAK 1001, 122S547, 2022-2025): Son yıllarda daha önce sadece koku duyusu ile ilişkili olduğu düşünülen GPCR'ler olan olfaktör reseptör (OR)'lerin normal fizyolojik işlevlerinin yanı sıra, melanoma, prostat, meme, akciğer ve kolon kanseri gibi birçok kanserin gelişiminde ve ilerlemesindeki önemini göstermiştir. OR'lerin bir çoğunun testis gibi dokular dışında normal dokularda eksprese olmaması ve kanser tipine spesifik olması nedeniyle kanser tanısı ve izlemi için önemli belirteçler olduğunu ve potansiyel terapötik hedefler olabileceği düşünülmektedir. Bu kapsamda KK (kolon kanseri) karaciğere metastazında rol oynayan OR tiplerinin tanımlanması ve OR'lerin KK hücrelerinin karaciğere metastazındaki rolünün araştırılacağı

bu proje, başta KK olmak üzere, karaciğer metastazının çok yüksek olduğu pankreas, akciğer ve meme kanseri gibi birçok kanserde metastazın erken tanısında/ engellenmesinde/tedavisinde OR'lerin incelenmesi veya hedeflenmesi temelli güncel yaklaşımlar geliştirme potansiyelindedir. 2023 yılında bu proje kapsamında CRISPR/CAS9 yöntemi için optimizasyon çalışmaları ve 3D kültür modeli geliştirme çalışmaları yapılmıştır. Bu proje kapsamında EACR 2023 (European Association for Cancer Research 2022) kongresinde 1 adet bildiri sunulmuştur. İki yüksek lisans öğrencisi ve bir doktora sonrası araştırmacı bursiyer olarak görev yapmaktadır.

Translational control in Cancer European Network (TRANSLACORE) Cost Projesi; CA21154 Yürütücü: Jean-Jacques Diaz (FR), Eş Yürütücü: Fátima Gebauer (ES), MC Üyesi ve WG2 lideri: Neşe Atabey (TR) 2022-2026: Translasyonel kontrolü ve bunun karsinogenez sürecindeki rolünü inceleyen araştırmacıları bir araya getiren bu COST projesi kapsamında, üniversiteler, uluslararası araştırma enstitüleri, temel bilimciler, klinisyenler, biyoteknoloji ve ilaç şirketleri, ileri teknoloji sağlayan hasta dernekleri gibi multidisipliner gruplar arasında bir köprü görevi görerek bir kanserde translasyonel kontrol çalışan araştırmacılar arasında bir işbirliği ağı oluşturulması hedeflenmiştir. Beş iş paketi bulunan bu projede 30 farklı ülkeden 125 araştırmacı görev almaktadır.

Hepatoselüler Karsinoma ile İlişkili Yeni Füzyon Transkriptlerinin Sistem Biyolojisi Yaklaşımı ile Keşfi ve Hepatokarsinogenez Sürecindeki Rollerinin İncelenmesi (Araştırmacılar: Yasemin Öztemur Islakoğlu, Peyda Korhan, Danışmanlar:

Neşe Atabey, Gökhan Karakülah, 2218-Yurt İçi Doktora Sonrası Araştırma Burs ve Proje Desteği, 120C216, 2021-2023): Füzyon transkriptlerin özellikle hematolojik kanserlerin tanısında, tedavi sürecinin değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak ve tümör oluşma mekanizmasından bağımsız tedavi hedefleri olarak kullanılmaktadır, ancak HCC'de aktif biyobelirteç olarak kullanılan bir füzyon henüz bulunmamaktadır. HCC'de öne çıkan füzyon transkriptleri araştırdığımız bu proje kapsamında 2023 yılı içerisinde; proje boyunca elde ettiğimiz in siliko verileri hücre hatları ve FFPE dokularda incelenmiştir ve 2023 yılı Aralık ayında projenin sonuç raporu tamamlanmıştır. Projenin in siliko kısmını kapsayan bir makalenin yazım sürecine devam edilmektedir.

c-Met Aracılı Hibrid EMT Fenotipinin Oluşmasında Stelat Hücreleri Tarafından Salgılanan Faktörlerinin Rolü (Araştırmacılar: Gizem Batı Ayaz, Danışman: Neşe Atabey, 2218-Yurt İçi Doktora Sonrası Araştırma Burs ve Proje Desteği, 2021-2023): Son yıllarda yapılan çalışmalarla HCC hepatik stellat hücrelerin (HSC) senesense girmesi ile ilişkili SASP faktörlerinin HCC progresyonunda belirleyici olduğunu desteklemektedir. Atabey Kanser Biyolojisi ve Sinyal İletimi Laboratuvarı'nda daha önce yapılan projelerde elde edilen ve HCC'de agresif fenotip ile reaktif oksijen türleri (ROS) artışı arasında ilişki tanımlanmıştır. 2023 yılında proje kapsamında senesens ilişkili faktörlerin değişiminin tespit edilmesi için ilgili genlerin mRNA ve protein düzeyindeki değişimleri incelenmiştir. Senesense sebep olan koşullar zaman ve konsantrasyonlarında senesense sebep olup olmadığı aynı zamanda H₂O₂ ile hücreye uygulanan stres koşulunun hücreyi nekrotik ve ve/

veya apoptotik yolağa mı ittiği mRNA düzeyinde RT-qPCR ile incelenmiştir. Mevcut koşullar LX-2 populasyonunda tamamen aktivasyona ve sonrasında senesense yönlendiremediği için LX-2 hücreleri yağ asitleri uygulaması ile aktive edilmiş ve belirteçlere bakılarak mRNA düzeyinde doğrulanması yapılmıştır.

Hepatoselüler Karsinomada Tümör Mikroçevresinde Bulunan Stellat Hücrelerindeki HGF Geni Promotör Bölgesi DATE Polimorfizmlerinin Tümör Agresifliği ile İlişkisi (Araştırmacı: Gülhas Solmaz, Danışman: Neşe Atabey, 2218-Yurt İçi Doktora Sonrası Araştırma Burs ve Proje Desteği, Proje no: 121C380, 2022-2024): HGF/c-Met sinyal yolundaki anormal aktivitenin birçok kanser tipinde karsinogeneze, tümör mikroçevresinde, epitelyal-mezenkimal geçişte (EMT), tümör hücrelerinin çoğalmasında, sağkalımında, metastazında ve metabolizmal yeniden programlanmalarında önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır. HGF ekspresyonunun bazı hücrelerde aktif iken diğer hücrelerde susturulmuş olması, HGF geni promotörünü ve dolayısıyla transkripsiyonunu kontrol eden faktörler olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar, HGF geninin promotör bölgesinde yaklaşık 30 deoksiadenozinlik bir mononükleotid tekrar bölgesi (DATE) bulunduğunu, serumlarında yüksek seviyede HGF tespit edilen meme kanseri ve kolon kanseri hastalarından elde edilen tümör dokularında DATE bölgesinin kısalmış (<25A) olduğu gösterilmiştir. Bu proje kapsamında, tümör mikroçevresinde bulunan hepatik stellat hücrelerindeki HGF promotör bölgesi DATE uzunluğunun bu hücrelerdeki HGF promotör aktivitesine ve HGF ekspresyonuna etkisi ilk kez incelenecek olup,

HGF-DATE delesyon mutasyonlarının olduğu bu hücrelerden salgılanan parakrin HGF'nin HCC tümör agresifliği ile ilişkisi ilk kez gösterilecektir. 2022 yılının ikinci yarısında deneysel çalışmaları başlamış olan bu projenin birinci iş paketi tamamlanmış, ikinci ve üçüncü iş paketlerinin büyük kısmı gerçekleştirilmiştir. 2023 yılı içerisinde üç ara raporu kabul edilen proje, Haziran 2024 tarihi itibarıyla tamamlanacaktır.

Atabey Lab ekibinin araştırmacı olarak yer İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ab. Dalı ile ortak "Hepatoselüler karsinomlu olguların tümöral ve nontümöral karaciğer dokularında FGF19/FGFR4 sinyal aktivasyonunun incelenmesi" başlıklı BAP projesi (TCD-2022-3075) kapsamında ilgili genlerin ekspresyonlarının RT-qPCR ve WB yöntemleri ile analizleri 2023 yılında tamamlanmıştır.

Hepatoselüler karsinomada glutamin yoksunluğu ile uyarılan agresif fenotip gelişiminde miR-181a'nın rolünün incelenmesi (Araştırmacı: Ezgi Bağırsakçı Tepe, Danışman: Neşe Atabey; 2218-Yurt İçi Doktora Sonrası Araştırma Burs ve Proje Desteği, Proje no: 123C166) projesi için Haziran 2023 yılında başvuru yapılmış ve Eylül 2023 yılında kabul edilmiştir. Bu proje kapsamında, hepatoselüler karsinomada (HCC) glutamin yoksunluğu ile agresif fenotip gelişmesinde miR-181a-5p/GLS ilişkisi ve rolünün araştırılması hedeflenmiştir. Bu proje, HCC'de metabolizma ilişkili bir moleküler imza bulunmasına ve potansiyel yeni bir tedavi stratejisi gelişmesine büyük katkı sağlayacaktır.

Androjen Reseptörü/miRNA/c-Met Yolağının Prostat Kanseri Progresyonundaki Rolünün

İncelenmesi ve Potansiyel Terapötik Yaklaşımlar (Yürütücü: Peyda Korhan, Danışman: Neşe Atabey, Araştırmacılar: Nevin Ersoy, Kemal Korkmaz, TÜBİTAK 1001) AR'nin prostat kanseri gelişiminde miR-181a-5p aracılıklı rolünü araştırmayı hedefleyen proje 2023 yılında desteklenmeye değer bulunmuştur.

Özetle Atabey Kanser Biyolojisi ve Sinyal İletimi Laboratuvarı'nda 2023 yılında aktif olarak 10 ana proje üzerinde çalışmalar devam etmiştir. 119S698 numaralı TÜBİTAK 1001 projesi 2023 yılı sonunda başarıyla tamamlanmıştır. Bu projelerden kaynaklanan çalışmalar, 2023 yılında ekibimizde yer alan öğrencilerin ve doktora sonrası araştırmacıların burslu olarak katıldığı uluslararası kongrede sunulan 5 adet bildiriye konu olmuştur. Sonuçlarımızdan hazırlanan bir adet makale yayınlanmış, bir adet makale değerlendirme aşamasındadır, 3 adet makale ise yazım aşamasındadır.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. Bagci G, Comez D, Topel H, Yilmaz Y, Bagirsakci E, Gunes A, Batı Ayaz G, Tahmaz I, Bilgen M, Solmaz G, Pesen Okvur D, Atabey N. c-Met activation promotes extravasation of hepatocellular carcinoma cells into 3D-cultured hepatocyte cells in lab-on-a-chip device. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* doi: 10.1016/j.bbamcr.2023.119557.

2. Topel, H., Bağırsakçı, E., Yılmaz, Y. et al. High glucose induced c-Met activation promotes aggressive phenotype and regulates expression of glucose metabolism genes in HCC cells. *Sci*

Rep. doi.org/10.1038/s41598-021-89765-5.

3. Topel H, Bagirsakci E, Comez D, Bagci G, Cakan-Akdogan G, Atabey N. lncRNA HOTAIR overexpression induced downregulation of c-Met signaling promotes hybrid epithelial/mesenchymal phenotype in hepatocellular carcinoma cells. *Cell Commun Signal.* doi: 10.1186/s12964-020-00602-0.

Sağ

Kanser İmmünolojisi

Laboratuvarı

Grup Lideri: Duygu Sağ



The role of the non-canonical death receptor signalling in cancer and immune cells (Kanser ve bağışıklık hücrelerinde kanonik olmayan ölüm reseptörü sinyalizasyonunun rolü" (Koordinatör: Gerhard Wingender, Eş-yürütücüler: Duygu Sağ, Eva Szegezdi, Philippe Krebs, Olivier Micheau, Aristotelis Chatziioannou, Said El Alaoui, Erika Bálint, Horizon Europe, MSCA, Staff Exchanges Ref: 101130240, CHIRON, 2023-2027): İBG koordinatörlüğündeki CHIRON konsorsiyumu 7 ülkeden, 6 araştırma laboratuvarı ve 3 şirket araştırmacılarından oluşmaktadır. CHIRON projesi, yerleşik tümörlerin bağışıklık sisteminden kaçış mekanizmalarını aydınlatmayı amaçlamaktadır. Uluslararası proje ekibimiz özellikle, belirli ölüm reseptörlerinin bu süreçte oynadığı rolü ve yeni immünoterapiler geliştirmek için bunun kansere karşı bağışıklık tepkisini iyileştirmek için nasıl modüle edilebileceğini araştırmaktadır. Aynı konsorsiyum ortaklarıyla, 2022 yılında tamamlanan H2020 MCSA RISE projesi kapsamındaki DISCOVER projemizde, İBG Sağ Kanser İmmünolojisi Laboratuvarı olarak ölüm reseptör ligandı TRAIL'in monosit-türevli primer insan makrofajlarını pro-inflamatuvar M1 fenotipine polarize ederek, makrofajların kanser hücrelerini direkt olarak öldürme kapasitesini arttırdığını rapor ettik ve 2023 yılında uluslararası bir dergide yayınladık. CHIRON projesinde bu etkinin moleküler mekanizmalarının araştırılması amaçlanmaktadır. Bu proje kapsamında bir doktora tezi ve 2 yüksek lisans tezi gerçekleştirilmektedir.

Tıbbi polih herbal formülasyon NOQ19'un primer insan makrofaj polarizasyonuna ve farelerde viral H1N1 influenza enfeksiyonu seyrine etkisi (Yürütücü: Duygu Sağ, TÜBİTAK 1001, Ref#

222S331, 2023-2025): NOQ19, 13 farklı şifalı bitkiden elde edilen 19 bileşen içeren çok yeni bir tıbbi polih herbal formülasyondur. NOQ19 ile yapılan in vitro ve klinik araştırmalarda, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı umut verici sonuçlar görülmektedir. Bu nedenle NOQ19, Hindistan Ayush eyaleti bakanlığı tarafından, hafif ila orta dereceli COVID-19'da kullanılmak üzere onaylanmıştır. NOQ19'un immün sisteme olan etki mekanizması henüz aydınlatılmamıştır ve makrofaj polarizasyonuna etkisi bilinmemektedir. Ayrıca, NOQ19'un SARS-CoV-2 dışında diğer viral enfeksiyonlara etkisi araştırılmamıştır. Bu projenin amacı NOQ19'un primer insan makrofaj polarizasyonuna ve farelerde viral H1N1 influenza enfeksiyonu seyrine etkisinin araştırılmasıdır. Bu kapsamda NOQ19'un sağlıklı donörlerden alınan kan monositlerinden türemiş makrofajların (primer insan makrofajları) polarizasyonuna olan etkisi RNA dizileme, qPCR, ELISA ve akış sitometri yöntemleriyle analiz edilmektedir. Şu ana kadar olan verilerimiz NOQ19'un primer insan makrofajlarını M1 fenotipine doğru yönlendirdiğini göstermektedir. Bu proje kapsamında bir doktora tezi gerçekleştirilmektedir.

Video-immünoterapi: Meme kanseri tedavisinde yeni bir yaklaşım (Yürütücü: Duygu Sağ, TÜBİTAK 2247-A, Ref# 121C245, 2022-2025): Ekim 2022'de başlayan bu projede meme kanseri hastalarının mevcut tedavilerinin etkisini güçlendirecek ve hastaların yaşam kalitesini arttıracak bir tamamlayıcı terapi geliştirilmesi planlanmıştır. Video-immünoterapi adını verdiğimiz bu yöntemle, insan zihninin hayal ile gerçeği ayırt edememesi prensibine dayanan yönlendirilmiş imgelemeyi hastalara aktif bir şekilde uygulamak amaçlanmaktadır. Bu amaçla,

proje kapsamında, ODTÜ Teknokent, Animasyon Teknolojileri ve Oyun Geliştirme Merkezi (ATOM) iş birliğiyle, bağışıklık sistemi hücrelerinin meme kanseri hücrelerini yok ettiği bir video oyunu geliştirilmiştir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji, Tıbbi Patoloji ve Genel Cerrahi Bölümleri iş birliğiyle bu video-immünoterapi oyununun meme kanseri hastalarında etkinliğinin detaylı bir şekilde araştırılmasına yönelik klinik araştırma başlatılmıştır. Şu ana kadar toplamda 11 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Tıbbi bitki *Tinospora cordifolia* ve tıbbi bitki karışımı *Kabasura kudineer choornam*'ın primer insan makrofaj polarizasyonu üzerine etkisi (Yürütücü: Duygu Sağ, Sri Sri Institute for Advanced Research (SSIAR) destekli araştırma projesi (2021-2023): Tıbbi bitki *T.cordifolia* ve tıbbi bitki karışımı *Kabasura kudineer choornam*'ın immün-modülatör, antibiyotik ve anti-diyabetik özellikler gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca yapılan sayıca az fakat dikkat çekici klinik çalışmalarda *Kabasura kudineer choornam*'ın, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda standart tedavi yöntemlerine ek olarak kullanıldığında, hastalığın tedavisinde son derece etkili olduğu görülmektedir. Bu projenin amacı, bu tıbbi bitkilerin makrofaj polarizasyonuna etkisinin araştırılmasıdır. Bu kapsamda *T.cordifolia* ve *Kabasura kudineer choornam*'ın sağlıklı donörlerden alınan kan monositlerinden türemiş makrofajlara (primer insan makrofajları) etkisi incelenmiştir. İki tıbbi bitkinin de primer insan makrofajlarını patojenlerle savaşma gücü yüksek M1 fenotipine doğru polarize ettiği gösterilmiştir. Bu proje kapsamında bir doktora tezi gerçekleştirilmiştir. Bir makale yazım aşamasındadır.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. Asli Korkmaz, Guro Pauck Bernhardsen, Burcu Cirit, Gayem Koprucu Suzer, Hale Kayan, Hülya Biçmen, Muratcan Tahra, Asli Suner, Soili Marianne Lehto, Duygu Sağ*, Fahri Saatcioglu*, 2024. Sudarshan Kriya Yoga Breathing and a Meditation Program for Burnout Among Physicians: A Randomized Clinical Trial. JAMA, Network Open, doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.53978 *eş sorumlu yazar
2. Sinem Gunalp, Derya Goksu Helvaci, Aysenur Oner, Ahmet Bursalı, Alessandra Conforte, Hüseyin Güner, Gökhan Karakülah, Eva Szegezdi, Duygu Sağ, 2023. TRAIL promotes the polarization of human macrophages toward a proinflammatory M1 phenotype and is associated with increased survival in cancer patients with high tumor macrophage content. Frontiers in Immunology, doi: 10.3389/fimmu.2023.1209249. eCollection 2023.
3. Richard N Hanna, Caglar Cekic, Duygu Sağ, Robert Tacke, Graham D Thomas, Heba Nowyhed, Erica Herrley, Nicole Rasquinha, Sara McArdle, Runpei Wu, Esther Peluso, Daniel Metzger, Hiroshi Ichinose, Iftach Shaked, Grzegorz Chodaczek, Subhra K Biswas, Catherine C Hedrick, 2015. Patrolling Monocytes Control Tumor Metastasis to the Lung. Science, doi: 10.1126/science.aac9407

İBG Adresli Patentler:

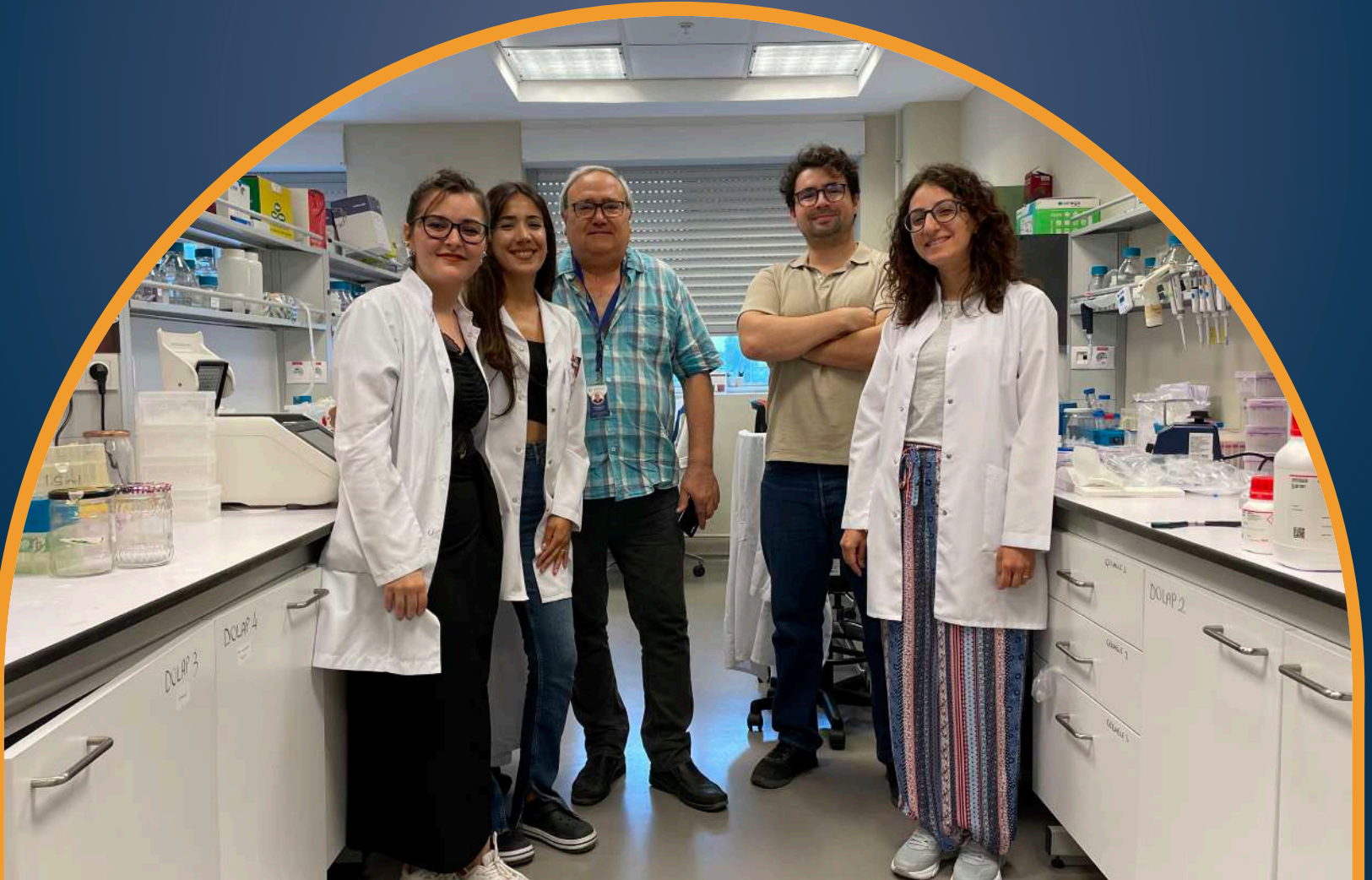
1. Ulusal patent tescili 02. 22. 2021 (no: 2019/10003), "Saponin moleküler eldesi için bir yöntem ve aktif moleküllerin immünomodülatör olarak kullanımı." İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü

Angelov

Kromatin ve Onarım

Laboratuvarı

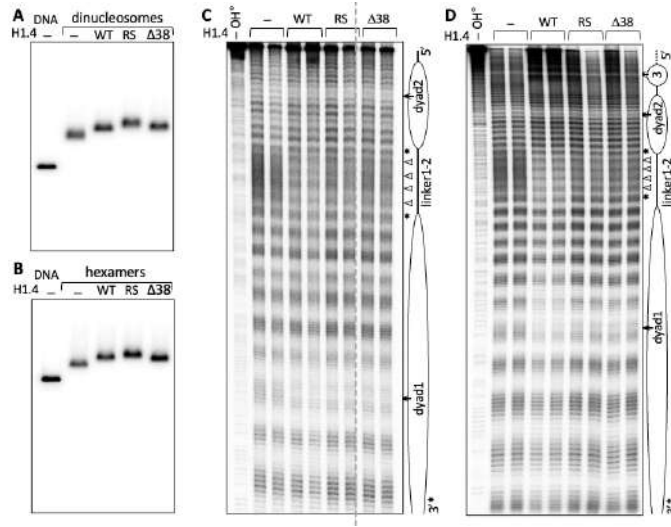
Grup Lideri: Dimitar Angelov



Araştırmamız, bağlayıcı histon H1.4 (H1E)'da görülen, Rahman sendromu mutasyonunun DNA onarımı ve tek elektron oksidasyon yöntemi ile oluşturulan DNA baz hasarı üzerindeki etki mekanizmalarının moleküler düzeyde aydınlatılmasına yöneliktir. Bunun yanı sıra, çalışmalarımızda bağlayıcı histondaki Rahman sendromu mutasyonunun hem in vitro hem de canlı hücrelerde yol açtığı kromatin ikincil ve yüksek dereceli konformasyonel değişiklikleriyle de ilgilenmekteyiz. Araştırmalarımız TÜBİTAK 2247A #120C149 ve 1001 #122Z215 projelerinden finansman desteği almaktadır.

TÜBİTAK 1001#122Z215 (1 Kasım 2022 – 1 Kasım 2024): Fransa, Strazburg; Grenoble, Lyon ve IMB-BAS, Sofya'daki ekipler ile S. Dimitrov, S. Kale, I. Lone ile işbirliği yapılmıştır. **WT, Rahman sendromu ve mutasyona uğramış RS H1.4, RS H1.4D38 içeren dinükleozomların hidroksil radikal (•OH) ayak izi analizi:** Bağlayıcı histon H1.4'teki mutasyonunun, nükleozom üzerindeki bağlanmasını etkileyip etkilemediğini araştırmak için rekombinant insan çekirdek histonları kullanarak Widom 601 konumlandırma dizisini içeren dinükleozomlar ve heksanükleozomlar (6x197bp), ayrıca rekombinant tam uzunluktaki yabanıl tip H1.4 (WT), Rahman sendromu mutanlığı H1.4 (RS) ve C terminal bölgesinde korunmuş 38 amino asit olmayan kesik versiyon mutanlığı (Δ38) oluşturuldu. Di- ve heksanükleozom yapıları üzerine bağlayıcı histonların doygunluk seviyesinde bağlanması, agaroz jel elektroforezi EMSA ile analiz edildi (Şekil A ve B). Bu bağlayıcı histonların nükleozom yapılarına nasıl bağlandığını analiz etmek için, kromatin katlanmasını indükleyen iyonik koşullar (75 mM NaCl) altında hidroksil radikal ayak izi (footprinting) yoluyla H1-DNA etkileşimini

yüksek çözünürlükte haritalandırdık. Hem dinükleozom (Şekil C) hem de dizi (array) (Şekil D) analizi, nükleozomal dyad'da (nükleozomal DNA'nın ortası) aynı korumayı ortaya çıkardı; bu durum hem WT'nin hem de H1.4 mutanlığının globular bölgesinin dyad'a bağlanmasını göstermektedir. Aynı zamanda, WT'nin H1.4'ün RS ve Δ38 mutanlığı ile değiştirilmesi, bağlayıcı DNA içinde 10-bp'lik tekrarların oluşumunda önemli değişikliklere neden olmaktadır. Bu gözlem, geçerli iyonik koşullar (75 mM NaCl) altında RS ve RSΔ38 varlığında dinükleozom ve dizinin(array) katlanmasında dikkate değer bir değişiklik olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, tam uzunluktaki WT C-terminal alanının, nükleozomal dizinin yapısal katlanmasını yönetmedeki önemli rolünün altını çizmektedir.



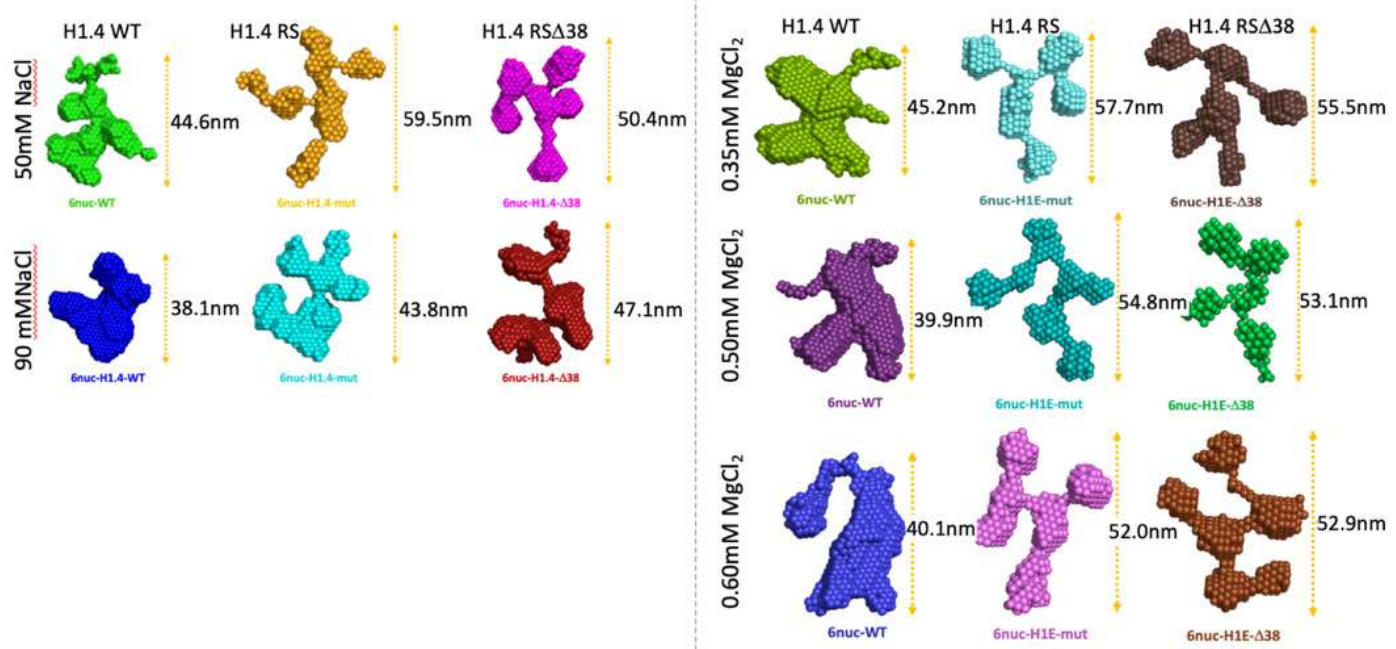
Şekil 1. yabancı tip H1.4 (WT), Rahman sendrom mutanlığı (RS) ve 38 amino asit olmayan kesik versiyon mutanlığı (Δ38)'nin (A) Dinükleozomun agaroz jel elektroforezi (B) heksanükleozom dizisi (array) sonucu (C) dinükleozomun bağlandığı Kontrol, H1.4 WT, RS & RS kesik bölge mutasyonunun (Δ38) hidroksil radikal ayak izi analizi.

Oklar nükleotid bazların nükleozom dyadında korunduğu bölgeyi işaret etmektedir. Üçgenler ise bağlayıcı DNA içindeki nükleotidlerin korunmasındaki değişimi göstermektedir.

Yıldız işaretleri, çekirdek bölgeye bitişik bağlayıcı DNA'nın her iki ucundaki 10 baz çifti bölgelerini vurgulamaktadır.

H1E Rahman mutantlarıyla kompleks halindeki heksamer, çözeltide daha geniş bir konformasyona sahiptir: Yabancı tip WT ve H1E bağlayıcı histonun farklı mutantları RS ve (RSΔ38) ile oluşan Heksamer dizileri farklı koşullarda (50 mM ve 90 mM NaCl, yanısıra 0.35 mM, 0.50 mM ve 0.60 mM MgCl₂) SAXS (BM29 beamline, ESRF, Grenoble, France) ile incelenmiştir (Şekil). 6nuc-H1E WT ile 6nuc-H1E RS ve RSΔ38 arasında küçük açılı saçılma, yoğunluk dağılımı ve normalleştirilmiş Kratky grafiklerinde farklılıklar gözlemlenmiştir (gösterilmeyen data). Bu farklılıklar, test edilen tüm konsantrasyonlar için WT H1E ile heksamerde gözlemlenen daha kompakt konformasyona kıyasla, hem NaCl hem de MgCl₂ çözeltilerinde H1E Rahman mutantlarının (RS ve RSΔ38) varlığında heksamer nükleozom dizilerinin daha geniş bir konformasyonunu göstermektedir. 6nuc-H1E RS ve -H1E RSΔ38'in hem tuzlarda hem de konsantrasyonlarda yoğunluk dağılımları, 6nuc-H1E WT'ye kıyasla daha yüksek R_g ve D_{max} (gösterilmeyen

data) gösteren iki modlu bir P(r) fonksiyonu sunmaktadır ve genişletilmiş konformasyonların varlığını güçlü bir şekilde göstermektedir. Ancak 6nuc-H1E WT'de gözlemlenen monomodallık P(r) fonksiyonunda daha kompakt bir konformasyon gözlemlenmektedir. Bu sonuçlar, Kratky grafiklerinde daha geniş q aralığında gözlemlenen şekil ile ilişkilidir; bu aynı zamanda 6nuc-H1E WT ile karşılaştırıldığında her iki 6nuc-H1E RS mutantında kısmen katlanmamış (uzatılmış) moleküllerin varlığını da gösterir. Şekil'de gösterilen Ab-initio şekli belirleme, RS mutasyona uğramış ve kesik (RSΔ38) bağlayıcı histonları içeren dizilerin daha genişletilmiş yapısının görselleştirilmesine yardımcı olmaktadır.



Şekil 2. Ab-initio (DAMMIF) boncuk modeli şeklinin belirlenmesi, 6-mer dizisi içeren WT ve RS mutantlarının tuza bağlı farkını gösteren SAXS verilerine dayanmaktadır. Maksimum çap D_{max} değerleri ile gösterilmektedir.

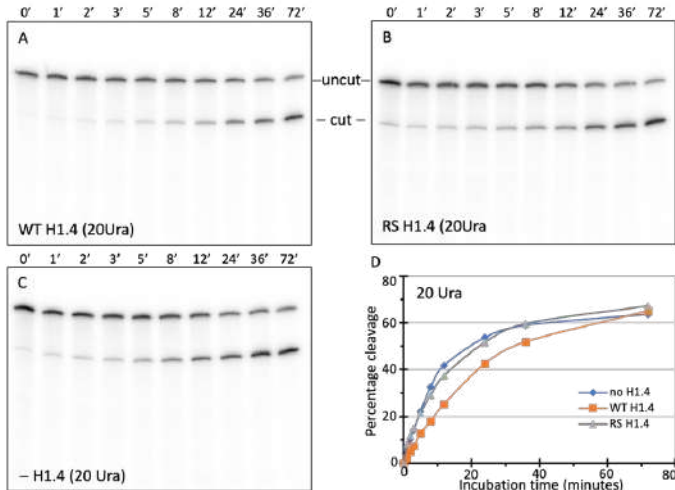
TUBITAK 2247A projesi #120C149 (15 Nisan , 2021 – 15 Nisan, 2024): Fransa,Strazburg; Grenoble,Lyon ve IMB-BAS,Sofya'dan ekipler ile S. Dimitrov, S. Kale, I. Lone ile işbirliği yapılmıştır.

Bağlayıcı DNA içerisinde tek bir urasil içeren nükleozomal substratlar içerisinde DNA onarımı: ENS, Lyon, Fransa'daki meslektaşlarımla işbirliği yapılmıştır. Yukarıda bildirilen hidroksil radikal ayak izi sonucu, RS mutasyona uğramış H1.4'ün, WT H1.4'a benzer şekilde nükleozomal dyada bağlanırken, RS dinükleozomları içindeki bağlayıcı DNA modelinin daha düzensiz (smear) profiller sergilediğini ve WT H1E'ye göre daha düşük koruma, daha yüksek konformasyonel dinamik gösterdiği bulunmuştur.

Bu gözlem, WT bağlayıcı histonun RS mutanıyla değiştirilmesinin, kısmi kromatin açılmasına ve DNA onarım makinelerine daha fazla erişilebilirliğe yol açtığını kuvvetle önermektedir.

Dinükleozomlarda onarım analizi: Bağlayıcı DNA modülasyonunun, bağlayıcıda bulunan urasilin hUNG glikozilazı ile eksizyon verimliliği üzerindeki etkisini araştırmak için, iki nükleozom arasındaki bağlayıcı DNA'nın ortasına yakın konumlanmış tek urasil içeren radyoaktif olarak etiketlenmiş dinükleozomlar ve taşıyıcı tavuk eritrosit DNAlar kullanılmıştır. Bağlayıcı DNA'da bulunan urasil üzerindeki glikosilaz aktivitesini karşılaştırmak için, H1.4 (-H1.4) olmadan veya WT H1.4 veya RS H1 ile bir araya getirilmiş etiketli dinükleozomları

(0.5 nM) içeren 100 µl'lik üç numune hazırladık. "Sıfır" zamanında 0,05 nM hUNG'yi ekledik ve Şekil 3'te belirtilen zamanlarda %1 SDS, 20 mM EDTA ve 1 µg proteinaz K içeren 100 µl durdurma tamponundan 10 µl alikotlar aldık. Saflaştırılmış DNA, abazik bölgede tek iplikçik kırılmasını tetiklemek için 30 dakika boyunca AP I- APE1 ile muameleye tabi tutuldu, üre dizileme için PAGE yapıldı ve fosfor görüntülemeyle analiz edildi (Şekil). Görüldüğü gibi, RS H1.4'ün dahil edilmesi, hUNG'nin glikozilaz aktivitesinde değişikliğe neden olmamakla birlikte, WT H1.4'ün dahil edilmesi, bunun iki kat azalmasına yol açmaktadır ve OH radikal ayak izi verilerine dayanan beklentilerimizi doğrulamaktadır.



Şekil 3. Mutasyona uğramış bağlayıcı histon RS H1.4'ün dahil edilmesi, hUNG'nin glikozilaz aktivitesinin verimliliğini etkilemez, ancak yabani tip bağlayıcı histon WT H1.4'ün varlığında iki kez azalır.

12-mer nükleozomal dizide (array) onarım deneyi: Bağlayıcı histon bağımlı MgCl₂ kaynaklı konformasyonel değişikliğin, bağlayıcı DNA'da urasil çıkarılmasının BER başlatma adımı üzerindeki etkisini araştırmak için, N1-N12 mer DNA substratından elde edilen N4 ve N7 fragmanları ile dinükleozom urasilimizin yönlendirilmiş ligasyonu ile hazırlanan nuc5 ve nuc6 arasında tek bir urasil içeren 12-mer nükleozomal substratlar oluşturuldu (I. Garcia-Saez ve diğerleri, Mol Cell 2018 <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.09.027>). 50 mM'lik sabit bir NaCl konsantrasyonunda ve 0 ila 3 mM arasında değişen bir MgCl₂ konsantrasyonunda yukarıda belirtildiği gibi benzer deneyler yapıldı. Kısaca sonuçlar şu şekildedir:

- İki değerlikli katyonların yokluğunda (0 mM MgCl₂): "-H1.4" bağlayıcı histonun yokluğunda ve ayrıca RS H1.4 varlığında urasil kesilmesinde (cleavage) herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Ancak WT H1.4 varlığında 3-4 kat azalma görülmektedir. Bu durum bağlayıcı DNA'nın kısmi kapanması (kök yapısı oluşumu) ve 50 mM NaCl'de meydana gelebilecek 12-merin bir dereceye kadar molekül içi katlanmasıyla açıklanabilir.

- ,7 mM MgCl₂ varlığında: -H1.4 için 0 mM MgCl₂ ile karşılaştırıldığında urasil kesilmesinde hiçbir değişiklik yok ve RS H1.4 için çok az azalma gözlemlendi. WT H1.4'ün varlığında, -H1.4 ve 0 mM Mg'ye göre neredeyse on kat daha fazla kesilme azalmasına dikkat çekmiştir. Bunun nedeni büyük ihtimalle dizinin bu koşullar altında 30 nM fiber olarak adlandırılan molekül içi tamamen katlanmasıdır. Bu iki değerlikli iyonik güç altında, RS H1.4'ün varlığında kompakt bir 30 nm fibere

kısmi katlanmanın muhtemelen hiç olmayacağını veya çok az katlanacağı unutulmamalıdır.

-1,5 mM MgCl₂ varlığında: 0 mM MgCl₂'ye göre -H1.4 için urasil kesilmesinde küçük bir azalma gözlenir, aynı zamanda RS H1.4 için daha hafif bir azalma gözlenirken, RS H1.4 için çok önemli bir azalma (neredeyse yok) gözlemlenir. WT H1.4 büyük olasılıkla kromatinler arası etkileşim/toplanma nedeniyle mevcuttur. RS H1.4'ün mevcudiyetinde daha kısa bir azalma büyük olasılıkla 30 nm'lik bir fiber sıkışmasının (en azından kısmen) göstergesi olsa da, kromatinler arası etkileşimler ve agregat oluşumunun hala mevcut olmadığı görülmektedir.

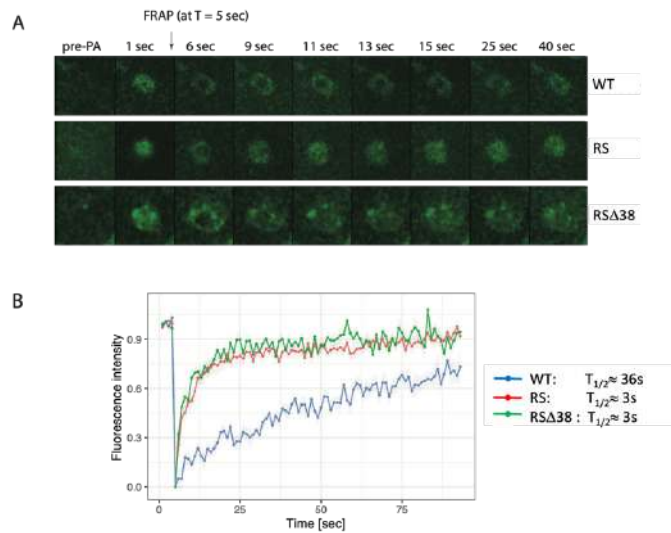
-3,0 mM MgCl₂ mevcudiyetinde: bağlayıcı histonun yokluğunda daha az kesilme artışı ve RS H1.4 varlığında kesilmede orta düzeyde bir artış, sonuçta kompakt bir 30 nm fiber halinde katlanma ve bazı mütevazı interkromatin-kromatin etkileşimi ile uyumlu kısmi toplanma gözlenmektedir. Aynı zamanda WT H1.4'ün varlığında neredeyse kesilmenin olmadığı gözlemlendi. Bu çalışma yayına hazırlama aşamasındadır.

Bağlayıcı histon H1.4'ün fonksiyonlarını araştırmak için bir fare embriyonik kök hücre modelinin geliştirilmesi: İBG'deki Kasım Diril ve Stefan Dimitrov ekipleri ve İMB-Sofia Bulgar Bilimler Akademisi'nden meslektaşlar ile işbirliği yapılmıştır. Bağlayıcı histon H1 C-terminal alanı (CTD), kromatin kondensasyonunda çok önemli bir rol oynar. H1.4'ün kodlama bölgesi olan CTD'deki de novo çerçeve kayması mutasyonlarının, yakın zamanda zihinsel engelliliğe ve aşırı büyümeye neden olan nörolojik bir hastalık olan Rahman sendromuyla ilişkili

olduğu rapor edilmiştir. Rahman sendromunun mekanizmalarını ve patogenezi araştırmak için fare embriyonik kök hücreleri (mESCs) ve CRISPR/Cas9 genom mühendisliğini kullanarak bir hücre model geliştirdik. Tasarlanmış mES cKO/KI hücrelerimiz H1.4 dinamikleri, immünopresipitasyon ve nükleer lokalizasyon gibi ayrıntılı araştırmaları kolaylaştırır. Buna ek olarak, mutant H1.4'ü sırasıyla floresan mikroskopu ile fotoaktifleştirilebilen GFP (PA-GFP) veya HA etiketiyle etiketledik. Tasarlanmış bu hücreler aynı zamanda Kasım DİRİL ekibi tarafından H1.4 bağlayıcı histonun in vivo rolünü incelemek üzere bir fare modelinin geliştirilmesinde de kullanıldı. Bu sonuçlar 2023'deki basılmış makaleler başlığı altında 1'de yayınlanmıştır.

PAGFP etiketli WT, RS ve RSD38 bağlayıcı histonları ifade eden homozigot hücrelerdeki bağlayıcı histon hareketliliğine ilişkin FRAP çalışması: Stefan Dimitrov ekibi ve İMB, Bulgar Bilimler Akademisi, Sofya ile işbirliği yapılmıştır. mES hücrelerinde foto-ağartma sonrası floresans geri kazanımı (FRAP) deneyleri, bir FRAP-PA modülü ve bir canlı hücre görüntüleme odası ile donatılmış bir Andor Revolution Xdi dönen disk konfokal mikroskop sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. H1.4-PAGFP'nin fotoaktivasyonundan sonra, daha küçük bir iç bölgenin ışıkla ağartılması 488 nm'de gerçekleştirildi ve geri kazanım, belirtilen süre boyunca izlendi. Görüntü analizi, (<http://dnarepair.bas.bg/software/CellTool/>) adresinden erişilebilen CellTool yazılımı (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/454256v1>) kullanılarak gerçekleştirildi. WT H1.4 ile karşılaştırıldığında mutasyona uğramış RS ve RSD38 bağlayıcı histonların değişim oranının arttığını bulduk. Beklenmedik olmasa da,

bağlayıcı histon iyileşme süresindeki bu kadar önemli bir değişiklik şaşırtıcıydı. Bu ilginç bulgu daha yoğun çalışmalar gerektirmektedir. Özellikle gelecekteki planlarımız, Tap-Tag protein aşağı çekme ve kompleks tanımlama gibi proteomik teknoloji kullanarak WT ve RS H1.4 biriktirme komplekslerini tanımlamaya yönelik olacaktır. Bu deneylerin mevcut proje çerçevesinde başlatılması bekleniyor ancak büyük olasılıkla Sofya ve IGBMC-Strasbourg'daki ortaklarımızla işbirliği içinde başka bir araştırma projesi çerçevesinde gerçekleştirilip sonuçlandırılacaktır.



Şekil 4. (A) Fotoaktivasyondan önce ve FRAP sonrasında farklı zaman noktalarında hücrelerin görüntüleri (B) FRAP kurtarma eğrileri. Koşul başına en az 15 hücre analiz edildi.

Bağlayıcı DNA giriş-çıkış kollarındaki H1 C terminalinin çökmesinde (kolaps) nükleozomal dyad'ın rolü: Seyit Kale ve Stefan Dimitrov'un işbirliğinin yanı sıra Fransa'daki IGBMC-Strasbourg, IBS-CEA Lyon ve LBMS ENS, Lyon'daki ekipler ile iş birliği yapılmıştır. Nükleozomlar simetrik yapılardır. Ancak bağlayıcı histonların bağlanması, doğası gereği asimetric bir H1-nükleozom kompleksi oluşturur ve bu asimetricinin genel nükleozom yapısına ve dolayısıyla kromatine de aktarılıp aktarılmadığı açık değildir. H1'lere bağlı potansiyel asimetrici araştırma çabaları, her girdapta doğal olarak farklılık gösteren DNA dizisi tarafından sekteye uğramıştır. Bu sorunun üstesinden gelmek için, palindromik (601L) 197-bp DNA ile yeniden oluşturulan bir nükleozomu cryo-EM ile tasarladık ve analiz ettik. Palindromik olmayan 601 dizisinde olduğu gibi H1, bağlayıcı DNA esnekliğini kısıtlamaktadır ancak kısmi asimetric açılmayı ortaya çıkarmaktadır. Bununla birlikte, palindromik olmayan nükleozomun aksine, palindromik nükleozomda H1 CTD, proksimal bağlayıcıya kolaps olmaktadır. Moleküler dinamik simülasyonları, bunun, nükleozom ikilisinin DNA dizisine bağlanabilen H1'in globular bölgesinin hafif eğimli bir yönelimi tarafından belirlenebileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar 2023'deki basılmış makaleler başlığı altında 2'de yayınlanmıştır.

Pioneer Transkripsiyon Faktörü Sox2/4 ile Nükleozom Tanımasının Moleküler Mekanizması: Ezgi Karaca ve Stefan Dimitrov ekiplerinin yanı sıra Fransa'daki IGBMC-Strasbourg, IBS-CEA Lyon ve LBMS ENS de Lyon'daki meslektaşlarının işbirliğiyle yapılmıştır. Öncü transkripsiyon faktörleri (PTF'ler), hayati hücre sel süreçleri uyarlamak için doğrudan kromatine bağlanma

konusunda olağanüstü bir yeteneğe sahiptir. Bu çalışmada, kapsamlı moleküler simülasyonları ve fizyokimya yaklaşımlarını DNA ayak izi teknikleriyle birleştirerek Sox PTF'nin evrensel bağlanma modu incelenmiştir. Sonuç olarak, Sox konsensüs DNA'sı solvante bakan DNA zincirinde yer aldığı anda Sox'un kompakt nükleozoma herhangi bir önemli konformasyonel değişiklik uygulamadan bağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca, diziye özgü nükleozomal DNA tanıma için baza özgü Sox:DNA etkileşimlerinin (baz okuma) ve Sox kaynaklı DNA değişikliklerinin (şekil okuma) aynı anda gerekli olduğunu da ortaya koymaktayız. Pozitif DNA kolunda yer alan üç farklı nükleozom pozisyonu arasında diziye özgü bir okuma mekanizması yalnızca süper sarmal konum 2'de (SHL2) mevcuttur. SHL2, diğer iki pozisyon arasında solvante bakan Sox bağlanması için şeffaf bir şekilde hareket ederken, SHL4 yalnızca şekil okumaya izin verir. Son konum olan SHL0 (dyad) ise herhangi bir okuma mekanizmasına izin vermez. Bu bulgular, Sox bazlı nükleozom tanımanın esasen içsel nükleozom özellikleri tarafından yönlendirildiğini ve değişen derecelerde DNA tanıma izin verdiğini göstermektedir.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. A.A.A. Alhajja, I.N. Lone, E.O. Sekeroglu, T. Batur, D. Angelov, S. Dimitrov, A. Hamiche, E.N. Firat-Karalar, T. Yagci, H. Alotaibi, M.K. Diril (2023) Development of a mouse embryonic stem cell model for investigating the functions of the linker histone H1.4. *FEBS Open Bio*, 14 309–321 <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13750>
2. J. A. Lauro, R. Boopathi, B. Beinsteiner,

P. Mohideen, K. Abdul, T. C. Tat, D. Angelov, A. Hamiche, J. Bendar, S. Kale, B. Klaholz, S. Dimitrov (2023) Nucleosome dyad determines the H1 C-terminus collapse on distinct DNA arms. *Structure* 31, 201-212.e5 <https://doi.org/10.1016/j.str.2022.12.005>

3. B. Ozden, R. Boopathi, A. B. Barlas, I. N. Lone, J. Bednar, C. Petosa, S. Kale, A. Hamiche*, D. Angelov*, S. Dimitrov*, E. Karaca* (2023) Molecular Mechanism of Nucleosome Recognition by the Pioneer Transcription Factor Sox. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 63, 12, 3839–3853 (*corresponding authors). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jcim.2c01520>

Küçük

Lenfoid Kanserlerin Genomiği

Laboratuvarı

Grup Lideri: Can Küçük



Amerika Hematoloji Derneği Küresel Araştırma Proje Ödülü ve Ödül Takviye Programı (Yürütücü: Can Küçük, Araştırmacılar: Hayri Özsan, Wing C. Chan, Meral Beksaç, Yahya Büyükaşık, Ahmet Muzaffer Demir, Muhlis Cem Ar, Güray Saydam, Ali Zahit Bolaman, Ozan Salim, İtir Şirinoğlu Demiriz, Ömür Gökmen Sevindik, Kadriye Bahriye Payzın, Anıl Tombak, Mine Çabuk Miskinoğlu, Onur Kırızlar, Pelin Aytan, Volkan Karakuş, Utku İltar, Ekin Kırçalı, Ahmet Şeyhanlı, Xiaozhou Hu, Yürütücü kuruluş: İBG, 2018-2024): Yüz kırk bin dolar destek sağlayan Küresel Araştırma Ödülü yanı sıra 2021 yılında ASH Ödül Takviye Programı'ndan 40.000 dolar ilave finansal destek sağlanan bu araştırma projesinde selim plazma hücre neoplazmlarında (MGUS ve SMM) multipl miyelom dönüşümü riski ve süresini tahmin edebilecek olan genomik ve transkriptomik biyobelirteçleri araştıran bu projeye yönelik deney, işlemlere devam edilmiş olup hesaplamalı biyoinformatik analizler gerçekleştirilmiştir. Plazma hücre neoplazmlarında sıklıkla mutasyona uğramış genlerin ekzon ve ekzon-intron birleşim bölgelerini kapsayan özel tasarım bir ultra derin hedefli yeni nesil dizileme (NGS) kiti kullanılarak gerçekleştirilen NGS deney ve mutasyon analizleri tamamlanmıştır. Bu hedefli derin dizileme deneylerinde MGUS, SMM ve MM cfDNA ve/veya tumor dokularında, PCN ilişkili genlerdeki somatik mutasyonların yanında MM ilişkili germsoyu varyantlar ve mitokondriyal varyantların listeleri belirlenmiştir. MGUS, SMM ve MM cfDNA veya kemik iliği tümör dokularındaki mutasyonların klinik önemleri üzerine analizlere devam edilmiştir. 2023 yılında projeye dahil edilen tüm MGUS, SMM ve MM hasta kemik iliği tümör örneklerinin RNA-Seq deneyleri

gerçekleştirilip normal kontrol olarak kullanılan obstrüktif uyku apnesi tonsil plazma hücrelerine kıyasla farklı ifade edilen genlerin listeleri ve bu genlerin ifade farklılık düzeyleri belirlenmiştir. Bu analizler sırasında PCN örnek gruplarındaki (MGUS, SMM ve MM) transkript ifade seviye benzerlikleri ve farklılıkları karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Projeye dahil edilen tüm hasta gruplarının demografik, patolojik ve klinik verileri ilgili merkezlerden temin edilmiştir.

Sıklıkla delesyona uğrayan 8p23.1 lokusunda yer alan SOX7 transkripsiyon faktörünün multipl miyelom gelişimi ve tedavi direncindeki rolünün moleküler, epigenomik, ve transkriptomik yöntemlerle karakterizasyonu (Yürütücü: Can Küçük, Araştırmacılar: Athanasia Pavlopoulou, Güner Hayri Özsan, İtir Şirinoğlu Demiriz, Kadriye Bahriye Payzın, Xiaozhou Hu, TÜBİTAK 1001, Yürütücü kuruluş: İBG, proje no: 120S945, 2021-2024): SOX7 geninin multipl miyelom hücrelerindeki tümör baskılayıcı rolünün araştırıldığı bu projede 2023 yılında gerçekleştirilmiş olan deney ve analizler özet olarak şunlardır: 1) MM hücre hatlarındaki SOX7 protein seviyeleri western blot ile belirlendi. 2) Harici olarak SOX7 ifade edilen MM hücre hatlarında SOX7 protein ifadeleri western blot ile gösterildi. 3) Harici SOX7 ifadesinin MM hücrelerindeki kemoterapi hassasiyetine etkisi incelendi. İlk aşamada SOX7 ifadesiz iki MM hücre hattında bortezomib EC50 konsantrasyonları belirlenmiştir. İki MM hücre hattındaki EC50 değerleri temel alınarak harici SOX7 ifadelili MM hücre hatları bortezomib ilacı ile muamele edilmişlerdir. Bortezomib uygulaması sonrası harici SOX7'li MM hücre hatlarında apoptozun seviyeleri değerlendirilmiştir. 4) Bir HDAC inhibitörü olan panobinostatın SOX7 ifadesi,

hücre döngüsü ve apoptoz üzerine etkileri incelendi. 5) Harici SOX7 ifadeli MM hücre hatlarında SOX7 tarafından transkripsiyonel olarak düzenlenen genler belirlendi. Bu deney kapsamında MM hücre hatlarında SOX7 harici olarak ifade edildikten sonra GFP+ hücreler FACS ile ayrıştırılmıştır. FACS ile ayrıştırılan MM hücrelerinin kalite kontrol işlemleri sonrası tüm transkriptom dizileme (WTS) deneyleri gerçekleştirilmiştir. WTS verilerinin hesaplamalı biyoinformatik analizleri gerçekleştirilerek MM hücre hatlarında SOX7 tarafından ifadeleri kontrol edilen mRNA ve lncRNA'lar ve bu transkriptlerin ifade farklılık düzeyleri belirlenmiştir. Bu projenin sonuçlarının bir kısmı davetli konuşmacı olarak bir uluslararası kanser konferansında sunulmuştur: <https://magnusconferences.com/cancer-oncology/program/scientific-program/2023/sox7-is-a-candidate-tumor-suppressor-gene-in-multiple-myeloma>

Kolorektal peritonal metastazlar için periton immün modülasyonu (Proje koordinatörü: Wim Ceelen, Yürütücüler: Laurence Zitvogel, Andreas Bosio, Kjersti Flatmark, Giovanna Lollo, Tuğba Önal Süzek, Araştırmacılar (Türkiye kısmı): Can Küçük, Talip Zengin, Betül Asiye Karpuzcu, TRANSCAN-3 ERA-NET Cofund çoklu işbirliği destek programı proje no: 617466, 2023-2026): Kolorektal kanser hastalarında kötü prognoza yol açan peritonal metastazlara yönelik immün denetim nokta inhibitör tedavi direncinin üstesinden gelmenin amaçlandığı ve 2023 yılında başlamış olan bu projedeki araştırmacılardan olan doktora öğrencisi Betül Asiye Karpuzcu'nun doktora tez izleme komitesinde yer alınarak gerçekleştirilen çalışmalar takip edilmiştir.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. Hatipoğlu T, Esmeray Sönmez E, Hu X, Yuan H, Danyeli AE, Şeyhanlı A, Önal-Süzek T, Zhang W, Akman B, Olgun A, Özkal S, Alacacioğlu İ, Özcan MA, You H, Küçük C. 'Plasma Concentrations and Cancer-Associated Mutations in Cell-Free Circulating DNA of Treatment-Naive Follicular Lymphoma for Improved Non-Invasive Diagnosis and Prognosis.' *Frontiers in Oncology*. 2022 June ; 12 : 870487. doi:10.3389/fonc.2022.870487
2. Esmeray Sönmez E, Hatipoğlu T, Kurşun D, Hu X, Akman B, Yuan H, Danyeli AE, Alacacioğlu İ, Özkal S, Olgun A, Erdağ TK, You H, Küçük C. 'Whole Transcriptome Sequencing Reveals Cancer-Related, Prognostically Significant Transcripts and Tumor-Infiltrating Immunocytes in Mantle Cell Lymphoma.' *Cells*. 2022 October ; 11 (21) : 3394. doi:10.3390/cells11213394
3. Akman B, Hu X, Liu X, Hatipoğlu T, You H, Chan WC, Küçük C. 'PRDM1 decreases sensitivity of human NK cells to IL2-induced cell expansion by directly repressing CD25 (IL2RA).' *Journal of Leucocyte Biology*. 2021 May;109(5): 901-14.

Wingender

Mukozaal İmmünoloji

Laboratuvarı

Grup Lideri: Gerhard Wingender



Araştırma Takımı (2023): Araştırma Teknisyeni: Yonca Ünlüver; Doktora Sonrası Araştırmacı: Jihana Achour, Zeynep Özge Ayyıldız Doktora öğrencileri: Yavuz Mercan, Pumla Bhekiwe Manyatsi; Yüksek lisans öğrencisi: Aylin Yaşar.

Hava yollarını, bağırsakları ve ürogenital sistemi çevreden mukozal yüzeylerle ayrılarak korunurlar. Mukozal yüzeyler bazen sadece bir hücre genişliğinde geçirgenliğe sahip olabildikleri için patojenler tarafından sıklıkla giriş noktaları olarak kullanılmaktadırlar. Bu nedenle, mukozal bağışıklık sisteminin sıklıkla birbiriyle çelişen iki işlevi yerine getirmesi gerekir: Konakçıyı patojenler gibi zararlı istilacılardan korumak ve mukozanın biyolojik işlevlerini desteklemek. Bu dengenin bozulması, genellikle hastalıkla sonuçlanır. Laboratuvarımız, mukoza içinde ve çevresinde bulunan çeşitli bağışıklık hücrelerinin işlevlerini ve sağlıklarını korumak için nasıl işbirliği yaptığını daha iyi anlamayı hedeflemektedir. Doğuştan gelen-benzeri T hücrelerinden olan iNKT hücreleri, MAIT hücreleri, gamma-delta T hücreleri, çalışmalarımızda özel odak noktası durumundadır. Bu hücreler doğuştan gelen bezeri-hafıza hücreleri olup birkaç benzersiz özelliğe sahiptir. Translasyonel araştırmalarımızda, özgün tanılal ve terapötik uygulamalar geliştirmek için, klinik numuneleri, gelişmiş in vitro modelleri ve in vivo fare modellerini birlikte kullanmaktayız.

Targeted induction of NKTFH cells in vivo to improve vaccination protocols (Aşılama protokollerinin geliştirilmesi için NKTFh hücrelerinin in vivo olarak spesifik indüklenmesi) (Koordinatör: Gerhard Wingender; 2247-A Ulusal Lider Araştırmacılar Programı; #121C257, 2022 - 2025): Geleneksel CD4+ T hücrelerine

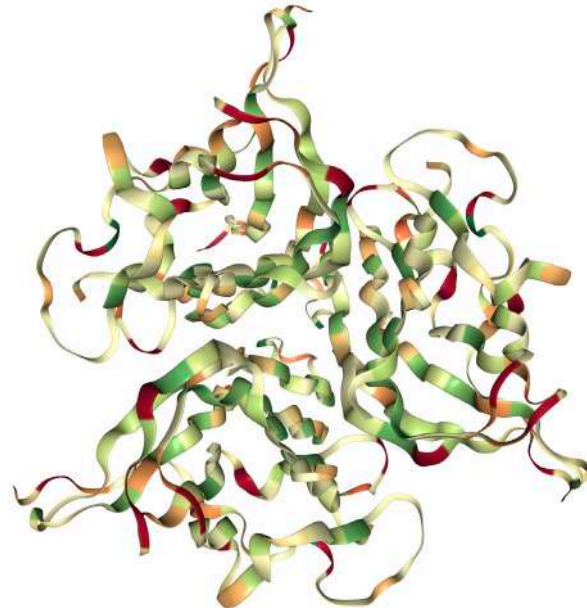
benzer şekilde iNKT hücreleri, işlevsel olarak farklı birkaç alt kümeye bölünebilir. Örneğin, foliküler yardımcı iNKT (NKTFH) hücreleri, B hücresi yanıtları için T hücresi yardımı sağlama yetileri bakımından CD4+ foliküler yardımcı T (TFH) hücrelerine benzemektedirler. Bu yardım, B hücrelerinin patojenler gibi ajanlara karşı etkili bir antikor cevabı oluşturabilmesi için büyük önem taşımaktadır. Bu projenin amacı, NKTFH hücrelerinin gelişimini ve fonksiyonel özelliklerini daha iyi anlamak ve bu bilgiyi yeni hava yolu aşılama yaklaşımları geliştirmek için kullanmaktır.

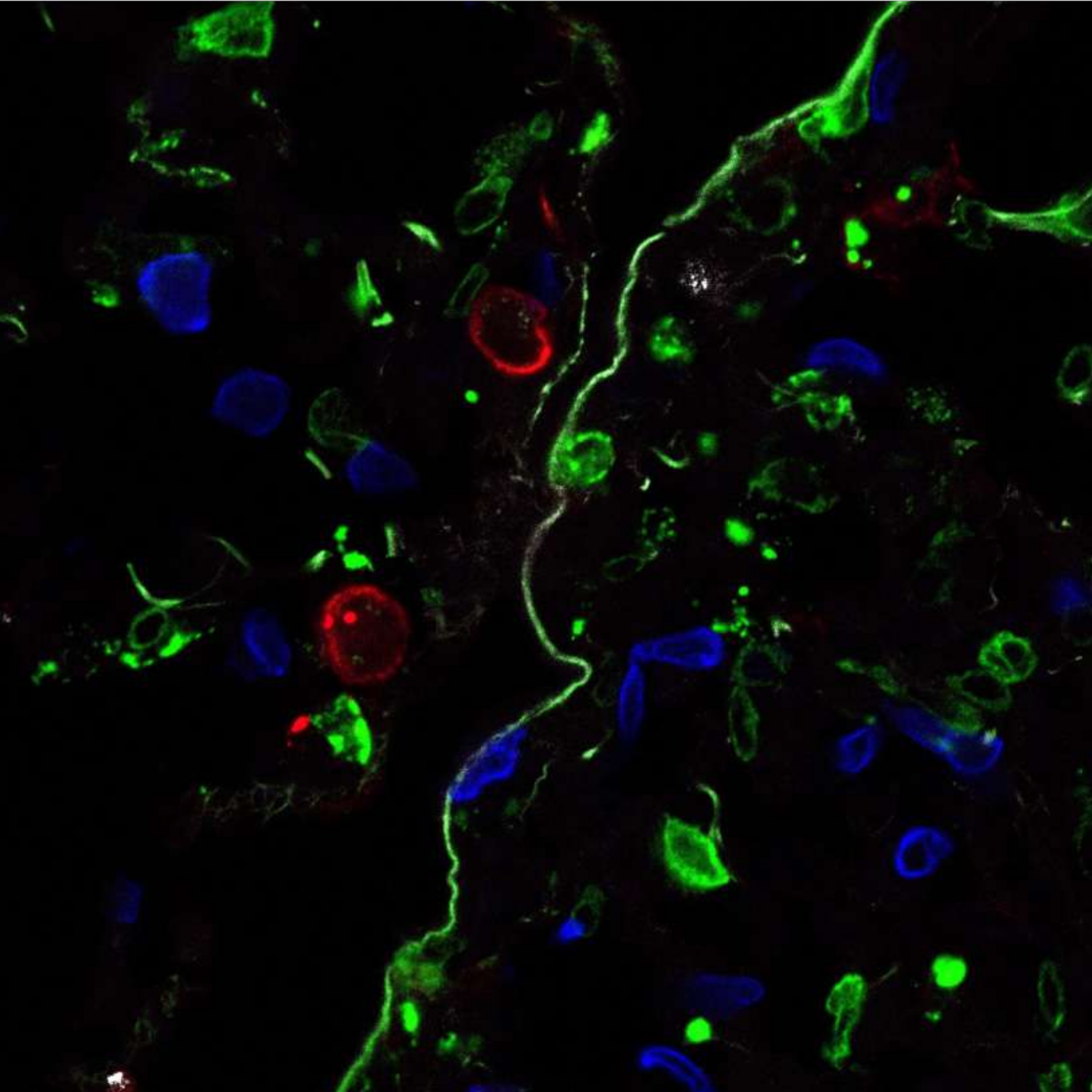
Functional evaluation of iNKT and T cells from the omentum of patients with gastrointestinal cancers [Gastrointestinal kanserleri olan hastaların omentumundaki iNKT ve $\gamma\delta$ T hücrelerinin fonksiyonel değerlendirmesi] (Koordinatör: Gerhard Wingender; TÜBİTAK 1001 #122Z963, 2023 - 2026): Omentum, güçlü tümör karşıtı aktiviteleri olduğu bilinen iNKT ve gd T hücrelerince zengin olmasına karşın, abdominal organlarındaki tümörlerin metastaz yaptığı ilk bölgedir. Bu durum hastalığın kötü prognozu ile ilişkilidir. Bu projede, gastrointestinal kanseri olan hastaların omentumda bulunan iNKT ve gd T hücrelerinin karakterizasyonu, sitokin üretimleri ve sitotoksitelerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Buna ek olarak, omentumda en sık görülen hücre tipi olan adipositlerin, iNKT ve gd T hücrelerinin efektör fonksiyonları üstündeki etkileri de belirlenecektir. Bu çalışmadan elde edilecek bilgilerin, omentumdaki iNKT ve gd T hücrelerinin tümör karşıtı aktivitelerini artırarak; hastaların tedavileri ve sağkalım sürelerinin iyileştirilmesini sağlayacak potansiyel özgün yaklaşımlara ışık tutması beklenmektedir.

The role of the non-canonical death receptor signalling in cancer and immune cells (Coordinator: Gerhard Wingender; Co-directors: Erika Balint, Aristotelis Chatziioannou, Said El Alaoui, Leif Eriksson, Philippe Krebs, Olivier Micheau, Duygu Sağ, Eva Szegezdi; Horizon Europe, Marie Curie Staff Exchanges (MSCA-SE), CHIRON #101130240, 2023 - 2027): İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi tarafından koordine edilen bu proje, yedi farklı ülkeden (Yunanistan, Macaristan, İrlanda, Fransa, İsveç, İsviçre ve Türkiye) altı akademik ve üç sanayi partnerini bir araya getirmektedir. CHIRON bir ölüm reseptörü sinyal yolağı (TRAIL/DR) özelinde, tümörlerin immün sistemden nasıl kaçındığını daha iyi anlamayı hedeflemektedir. TRAIL/DR sinyal yolağının tümör ve immün hücreleri nasıl module ettiği hakkındaki bilginin, bizim bazı tümörleri hücre ölümüne karşı tekrar duyarlı hale getirmemize olanak sağlaması beklenmektedir. Bu proje kapsamında, laboratuvarımızda özellikle (i) TRAIL/DR sinyal yolağının doğala yakın T hücrelerinin fenotipine ve fonksiyonlarına etkisi ve (ii) TRAIL/DR sinyal yolağının tümör mikroçevresini nasıl şekillendirdiği araştırılacaktır. Horizon Europe Marie Curie Staff Exchange (MSCA-SE) programı, farklı ülkelerden akademide ve özel sektördeki bilim insanları arasındaki etkileşimi ve işbirliklerini, bilim insanlarının becerilerini geliştirmek ve bilgi paylaşımını sağlamak için destekleyen bir programdır. Bu doğrultuda MSCA-SE araştırmacılara, eğitimleri ve araştırmalarını yürütmeleri için yalnızca farklı bir ülkedeki kalışları süresince destek sağlamaktadır. Konsorsiyum ortaklarının laboratuvarları için araştırma desteğini ulusal kaynaklardan elde etmeleri beklenmektedir.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. Eskiocak YC, Ayyildiz ZO, Gunlap S, Korkmaz A, Sag D, Wingender G: The Ca²⁺ concentration in vitro impacts the cytokine production of mouse and human lymphoid cells and the polarization of human macrophages; 2023; PLOS ONE, 18: e0282037. doi: 10.1371/journal.pone.0282037.
2. Ozkan M, Eskiocak YC, Wingender G: Macrophage and dendritic cell subset composition can distinguish endotypes in adjuvant-induced asthma mouse models; 2021, PLOS ONE, 16: e0250533. doi: 10.1371/journal.pone.0250533.
3. Sag D, Ayyildiz ZO, Gunalp S, Wingender G: The role of TRAIL/DRs in the modulation of immune cells and responses; 2019, Cancers, 11:1469. 10.3390/cancers11101469.



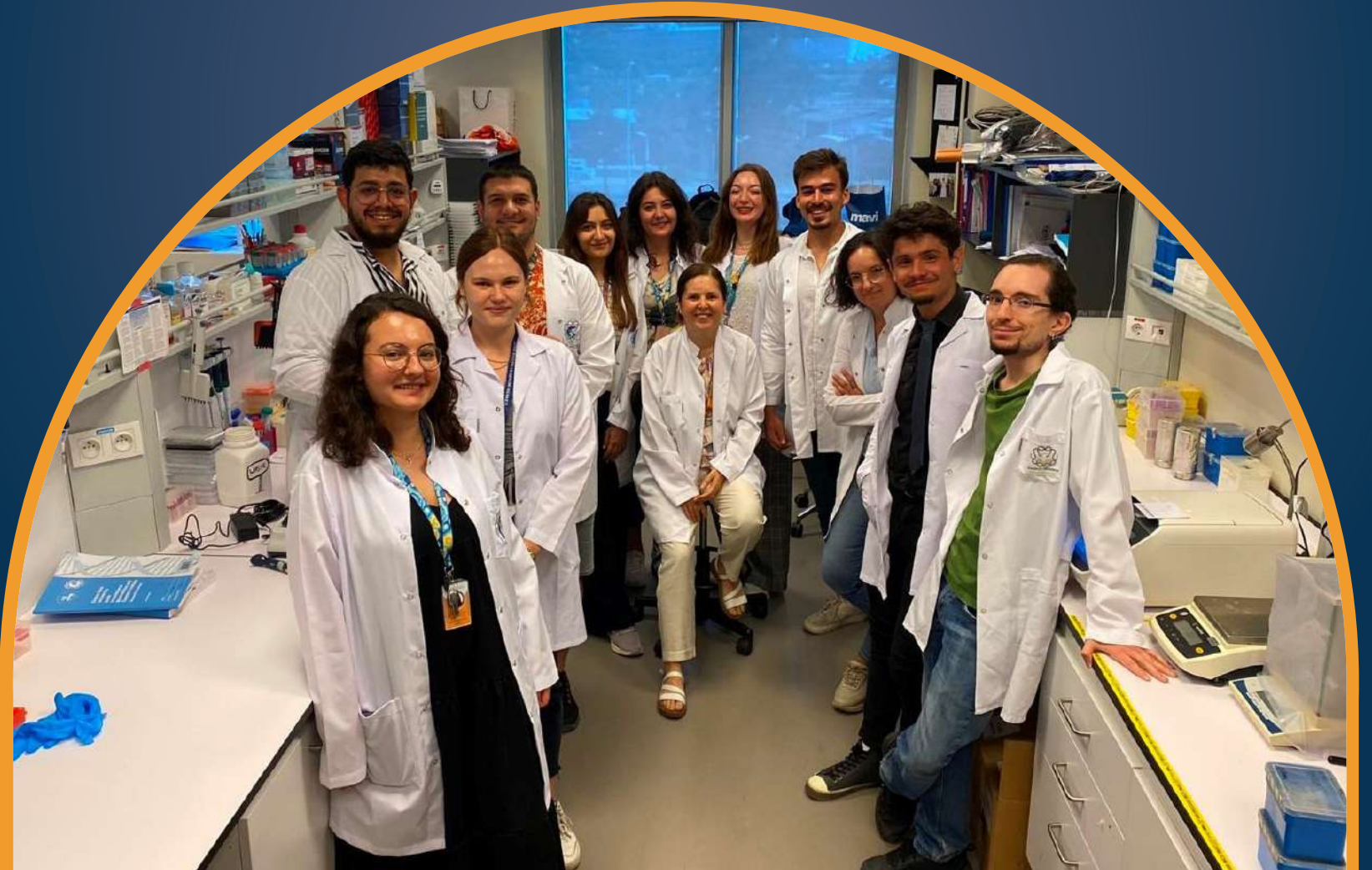


Genç

Nörodejenerasyon ve Nöroproteksiyon

Laboratuvarı

Grup Lideri: Şermin Genç



Aktive Mikroglia dan Salınan tRNA Parçacıklarının Mikroglia-Nöron Etkileşimindeki Rolü (Prof. Dr. Şermin Genç, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, TÜBİTAK 1001 122Z019, 2022-2024): Mikroglia hücresinin immun aktivasyonu ile salınan tRNA parçacıklarının mikroglia-mikroglia ve mikroglia-nöron haberleşmesinde rol oynayıp oynamadıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda in vitro ve in vivo inflamasyon modellerinde, mikroglia da ekspresyonu değişen tRNA parçacıklarının tespit edilmesidir. Bu proje nöroinflamasyonun patogeneze katıldığı birçok nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıkların mekanizmasına ışık tutacak ve tRNA parçacık hedefli yenilikçi tedavi stratejilerinin geliştirilmesine öncülük edecektir. Projenin ilk aşamasında, LPS uygulanan in vitro ve in vivo modellerden örnekler NGS için Heidelberg EMBL'e gönderilmiştir. Elde edilen veriler, biyoinformatik analizler ile test edilmemiştir. Biyoinformatik analizden elde edilecek olan ekspresyonu değişen tRNA parçacıkları ile fonksiyonel deneyler gerçekleştirilmiştir.

A151 Oligodeoksinükleotidinin In Vitro ve In Vivo Anti-Inflamatuar ve Nöro-Restoratif Etkilerinin İncelenmesi (Prof. Dr. Latife Arzu Aral, Yeditepe Üniversitesi, TÜBİTAK 123Z302, 2023-2025): Bu projede, fare ve insan mikroglia hücrelerinde A β toksisitesine karşı A151'in anti-inflamatuar etkilerini ve nöron hasarına karşı koruyuculuğunun incelenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, in vivo ve in vitro olarak inflamasyon ve inflamazom parametrelerindeki değişimler mRNA ve protein düzeylerinde belirlenecektir. A151 uygulamasının nöronal hasara ve inflamasyona etkisi 5XFAD transgenik farelerde i) RNA düzeyinde uzamsal transkriptomik yöntemiyle; ii) protein

düzeyinde akış sitometrisi ve western blotlama yöntemleriyle belirlenirken aynı zamanda iii) A151 uygulamasıyla farelerdeki davranışsal değişimler de incelenecektir. Ayrıca, klinik incelemelerde kontrol ve Alzheimer hastalarından alınacak kan örneklerinden indüklenmiş mikroglia hücreleri (iMG) elde edilip, bu hücrelerde A β toksisitesine karşı A151'in anti-inflamatuar etkileri mRNA ve protein düzeylerinde gösterilecektir. Proje çalışmalarına 2024 yılı itibariyle başlanacaktır.

Depresif Bozuklukta Mitokondriyal DNA Değişiklikleri (Doç. Dr. Deniz Ceylan Tufan Özalp, Koç Üniversitesi, TÜBİTAK 1001 122Z771, 2022-2025): Depresyon, yaygın görülen, yeti yitimine neden olan, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan psikiyatrik bir bozukluktur. Epigenetik çalışmalar, depresyonda çok sayıda gende metilasyon değişiklikleri olduğunu göstermektedir. Mitokondriyal genomdaki değişiklikler ve mitokondriyal epigenetik ise yeni ve güncel bir çalışma alanıdır. Mitokondriyal epigenetik, epigenetik değişikliklerin mitokondri ve mitokondriyal genoma sınırlı olarak incelendiği alanı tanımlamaktadır. Bu proje kapsamında depresyonda mitokondriyal DNA'nın (mtDNA) metilasyondaki değişikliklerin (kopya sayısı, oksidasyon ve metilasyon), bu değişikliklerin depresyonun klinik özellikleri ile (semptomatik remisyon, belirti şiddeti, algılanan stres düzeyi vb.) ve nörogenezle ilişkilerinin değerlendirilmesi incelenecektir. Bu proje kapsamında hasta örnekleri toplanmaya başlanmış ve çalışmalarla ilgili optimizasyonlar yapılmıştır. Ayrıca hayvan deneylerinde CUMS modeli oluşturulmuştur.

Polarize mikroglialardan salınan ekzozomların içindeki tRNA kökenli fragmanların belirlenmesi ve nöroinflamasyona etkilerinin incelenmesi

(Prof. Dr. Şermin Genç, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Yükseköğretim kurumları destekli proje TSA-2022-2669, 2022-2024): Kodlamayan RNA'lardan biri olan tRNA'lar türler arasında korunmuş ve stres durumunda artışı gösterilmiş bir RNA grubudur. Mikroglialardan salınan tRNA parçacıklarının komşu hücrelerle olan iletişime aracılık edip etmedikleri ise bilinmemektedir. Bu projemizde amacımız mikroglia hücresinden M2 polarizasyonu ile salınan, hücreler arası iletişimde rol oynayan eksozomlarda bulunan tRNA parçacıklarının mikroglia-nöron haberleşmesinde rol oynayıp oynamadıklarının belirlenmesidir. Geçtiğimiz dönemde insan mikroglia hücre hattı olan HMC3'lerden salgılanan eksozomların karakterizasyonu yapılmıştır. Sonrasında salınan eksozom içeriğinde tRNA ekspresyon analizi yapılmış ve kontrol ile M2 polarize grup arasında değişimi en anlamlı olan 2 adet tRNA parçacığı fonksiyonel deneyler için seçilmiştir.

NLRP3 inflamazom aktivasyonunun perinöronal ağlarda yarattığı değişikliklerin incelenmesi (Prof. Dr. Şermin Genç, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Yükseköğretim kurumları destekli proje FDK-2022-2701, 2022-2023): Projenin amacı mikroglial NLRP3 aktivasyonunun nöronal hücrelerin perinöronal ağlarında (PNN'lerinde) yaratacağı değişikliklerin ağlardaki proteoglikan yoğunluğu ve protein seviyelerindeki değişiklik bazında tespit edilmesidir. 2022 yılında PNN proteoglikanlarını tanıyan Wisteria Floribunda Agglutinin (WFA) boyası ile imünofloresan boyama gerçekleştirilmiştir. 2023'de Mikroglialda NLRP3 inflamazom modeli oluşturulması ve mikroglialının nöronal hücrelerle ortak kültüre edilmesi için 4 gün retinoik asit ile diferansiye edilmiş N2a'ları, inflamazom aktivasyonu indüklenmiş N9 hücreleri ile 1 gün boyunca

kokültür ederek gerçekleştirilmiştir. Daha sonra, kokültür sonrası WFA ile imünofloresan boyama yapılarak fotoğraflar çekilmiş; PNN pozitif hücrelerin oranındaki değişim analiz edilmiştir. Western blot ile PNN bileşenleri ve NLRP3 parametreleri tespiti yapıldı. Son olarak, NLRP3 inhibisyonu ile ortak kültür deneyleri tekrarlandı.

Kolostrum kökenli intranazal eksozom tedavisinin periventriküler lökomalazi sıçan modelinde nörorestoratif etkinliğinin değerlendirilmesi (Prof. Dr. Funda Erdoğan, Dokuz Eylül Üniversitesi, Yükseköğretim kurumları destekli proje TSA-2022-2685, 2022-2024): Projedeki amacımız, kolostrumda bulunan eksozomların beyin dokusuna geçişinin gösterilmesi ve Periventriküler lökomalazi (PVL) modelinde beyin hasarı üzerine etkilerinin nöroprotektif olarak değerlendirilmesini hedeflemektedir. Kolostrum sütüne geçmeden önce çiğ inek sütünde optimizasyon deneyleri yapıldı. Genel olarak, optimizasyon deneylerinde çiğ inek sütünden yağ globüllerini ve kazein proteinlerini çıkarmak ardışık santrifüj adımları ve ultrasantrifüj adımları gerçekleştirilmiştir. Kolostrumdan izole edilen eksozomların karakterizasyonu için eksozom pozitif belirteci ve negatif belirteci olmak üzere sırası ile TSG-101 (Affinity Biosciences), CD63 (Affinity Biosciences) ve Calnexin (abcam) antikoları kullanılarak Western Blot yapılmıştır. TSG-101, CD63 antikorumun varlığı ve Calnexin antikorumun yokluğu ile eksozomlar karakterize edilmiştir.

Melankolik özellikli depresyon öyküsü olan major depresif bozukluk ve bipolar bozukluk hastalarının ayırıcı tanısında makina öğrenmesi kullanarak klinik, MRI ve nöron derive eksozomda proteomik analiz sonuçlarıyla tanı

algoritması geliştirilmesi (Prof. Dr. Pembe Keskinoglu, Dokuz Eylül Üniversitesi, TUSEB 12157, 2022-2024): Projemizde melankolik özellikli depresyon öyküsü olan bipolar bozukluk ve majör depresyon ayırıcı tanısındaki zorlukları gidermek için klinik, MRI ve proteomik analiz sonuçlarının makine öğrenmesi kullanılarak tanı algoritması geliştirilmesi hedeflenmektedir. Bu doğrultuda geliştirilecek ve üç aşamalı özgün sistem; farklı kaynaklarından gelen, düşük sayıda veri nedeniyle aktarımlı öğrenme kullanılarak eğitilecek derin ağlar ve yapay sinir ağlarının birbirlerini tamamlayıcılarının analiz edilmesi sağlanacak, veri karakteristiklerine bağlı olarak otomatik olarak belirlenen bağlı ağırlıklarla tümleştirilecektir. Geçtiğimiz dönemde verilerin toplanması amacıyla Dokuz Eylül Üniversitesi ve Koç Üniversitesi psikiyatri bölümlerine başvuran hastalardan örnek alımı ve bu örneklerden nöron derive ekzozom izolasyonu yapılmıştır. İzole edilen ekzozomlar karakterize edilmiştir. Projeye dahil edilen hastaların MR görüntülerinden veri elde edilmesi amacıyla kortikal kalınlık analizi yapılmıştır.

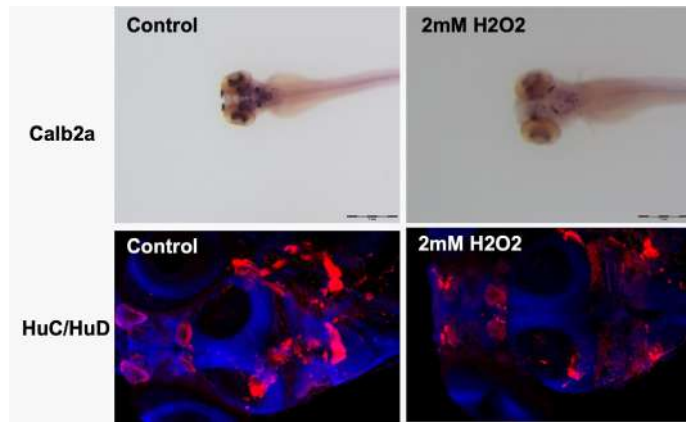
Hafif bilişsel bozukluk ve Demans tanı kriterlerini karşılayan şizofreni-bipolar spektrumu hastalarının tanınmasına dair objektif yöntem geliştirilmesi (Doç. Dr. İbrahim Emre Bora, Dokuz Eylül Üniversitesi, TÜBİTAK 1004 22AG017, 2022-2026): Projede planlanan demans tanısı konan şizofreni-bipolar spektrum tanılı birey, hafif bilişsel bozukluk tanısı konan şizofreni-bipolar spektrum tanılı birey, demans tanısı olmayan yaşça eşleştirilmiş şizofreni-bipolar spektrum tanılı birey ve Alzheimer hastası incelenecektir. Katılımcılara nörobilişsel değerlendirme, sosyal bilişsel değerlendirme, göz takip hareketlerinin kaydı ve kraniyel manyetik rezonans görüntüleme

uygulanacaktır. LATE sendromu ile ilişkilendirilen 5 gen olan GRN, TMEM106B, ABCC9, KCNMB2 ve APOE genetik varyasyonları hedefli sekanslama yöntemi ile incelenecektir. SIMOA ile AT (N) diye adlandırılan amiloid-beta amiloid (A), tau (T) ve nörodejenerasyon/nöral hasar (N) ölçümleri yapılacaktır. Günümüzde şizofreni ve bipolar bozukluk kapsamında gelişen demansiyel sendromun tanısı için geliştirilmiş bir biyobelirteç mevcut değildir. Bu çalışmada geliştirilecek yöntemin ciddi psikiyatrik hastalıklarda demansın erken tanısına ve katkı sağlaması ve olası biyobelirteçlerin belirlenmesi hedeflenmektedir. Proje kapsamında hasta örnekleri toplanmaya başlanmıştır.

Bilirubin NLRP3 inflamazom aktivasyonu üzerine etkisinde uzun-kodlama yapmayan RNA NEAT1'in rolü (Dr. İlkcan Ercan, TÜBİTAK-2218, 2023-2025): Önceki çalışmamızda, bilirubin kaynaklı inflamazom artışı görülen mikroglia hücre ve dokularında aynı zamanda NEAT1 ekspresyon artışı saptanmıştır. Bu nedenle bu projedeki hipotezimiz, bilirubin kaynaklı inflamazom regülasyonunda NEAT1'in görevini fonksiyonel deneyler ile in vitro ve in vivo olarak kanıtlamaktır. Aynı zamanda bunu miR-124'ü baskılayarak yapıp yapmadığını bulmak da bir diğer amacımızdır. Projemizin in vitro kısmının ilk iş paketi gerçekleştirildi. N9 hücrelerine neat-1 ifadelemesinin susturulması için sirna transfeksiyonu yapıldı. Transfeksiyon verimi ve inflamazom parametrelerine mRNA düzeyinde bakıldı.

Nörogenizde hipoksi hasarında tRNA parçacıklarının rolü (Dr. Bilge Karaççek, TÜBİTAK-2218, 2021-2023): Projenin ana amacı nörogeniz sürecinde hipoksi hasarında iki tRNA

parçacığının rolünün araştırılmasıdır. Bu amaçla çeşitli türler arasında korunmuş (insan-zebra balığı-fare), insan ve primat beyinlerinde sıklıkla eksprese olduğu bilinen, 5'tRH-Glu-CTC ve 5'tRH-Gly-GCC, nörogenez sürecindeki rolünün in vitro NKH hücrelerinde ve in vivo zebra balığı embriyolarında incelenmesi hedeflenmektedir. tRNA parçacıklarının indüklenmesini sağlayacak stres koşulu H₂O₂ aracılığıyla hipoksi koşulunun modellenmesi ile sağlanacaktır. Bu sayede tRNA parçacıklarından ikisinin nörogenez sürecinde hipoksiye bağlı oksidatif hasarda rollerinin aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır. Bu projedeki tüm deneyler gerçekleştirilmiş olup proje Kasım 2023'te tamamlanmıştır.



Bench to bedside transition for pharmacological regulation of NRF2 in noncommunicable diseases (BenBedPhar) (Antonio Cuadrado, AB Destekli COST action CA20121, 2021-2025): Nrf2 sinyal yolağında çalışan araştırmacıları ortak çalışmalar yapma amacını güden bir projedir. Bu kapsamda bir derleme projesi 2022 yayınlanmış ve 2023 yılında ise bir derleme projesi yayına gönderilmiştir.

Nöron Hasarı İlişkili Hastalıkların Tanı, İzlem Ve Tedavisine Yönelik Biyobelirteç Ve İleri

Teknolojik Uyarı Sistemlerinin Geliştirilmesi (Prof. Dr. Şermin Genç, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, TÜBİTAK 23AG012, 2023-2027):

Projemizde demans, periventriküler lökomalazi ve bipolar bozukluk tanısı olan hastalardan elde edilen kan örneklerinden ayrılan serum/plazma örneklerinden nöron derive ekzozomlar izole edilerek bu ekzozomlarda değişen mikroRNA (miRNA)'ların çok hassas seviyelerde protein ve miRNA ölçümü sağlayan SiMoA (Single molecular assay) teknolojisi kullanılması ve bu teknoloji ile miRNA tanı kitleri geliştirilmesi hedeflenmiştir. Geçtiğimizde dönemde Alzheimer hastalarından kan örnekleri toplanarak plazmalar ayrılmış ve saklanmıştır. Nöron derive ekzozom eldesi ve ekzozomların karakterizasyonu için optimizasyon çalışmaları yapılmıştır.

Nrf2 Düzeyi ve aktivitesini belirlemek için Simoa temelli kit geliştirilmesi (Dr. Sibel Kalyoncu, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, TÜBİTAK COST 122Z205, 2022-2025): Projedeki amacımız Nrf2 seviyesini ve aktivitesini belirlemek için SIMOA temelli bir kit geliştirmektir. Bu amaç kapsamında Nrf2 proteinine afinitesi en yüksek 2 anti-Nrf2 antikorları seçilmiş olup bağlanma afiniteleri ve kompetisyon analizleri yüzey plazmon rezonans cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

Ayrıca, seçilen antikorların Nrf2 proteinine karşı afiniteleri ELISA yöntemi ile doğrulanmıştır. Sonraki aşamada ise bu iki antikorun Nrf2'nin farklı epitoplarına bağlandığı kompetisyon analizleri ile gösterilmiştir. Projenin bir sonraki aşamasında, seçilen antikorlar ile SIMOA Homebrew kit kullanılarak Nrf2 seviyesini ölçebilen kit geliştirilecektir.

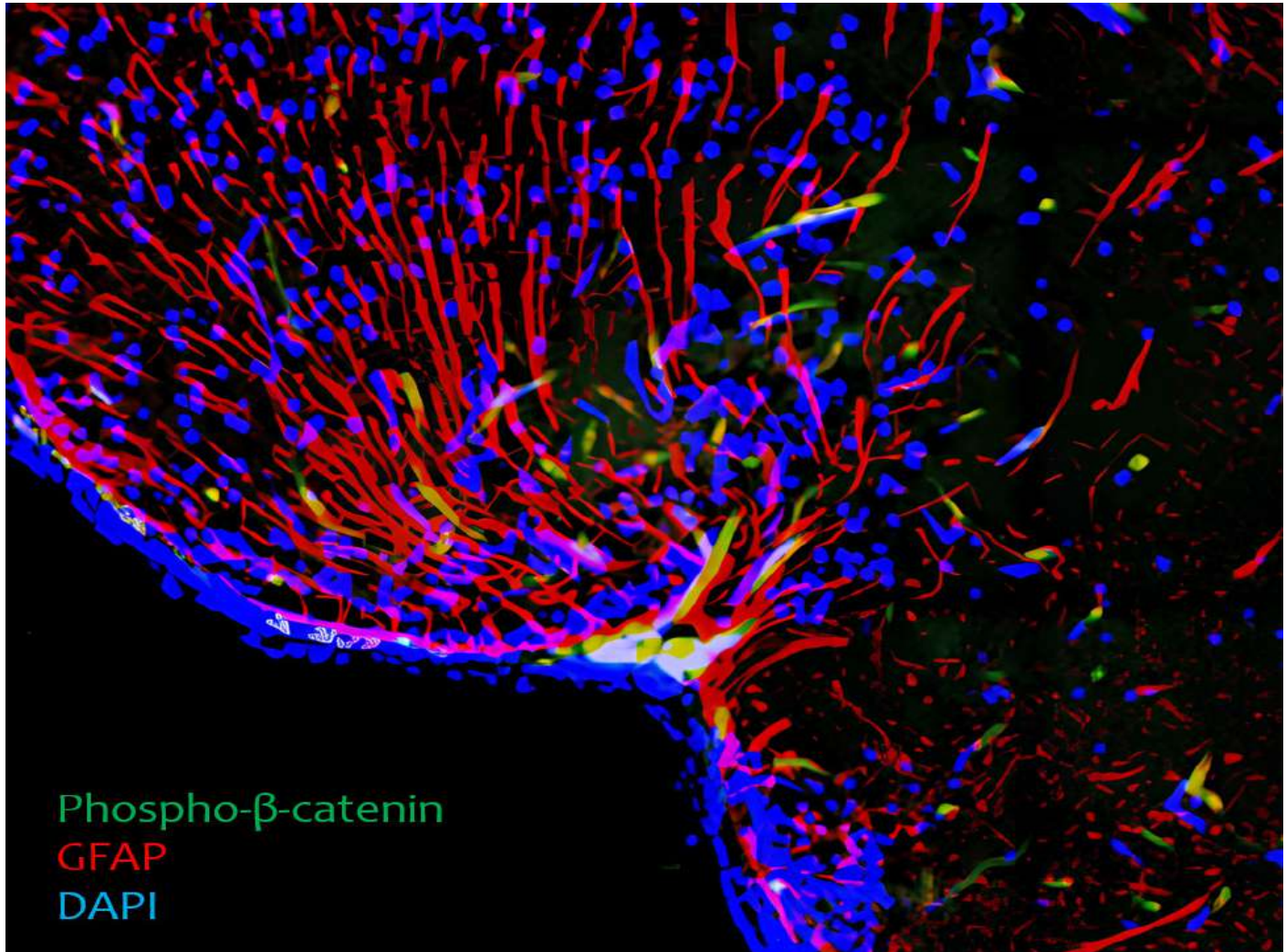
Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. Ceylan D, Tufekci KU, Keskinoglu P, Genc S, Özerdem A. Circulating exosomal microRNAs in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2020 Feb 1;262:99-107. doi: 10.1016/j.jad.2019.10.038.

2. Ariozi BI, Tastan B, Tarakcioglu E, Tufekci KU, Olcum M, Ersoy N, Bagriyanik A, Genc K, Genc S. Melatonin Attenuates LPS-Induced Acute Depressive-Like Behaviors and Microglial NLRP3 Inflammasome Activation Through the SIRT1/Nrf2 Pathway. *Front Immunol*. 2019 Jul

2;10:1511. doi: 10.3389/fimmu.2019.01511.

3. Olcum M, Tufekci KU, Durur DY, Tastan B, Gokbayrak IN, Genc K, Genc S. Ethyl Pyruvate Attenuates Microglial NLRP3 Inflammasome Activation via Inhibition of HMGB1/NF- κ B/miR-223 Signaling. *Antioxidants (Basel)*. 2021 May 8;10(5):745. doi: 10.3390/antiox10050745.



Oktaay

Nörogenomik

Laboratuvarı

Grup Lideri: Yavuz Oktay



Kolokalizasyon Yaklaşımı Kullanarak Bipolar Bozuklukta Lityum Yanıt ile İlişkili Genomik Lokusların Epigenomik Analizi (Yürütücü: Dr. Yavuz OKTAY, Yürütücü Kuruluş: İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Proje No: 123Z179, Proje Başlangıç-Bitiş Yılı: 2023-2025): Bipolar bozukluğunda lityum yanıtının genetik ve epigenetik temellerinin anlaşılmasını hedefleyen bu çalışma Kasım 2023 itibari ile başlamış olup lityum yanıtı ve yanıtı olmayan hastalar ile sağlıklı kontrollerden lenfoblastoid hücrelerinin elde edilmesi çalışmaları devam etmektedir.

International Center for Genomic Medicine in Neuromuscular Diseases (Yürütücü: Dr. Yavuz OKTAY, Yürütücü Kuruluş: İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi / University College London, Proje No: MR/S002051/1, Proje Başlangıç-Bitiş Yılı: 2020-2024): Nöromusküler hastalıklara sahip ancak genetik tanı alamamış hastaların sistematik fenotipleme ve genetik analizlerinin gerçekleştirildiği bu projede, 2023 yılı içinde çok sayıda hasta için online konsey görüşmeleri yapılmış ve uygun genetik testlere karar verilmiştir. Daha önce 50 hastada gerçekleştirilen tüm ekzom analizleri bu yıl içinde 20 yeni hasta için daha gerçekleştirilmiş ve WES verilerinin analizlerine devam edilmiştir. Böylelikle çok sayıda hastada olası hastalık geni saptanmış, bazılarında ise yeni aday genler belirlenmiştir. Bu aday genlerden birini konu alan ve kapsamlı fonksiyonel ve moleküler analizlere dayanan bir proje TÜSEB'e sunulmuş ve kabul edilmiştir. 2024 yılında başlayacak bu projenin yürütücüsü Oktay Lab üyelerinden Dr. Ayşe İpek Kalafatçılar olup, Dr. Yavuz Oktay ise araştırmacı olarak yer alacaktır. Ayrıca, her yıl düzenlenen UK Neuromuscular Diseases Kongresi'ne Dr. Polat ve Dr. Oktay bu projeden üretilen iki poster

sunumu ile katılım sağlamıştır.

Katanin-A Benzeri Protein 2 (Katanin-Like 2) KATNAL2 Geninde İlk Kez Görülen Bir Yanlış Anlam Mutasyonunun Etkilerinin Hasta Fibroblastları ve Bunlardan Üretilen Hücrelerde İşlevsel Analiz Yöntemleri ile İncelenmesi (Yürütücü: Prof. Ayşe Semra HIZ, Yürütücü Kuruluş: İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Proje No: 120S404, Proje Başlangıç-Bitiş Yılı: 2021-2024): 216S771 numaralı Katip Çelebi – Newton Fonu destekli projede tanımlanan hastalık genlerinin fonksiyonel çalışmalarına dair ilk desteklenen proje olan bu projede, KATNAL2 geninde patojenik varyant taşıyan hasta hücrelerinin önce indüklenmiş pluripotent kök hücrelere (iPSC), daha sonra nöral progenitor hücrelere (NPC) dönüştürülmesi gerçekleştirilmiştir. Karakterizasyonu yapılan KATNAL2-iPSC hücre hatları literatürde ilk kez oluşturulmuştur. Önceki yıl yapılan çalışmalarımızda, NPC'lerde immunofloresans boyamaları sonucunda KATNAL2-ilişkili bazı proteinlerin organizasyonunda değişimler olduğu göstermiştik. 2023 yılında ise HA-tag ile işaretli KATNAL2 proteininin hasta ve sağlıklı NPC hücrelerinde ifade ederek kurtarma (İng. rescue) deneyleri gerçekleştirildi. Bu hücrelerde RNA-seq ve LC-MS/MS analizleri gerçekleştirilerek hem KATNAL2 defektinin hücresel etkilerini hem de kısa süreli KATNAL2 ifadesinin defektif hücresel süreçlere etkilerini multi-omik bir yaklaşımla analiz ettik. Sonuçların bir araya getirildiği bir manuscript hazırlama aşamasındadır ve projenin sonuç raporu 2023 yılı içinde TÜBİTAK tarafından kabul edilerek proje kapatılmıştır. Ayrıca bu proje bir doktora tezine temel teşkil etmiş olup 2023 yılı içinde tez çalışmaları başarıyla tamamlanmıştır.

Gliom Oluşumunda Rol Oynayan Kalıcı Epigenomik Değişimlerin IDH1-TERT-MYC Ekseninde Karakterizasyonu (Yürütücü: Dr. Yavuz OKTAY, Yürütücü Kuruluş: İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Proje No: 117Z981, Proje Başlangıç-Bitiş Yılı: 2018-2024): 2023 yılı içinde iPSC'lerin nöral differensiyasyon çalışmaları tamamlanmış ve NPC hücrelerinin üç boyutlu aljinat hidrojel ortamında kültürü optimize edilmiştir. RNA-seq analizleri tamamlanmış ve IDH mutasyonlarının NPC'lere etkilerine dair kritik genler belirlenmiştir. Bu genlerle birlikte MYC ve TERT genlerindeki epigenomik değişimleri MeDIP-qPCR (metilasyon), CHIP-qPCR (H3K4me3 ve H3K27ac) ile analiz edilmiştir. Böylelikle bugüne kadar ilk kez nöral progenitor hücre epigenomunda gliom-spesifik erken değişimler haritalanmış ve bu çalışmalar bir doktora öğrencisinin tezine temel teşkil etmiş, 2023 yılında tez savunması başarı ile gerçekleştirilmiştir. Sonuç raporu küçük revizyonlar sonrası TÜBİTAK'a tekrar sunulma aşamasındadır.

Obsesif-Kompulsif Bozuklukta İnflamasyon Genlerinin Metilasyon Seviyelerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması (Yürütücü: Dr. Neşe Direk Tecirli, Yürütücü Kuruluş: İstanbul Üniversitesi, Proje No: 220S117, 2021-2024): 2019 yılında tamamlanan ve obsesif-kompulsif bozukluklu hastaların kan hücrelerinde NLRP3 inflamasyon değişimlerinin ilk kez gösterildiği 217S128 numaralı projenin devamında üretilen bu projede, OKB hasta ve sağlıklı bireylerin kan hücrelerinde hedefli metilasyon dizileme yöntemleri kullanarak NLRP3 inflamasyon genlerinin düzenleyici bölgelerinde olası metilasyon değişimlerinin belirlenmesi hedeflenmektedir. Hedeflenen sayıda gönüllüye

ulaşılması olup kan örnekleri alınmış ve DNA izolasyonları tamamlanmıştır. hedefli metilasyon dizileme için öncelikle Cas9-araçlı Nanopore dizileme yöntemleri geliştirilmiş ancak istenilen verimlilikte zenginleşme sağlanamaması nedeniyle bisüfit araçlı ampikon NGS yaklaşımı benimsenmiştir. Hedeflenen lokuslar için optimizasyonlar 2023 yılında büyük ölçüde tamamlanmıştır ve dizileme aşamasına geçilmek üzeredir.

"Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler (PAN-TER)" TÜBİTAK-1004 platformu kapsamında "Akut Lenfoblastik Lösemide CAR-T Hücre Tedavilerine Yönelik Yeni Nesil Dizileme Temelli Genetik Analiz Kiti Geliştirilmesi" (Yürütücü Adı: Dr. Yavuz Oktay -PAN-TER yürütücüsü Prof. Mehmet İnan-), Yürütücü Kuruluş: İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Proje No: 20AG006, Proje Başlangıç-Bitiş Yılı: 2021-2025): Akut lenfoblastoid lösemi (ALL) hastalarında özellikle tedaviye yön verici nitelikteki mutasyonların saptanması ve hastalık takibine yönelik olarak tasarlanan yeni nesil dizileme gen panelinin optimizasyon çalışmaları 2023 yılı içinde devam etmiştir. DNA ve mikrosatellit temelli analize yönelik geliştirilen panelin optimizasyonu büyük ölçüde tamamlanmış, yeni genlerin eklenmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. RNA temelli analize yönelik geliştirme çalışmaları da bu yılda devam etmiştir. Ayrıca, kit ile üretilecek NGS verilerinin bir arayüz yardımı ile analizi ve raporlanmasını sağlayacak biyoinformatik analiz aracının iş-hattı geliştirilmesi bu yıl içinde tamamlanmış olup, kullanıcı arayüzü geliştirilmesi aşamasına geçilmiştir.

Genomik Araştırma ve Uygulamalar için Dinamik Onam Destekli Mahrem Saygın Federe

Arama ve Analitik Platformu (G-FED) (Başvuru sahipleri: Gökhan Karakülah, Yavuz Oktay, Research Ecosystems-İYTE Teknopark, TÜBİTAK TEYDEB 1507 Programı, Yürütücü Kuruluş: Solaris Genomic Health, Proje Başlangıç-Bitiş Yılı: 2022-2023): "Solaris Genomic Health" isimli startup firmamız ve İYTE Teknopark'ta yerleşimli Research Ecosystems startup ortaklığında yürüttüğümüz bu projede, Türkiye'de ilk defa genom verilerinin federe bir ağ üzerinde, mahremiyet-saygın ve dinamik onama izin verecek biçimde paylaşılmasını sağlayacak bir yazılım/platform geliştirilmesi 2023 yılında tamamlanmış olup proje sonuç raporu kabul edilmiştir. Bu ürünün yatırımcı desteği alması için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur ve bu yöndeki çalışmalar devam etmektedir.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. Kurul SH, Oktay Y, Töpf A, Szabó NZ, Güngör S,, Horvath R. High diagnostic rate of trio exome sequencing in consanguineous families with neurogenetic diseases. *Brain*. 2022 May 24;145(4):1507-1518. doi: 10.1093/brain/awab395.
2. Okay K, Varış PÜ, Miral S, Ekinci B, Yaraş T, Karakülah G, Oktay Y. Alternative splicing and gene co-expression network-based analysis of dizygotic twins with autism-spectrum disorder and their parents. *Genomics*. 2021 Jul;113(4):2561-2571. doi: 10.1016/j.ygeno.2021.05.038.
3. Eskier D, Karakülah G, Suner A, Oktay Y. RdRp mutations are associated with SARS-CoV-2 genome evolution. *PeerJ*. 2020 Jul 21;8:e9587. doi: 10.7717/peerj.9587

Thorlab

Adjuvant İnovasyonu ve Nanobiyoteknoloji

Laboratuvarı

Grup Lideri: İhsan Gürsel



Korunma ve Tedavi Ulusal Platformu KORTUP, TÜBİTAK 1004 Proje Destegi, (Yürütücü: İhsan Gürsel, 2023-2027): Korunma ve Tedavi Ulusal Platformu, ülkemizin olası salgın ve pandemilerde hızla refleks gösterebilecek, sürekliliği sağlanmış, güçlü iş birliklerini oluşturmuş, altyapılarını teknolojinin gereksinimlerine uygun hazırlamış kritik oyuncuların birlikte hareket edebildiği bir ekosistemi hayata geçirmek için oluşturulmuştur. İBG'nin yürütücü kuruluş olarak liderlik ettiği KORTUP projesinde toplam 83 araştırmacı, 13 Üniversite, 9 hizmet ve tedarikçi kuruluş ile 2 özel sektör kuruluşu ve bir kamu araştırma merkezi yer almaktadır. Platform sekiz araştırma projesi ile bir toplumsal etki projesinden oluşmaktadır. KORTUP projesi; 3 viral, 3 bakteriyel, 1 parazit aşı adayının yanı sıra 2 adjuvant adayını TRL5-6 seviyesine getirerek yüklenici firmalara teknoloji transferinin gerçekleşmesini hedeflemektedir (Daha fazla bilgi için: kortup.ibg.edu.tr).

Üçlü Negatif Meme Kanseri Karşı SpyCatcher/SpyTag Bağlanma Yöntemi ile Biyolojik Nanopartikül Temelli Terapötik Aşı Geliştirilmesi, (TÜBİTAK 1001, Yürütücü: Dr. Sevgi Bağışlar Bremang, Araştırmacı: İhsan Gürsel, Proje No: 222S612, 2023-2025): Bu projede, gram negatif bakterilerden salınan ve kendiliğinden adjuvan özelliğine sahip hücre dışı keseciklerin (OMV) yeni bir teknoloji olan SpyCatcher-SpyTag sisteminin esnekliğini kullanarak değişik antijenlerle dekore edilmesine ve böylece hasta yüzey belirteçlerine ve aynı hastanın zamanla değişen tümörüne göre kolay ve ekonomik bir şekilde modifiye edilebilmesine dayanan bir meme kanseri aşısı geliştirmek için ön çalışmaları tamamlamayı hedefliyoruz. Bu esnek sistem meme kanserinde ilk defa denenecektir. Mikrobiyal mühendislik yöntemi ile aşıya uygun

olarak modifiye edilmiş E.coli BL21 (DE3) suşunda hazırlanan SpyCatcher ve OmpA kasetlerinin ifadesi sonucu isteğe bağlı olarak dekore edilebilecek "ana iskelet" oluşturulacaktır. Daha sonra TNMK yüzey belirteçlerinden fare ve insan TNMK hücrelerinde fazla ifade gösteren iki tümör antijeninin sekansını seçip rekombinant protein teknolojisi ile SpyTag sekansına konjuge edeceğiz. Projemiz kapsamında, bu antijenleri multipl olarak OMV-Spycatcher iskeletine kovalent bağlayıp bu formülasyonların immün yanıt profilleri ile oluşmuş meme tümörlerini geriletici etkisini ortotopik TNMK fare modelinde test edeceğiz.

A151 oligodeoksinükleotidinin in vitro ve in vivo anti-inflamatuvar ve nöro-restoratif etkilerinin incelenmesi, Yürütücü: Dr. Arzu Aral, Araştırmacı: İhsan Gürsel, TÜBİTAK 1001, Proje No:123Z302, 2023-2025): Bu projede, immünbaskılayıcı özelliği daha önce gösterilmiş olan A151 ODN'nin A β toksisitesine karşı anti-inflamatuvar ve nöro-protektif etkilerini belirlemek için planlanmıştır. A151ODN etkili olduğu takdirde, Alzheimer hastalığının patogenezi durdurmada yeni, etkin ve yan etkisi düşük bir tedavi yöntemini geliştirilmemiz mümkün olacaktır.

CpG/Tat Nano Halka adjuvanlı intranasal aşılama ile dokuda yerleşik hafıza T hücresi oluşumu ve mukozanın viral enfeksiyonlara karşı korunması (Yürütücü: Dr. Bilgi Güngör, Danışman: İhsan Gürsel, İBG, (TÜBİTAK 1001, Proje No: 123R111, 2024-2026): Bu projede, "Nano Halkalar"ın mukozal uygulamalarına yoğunlaştık. Nano Halkaların intranasal uygulama ile sistemik ve lokal immün yanıtları arttırarak hava yolu ile bulaşan enfeksiyonlara

karşı bağışıklığı güçlendirmeyi hedefliyoruz.

pH'ya duyarlı lipozoma yüklü DNA metil transferaz inhibitörü (DNMT1) Zebularin ve immünstimulan ajan ile melanom kanser tedavisi (Yürütücü: Dr. Banu Bayyurt Kocabaş, Danışman: İhsan Gürsel, TÜBİTAK 1001, Proje No: 123R111, 2024-2026): Bu projedeki ana amaç, iki farklı yenilikçi tedavi yöntemini (DNMT1 ve TLR'leri) lipozom içerisine yükleyerek aynı anda uygulayabileceğimiz hem epigenetik değişimlere neden olabilen hem de bağışıklık sistemini kansere karşı etkinleştirebilen tek bir kombine tedavinin formülasyonunu geliştirmek ve model fare deneyleriyle potansiyelini belirleyerek çalışma prensiplerini araştırmaktır.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. V. Yazar, İC. Yılmaz, A. Bulbul, DM. Klinman, İ Gursel, Gene network landscape of murine splenocytes reveals integrin complex as the A151 oligodeoxynucleotide-responsive hub molecule in the immune cell transcriptome, *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 31:553-565, 2023
2. Z. Kaya, N. Belder, M. Sever-Bahcekapili, B. Donmez-Demir, S.E. Erdener, N. Bozbeyoglu, C. Bagci, E. Eren-Kocak, M. Yemisci, H. Karatas, E. Erdemli, İ. Gursel, T. Dalkara, Vesicular HMGB1 Release from Neurons Stressed with Spreading Depolarization Enables Confined Inflammatory Signaling to Astrocytes, *J.Neuroinflammation*. 20(1):295, 2023
3. İC. Yılmaz, E. Dunuroglu, İC. Ayanoglu, EM.İpekoglu, M. Yildirim, N. Girginkardesler, Y. Ozbel, S. Toz , A. Ozbilgin, G. Aykut, İ.

Gursel, M. Gursel, Leishmania kinetoplast DNA contributes to parasite burden in infected macrophages: Critical role of the cGAS-STING-TBK1 signaling pathway in macrophage parasitemia., *Front Immunol*. 2022 doi: 10.3389/fimmu.2022.1007070

Alotaibi

Transkripsiyonel Düzenleme

Laboratuvarı

Grup Lideri: Hani Alotaibi



Spesifik transkripsiyon faktörleri, kodlanmayan RNA'lar (ncRNAs) ve epigenetik modifiye ediciler hücre kimliği oluşturan öğelerin başında gelmektedir. Teorik olarak, transkripsiyonel programlarının manipülasyonu hücre kimliğinin istenilen yöne doğru değiştirilmesini programlama potansiyelinde olmaları nedeniyle büyük önem arz etmektedir. Bazı transkripsiyon faktörlerinin ifadeleri yeniden programlamanın kaderini değiştirebilme potansiyelleriyle kromatin altyapısının değiştirilmesine neden olurlar.

114Z245, 117Z223, 118C354, 219Z034, 120N556 ve 121Z132, numaralı tamamlanmış TÜBİTAK projelerimiz kapsamında elde ettiğimiz veriler bazı transkripsiyon faktörlerini, histon varyantları ve lncRNA'ları ön plana çıkarmaktadır: Elf3, Grhl3, Cebpa, H2AZ-1 ve C730027H18Rik gibi. Bu faktörler tarafından yönetilen epigenetik yeniden düzenlenmenin kapsamını anlamak için seçilen transkripsiyon faktörlerinin bazılarının hedeflerinin belirlenmesi ve MET sürecinde hücrenin kromatin altyapısında meydana gelen değişimlerin RNA-Seq, ChIP-Seq, meDIP-seq ve CUT&RUN yöntemleriyle incelenmesi gerçekleştirildi. Buna göre belirli transkripsiyon faktörleri (Grhl3 gibi) MET sürecinin ilk 24 saatlik zaman dilimi içerisinde üretilen H3K4me3, H3K27me3 ve H3K9Ac yönetme potansiyeline sahip olduklarını gördük. 2023 yılında, çalışmalarımız lncRNA ve DNA metilasyonu üzerinde yoğunlaşmıştır. Elde ettiğimiz RNA-Seq verileri sonucunda keşf ettiğimiz yeni ve daha önce tanımlanmamış lncRNA'ların gen ifadelerini analiz etmiştik. Bu çalışmalar aynı zamanda, MET ile ilişkili bu yeni genlerin önemini ve hangi yolları etkileyebileceklerini gösterecektir. Öte yandan aynı verilerden MET ile ilişkili

bulduğumuz bilinen lncRNA'ların bazıları MET için kilit rol oynadıklarını tespit etmiştik. Bundan sonraki analizlerde bu lncRNA'lara odaklanarak biyolojik rolü ve metastaz için önemli olan MET için diagnoz veya ilaç hedeflemek açısından uygunluklarını araştıracağız.

İBG'den, Türkiye'de Ege ve Hacettepe Üniversitelerinden, İngiltere'de Southampton Üniversitesi ve Fransa'da IGBMC ile ortaklaşa yapılan ve yürütülen projelerde yer almaktayız ve bu çalışmalar kapsamında histon varyantları, transpozonlar ve mikroRNA'ları analiz etmeye başlamıştık. Tüm bu analizleri MET odaklı olup ortak bir çerçevede yer almaktadır.

2023 yılında 3 araştırma ve 1 derleme makalemiz yayınlanmıştır, 1 araştırma makalesi kabul edilmiş ve 2024 yılında yayınlanacaktır. Bunlarla birlikte, *Frontiers in Cell and Developmental Biology* dergisinde özel sayı editörlüğünü yapmaktayız.

2023 yılında ikili iş birliği projemizi, bir adet 1002 ve 1 adet 1001 (Bosphorus 120N556, 222Z082 ve 219Z034) tamamladık, 1 adet 1001 (122Z886), 1 adet ADEP (FBA-2023-3043) ve 1 adet TÜSEB (2022-B-03-26563) projemiz başlamıştır ve devam etmektedir. Ayrıca, yeni kabul edilen 1001 projemiz (123Z932) kabul edilmiştir ve 2024 başında başlaması beklenmektedir. Bunların yanısıra, araştırmacı olduğumuz 118C354 ve 121Z132 projeler tamamlanmıştır. Danışman olduğumuz 119Z221 TÜBİTAK projesi tamamlanmıştır. Son olarak danışman olduğumuz 112N046 ve 123Z766 TÜBİTAK projelerimiz devam etmektedir.

2023 yılında ekibimizde doktora ve yüksek lisans öğrencilerin yanı sıra, DEÜ lisans öğrencileri de yer almaktadır.

Ayar Kayalı

Biyofarmasötik Teknoloji ve Biyoanaliz

Laboratuvarı

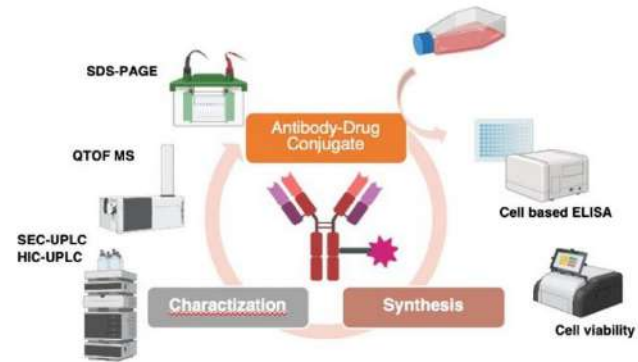
Grup Lideri: Hülya Ayar Kayalı



Yumurtalık Kanserinde Etkili Biyobenzer İlaçların Geliştirilmesi (Yürütücü Adı : Hülya Ayar Kayalı, Yürütücü Kuruluş: TÜSEB, Proje No: 6806, 2021-2023, Proje Başlangıç-Bitiş Yılı : 2021-2023): Ovaryum kanseri için uygulanan mevcut ana tedavi yöntemi olarak cerrahi müdahalenin yanı sıra, radyasyon uygulamaları, kemoterapötik ve immünoterapötik uygulamalar da yer almaktadır. Platin bazlı standart kemoterapötik ilaçlar zayıf farmakokinetik özelliklere sahip olmaları, tümör hücrelerine spesifik olmamaları ve ilaç direnci oluşturmaları sebebiyle genellikle hastalarda ciddi yan etkilere ve tedavide düşük yanıtı sebep olmaktadır. Bu yüzden, kanser tedavisinde etkin hedefe yönelik olan biyolojik ilaçların üretilmesi hızlanmıştır. Bu ilaçlar arasında en önemlilerinden biri ise terapötik monoklonal antikordur. Tedavisine yönelik yoğun çalışmalar yapılmakla birlikte ovaryum kanserinde yüksek eksprese edilen antijenleri hedefleyen yeni monoklonal antikörlerin üretilmesi ve/veya mevcut monoklonal antikörlerin etkinliğinin ovaryum kanseri üzerinde araştırılması ve ekonomik üretimi büyük önem arz etmektedir. Proje kapsamında VEGFR2'yi hedefleyen Ramucirumab'a; potansi, kalite ve güvenlik bakımından yüksek düzeyde benzerlik gösteren biyobenzer monoklonal antikör üretilmiş, fiziko-kimyasal ve biyolojik olarak karakterize edilmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda gen aşamasından son ürünün karakterizasyonuna kadar olan süreçte süspanse memeli CHO hücreleri host hücre olarak kullanılarak rekombinant hücre hattı geliştirilmiştir. Başarı ile tamamlanan projenin sonuç raporu ilgili kuruma iletilmiştir.

Ovaryum Kanserine Yönelik Yeni Nesil Terapötik Antikör-İlaç Konjugatı Sentezi ve Karakterizasyonu (Yürütücü Adı: Hülya Ayar

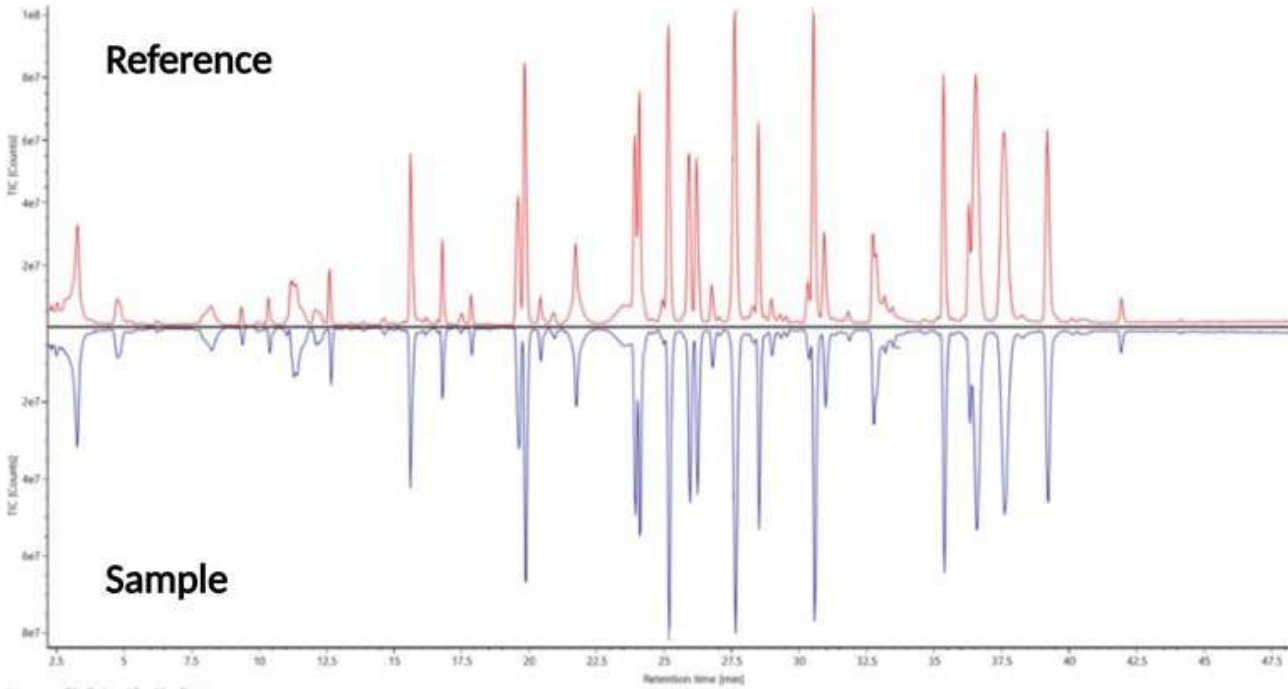
Kayalı, Yürütücü Kuruluş: Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB), Proje No : 7042, Projenin Başlangıç-Bitiş Yılı: 2021-2023): Jinekolojik kanserler içerisinde yüksek mortaliteye sahip ovaryum kanserinde, hastalığa özgü semptomların erken evrelerde gözlenmemesi, tedavi için kullanılan platin bazlı kemoterapötik ilaçlar hastanın yaşam kalitesini ciddi derecede etkileyen yan etkilere sahip olması ve çoklu ilaç direnci nedeniyle ovaryum kanser tedavisi sınırlı olmaktadır. Son yıllarda kanser tedavisinde, ilaçların yan etkilerini ve çoklu ilaç direncini en aza indirgeyen ve tek başına mAb'ların hedefe spesifik terapötik gücüne bir de sitotoksik ilacın güçlü etkisini birleştiren Antikör İlaç Konjugatları (Antibody Drug Conjugate, ADC) araştırılmaya başlanmıştır. Yürütülen proje kapsamında ovaryum kanserine yönelik sentezlenen ADC geleneksel konjugasyon yöntemi kullanılarak oluşturulmuştur. ADC sentezi, mikrotübül-hedefli bir sitotoksik ilacın bir bağlayıcı ile ovaryum kanseri dokularında sağlıklı dokuya kıyasla yüksek eksprese olduğu bilinen bir reseptöre bağlanan monoklonal antikora konjuge edilmesiyle gerçekleştirilmiştir.



Sentezlenen ADC'nin fizikokimyasal ve biyokimyasal karakterizasyonu tamamlanmış, terapötik etkinliği farklı karakterlere sahip ovaryum kanseri hücre hatları üzerinde in vitro olarak gösterilmiştir. Proje, başarılı bir şekilde Temmuz 2023 yılında tamamlanmıştır. Projeye ilişkin sonuç raporu TÜSEB tarafından kabul edilmiştir. Ayrıca, proje sonuçları ile ulusal patent başvurusu yapılmıştır.

Kolorektal Kanseri Hedefli İlaç Taşıyıcı Sistemlerinin Geliştirilmesi (Yürütücü Adı: Hülya Ayar Kayalı, Yürütücü Kuruluş: TÜBİTAK, Proje No: 223S837, Proje Başlangıç-Bitiş Yılı: 2023-2026): Kanser tedavisinde kullanılan tedavi

yöntemlerinin sağlıklı hücrelere de zarar vermesi ve etkinliğinin yeterince yüksek olmaması sebebiyle ilaç taşıyıcı sistemler üzerinde yapılan çalışmalar önem kazanmıştır. Proje, kolorektal kanseri için etkili bir ilaç taşıyıcı sistem olabilecek kolorektal kanserine karşı çoklu hedeflendirilmiş iki farklı ekzozom ve lipozom tabanlı ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesini amaçlamaktadır. Bu çalışmada, kolorektal kanseri hücrelerine hedeflendirilen ilaç taşıyıcı sistemleri kanser metabolizması hedeflendirilecektir. Sentezlenen çoklu hedefli ilaç taşıyıcı sistemlerin karakterizasyonu yapılacak ve kanser üzerindeki etkileri in vitro olarak incelenecektir.



İlaç Dirençli Ovaryum Kanserine Karşı Etkin Her-2 ve Metabolizma Hedefli Eksozom İlaç Taşıma Sistemlerinin Geliştirilmesi (Yürütücü Adı: Hülya Ayar Kayalı, Yürütücü Kuruluş: TÜBİTAK, Proje No: 123R026, Proje Başlangıç-Bitiş Yılı: 2024-2026): Ovaryum kanseri kadınlar arasında kanser kaynaklı ölümlerin en önemli nedenlerindedir. Ovaryum kanserinde kullanılan standart tedavi yöntemlerinin yan etkileri oldukça ağırdır ve hastalar zamanla ilaçlara direnç geliştirmektedir. Bu nedenle yeni alternatif tedavi yöntemlerinin araştırılması bir ihtiyaç haline gelmiştir. Projemiz kapsamında, özellikle ilaç direnci gösteren ovaryum kanserine yönelik hedefli ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesi planlanmıştır. Bu kapsamda sağlıklı hücrelerden izole edilen eksozomların, antikorlar ile hedeflendirilerek, sitotoksik ilaçları kanser hücrelerine spesifik bir şekilde iletilmesi ve oluşturulan bu yapının biyolojik aktivitesinin incelenmesi hedeflenmektedir. Proje 07.2023 de kabul edilmiş olup 01.03.2024 tarihinde yürürlüğe girmiştir.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. Yılmaz G., Tavsan Z., Cagatay E., Kursunluoglu G., Ayar Kayalı H. Exosomes released from cisplatin-resistant ovarian cancer cells modulate the reprogramming of cells in tumor microenvironments toward the cancerous cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 10.1016/j.biopha.2022.113973:.
2. Bulut Atalay E., Ayar Kayalı H. The elevated D-2-hydroxyglutarate level found as a characteristic metabolic change of colon cancer in both in vitro and in vivo models. *Biochemical*

and *Biophysical Research Communications*. 10.1016/j.bbrc.2022.08.019.

3. Dükkel M., Tavsan Z., Kayalı H. Flavonoids regulate cell death-related cellular signaling via ROS in human colon cancer cells. *Process Biochemistry*. 10.1016/j.procbio.2020.10.002

İBG Adresli Patentler:

1. Spesifik olarak yumurtalık kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkiye sahip polimerik nanopartikül ve bunu hazırlama yöntemi. 2023/004757
2. Ovaryum Kanseri Tedavisinde Etkin VEGFR-2 Hedefli Antikor-İlaç Konjugatı. 2023/017665

Tozburun

Biyofotonik ve Optik Görüntüleme

Laboratuvarı

Grup Lideri: Serhat Tozburun

Optik Eş-Fazlı Tomografi GÜdümlü Bir Lazerle Sinir Uyarımı Sisteminin Geliştirilmesi (Yürütücü: Serhat Tozburun, TÜBİTAK 1001, Ref: #121E375, 2021-2024): Araştırma projesi ile; anlık, kesitsel olası ısısal doku hasarını sunan Optik Eş-fazlı Tomografi (OCT) ile güdümlü hale gelmiş lazerle sinir uyarım (LSU) düzenlemesini (hibrit sistemi) geliştirmek ve inşa etmek

amaçlanmaktadır. Proje kapsamındaki çalışma yüksek lisans tezine konu teşkil etmektedir. Önerilen hibrit sistem, LSU tekniğinin başarıyla klinik uygulamalara ve özellikle, vagus sinir uyarımı uygulamalarına etkin bir şekilde taşınması için yeni ısısal hasar kontrol yaklaşımlarına olan ihtiyacı karşılamaya yönelik olduğu değerlendirilmiştir. Şimdiye kadarki proje



çıktıları: iki adet uluslararası konferans sunumu (SPIE 2022 Photonics West, San Francisco ve 2023 SPIE European Conferences on Biomedical Optics, Munich); iki adet Proceedings yayın; iki adet ulusal özet konferans bildirisi; 1 adet yüksek lisans tezi.

Hassas Fototermal Koagülasyon Derinliği Üreten ve Konumlamaya İmkân Veren Bir Endoskop Başlığı (Yürütücü: Serhat Tozburun, TÜBİTAK 1001, Ref: #122E157, 2022-2025): Araştırma projesi ile; iyi sınırlandırılmış terapötik derinlik, konumlamaya imkân veren tasarım ve tek seansta geniş bir mukoza yüzeyini tarama yeteneği gibi yenilikçi noktalar üzerine temellendirilen bu araştırma önerisi, fototermal koagülasyon için yeterli derinlikte hedef mukoza tabakasına lokal lazer kaynaklı ısısal hasar sağlayan, endoskop ucuna monte edilebilir ve optik olarak şeffaf endoskopik sonda başlığı tasarımı geliştirilmesini amaçlanmaktadır. Şimdiye kadarki proje çıktıları: Bir adet SCIE yayın; bir adet uluslararası konferans sunumu (2023 SPIE European Conferences on Biomedical Optics, Munich); bir adet Proceedings yayın; iki adet ulusal özet konferans bildirisi.

Kesin ablyasyon limitleri ile termal olmayan mukozal ablyasyon için endoskopik başlık (Yürütücü: Serhat Tozburun, TÜSEB BGrubu, Ref: #16762, 2022-2024) Araştırma projesi ile; mukozal anormal doku tedavisi için hedef mukozal dokunun yüzeysel tabakasına lokal geriye döndürülemez elektroporasyon (irreversible electroporation – IRE) kaynaklı termal olmayan ablyasyon sağlayan, endoskop ucuna monte edilebilir ve optik olarak şeffaf bir endoskop başlık (yani bir endoskopi aparat) tasarımı geliştirmesi amaçlanmaktadır. Proje

kapsamındaki çalışma yüksek lisans tezine konu teşkil etmektedir.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. Merve Turker-Burhan, Ender Berat Ellidokuz, Husnu Alper Bagriyanik, Serhat Tozburun. An endoscopic approach providing near-infrared laser-induced coagulation with accurate depth limits. Journal of Biophotonics. doi: 10.1002/jbio.202300377
2. Merve Turker Burhan, Nevin Ersoy, Husnu A Bagriyanik, Serhat Tozburun. Guide mapping for effective superficial photothermal coagulation of the esophagus using computer simulations with ex vivo sheep model validation study. Lasers in Surgery and Medicine. doi: 10.1002/lsm.23595
3. Ozan Yetis, Ozge Guner, Ibrahim Akkaya, Ensari Guneli, Alper Bagriyanik, Serhat Tozburun. Vagus nerve bundle stimulation using 1505-nm laser irradiation in an in-vivo rat model. Journal of Biophotonics. doi: 10.1002/jbio.202100197

İBG Adresli Patentler:

1. Serhat Tozburun ve İbrahim Akkaya 2021, Optik Darbe Üretmek İçin Optik Faz Modülasyonu, Optik Faz Geri-Modülasyonu ve Spektral Optik Filtreleme Kullanan Yöntem ve Cihaz, 2020 13928
2. Serhat Tozburun 2021, Taramalar Arası Geniş Ve Dinamik Bir Zaman Aralığı Üretmek İçin Niteliği Değiştirilmiş Elektriksel Dalgalar Temelli Yüzey Tarama Deseni/Protokolü Kullanan Sistem ve Yöntem, 2021 01197

Biyoinformatik

Platformu

Platform Direktörü: Gökhan Karakülah



Düzenleyici Rollerini Olan Transpozonların Tahminlenmesine Yönelik Bir Biyoinformatik Araç Geliştirilmesi ve Mezenkimal Epitelyal Dönüşüm Sürecinde Yer Alan Transpozonların Belirlenmesi (Yürütücü: Gökhan Karakülah, Yürütücü Kuruluş: İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Proje No: 121Z132, Proje Başlangıç-Bitiş Yılı: 2021-2023): Buprojede, transpozonların, özellikle ökaryotik organizmalarda gen ifadesinin düzenlenmesindeki rolleri ele alınmıştır. Transpozonlar, genomda yer değiştirebilen ve kopyalarını oluşturabilen DNA dizileridir. Çalışmamız, gen ekspresyonunu etkileyebilen ve yeni nesil dizileme teknikleriyle tespit edilebilen transpozon türlerini belirlemeyi ve gen ifadesi üzerine düzenleyici etkilerini istatistiksel olarak analiz etmeyi amaçlamıştır. Projede ayrıca, mezenkimal-epitelyal dönüşüm (MET) sürecinde önemli rolleri olan transpozonların belirlenmesi ve MET sürecine özgü erişilebilir kromatin bölgelerinin verilerinin sağlanması hedeflenmiştir. MET, gelişim ve kanser metastazında kritik bir hücre programlama olayıdır. Projedeki bulgular, MET'nin düzenlenmesinde transpozonların önemli roller oynadığını ve bu sürecin EMT'den farklı düzenleyici ağlara sahip olduğunu göstermektedir. Araştırmamız, kanser tedavisinde diagnostik/prognostik biyobelirteçlerin geliştirilmesi için yeni nesil dizileme temelli verilerin kullanımına yönelik yenilikçi katkılar sunma potansiyelindedir.

G-FED: Genomik Araştırma ve Uygulamalar için Dinamik Onam Destekli Mahrem Federe Arama ve Analitik Platformu (Yürütücü: Gökhan Karakülah, Yürütücü Kuruluş: Solaris Genomics, Proje No: 7220189, Proje Başlangıç-Bitiş Yılı: 2021-2024): Projemiz, farklı genetik araştırmalarda elde edilen genomik verilere

erişimi kolaylaştırmayı amaçlayan G-FED adında bir platformun geliştirilmesine odaklanmaktadır. Bu platform, yaygın ve nadir hastalıkların genetik nedenlerinin araştırılmasına destek olacak şekilde tasarlanmıştır. Araştırmacılar, farklı kurumlar tarafından üretilen verilere, mahremiyete saygılı ve sorumlu bir biçimde erişebileceklerdir. G-FED, geleneksel veri paylaşım yöntemlerinin aksine, katılımcı kurumların verilerini birbirinden bağımsız olarak saklayabildikleri ve birbirleriyle teknik bir dil aracılığıyla entegre edebildikleri federe bir yapı sunmaktadır. Bu yapının ülkemizde ilk defa oluşturulması, genetik ve sağlık verilerinin mahremiyetini korurken dinamik onam sağlama, blokzincir teknolojisiyle açık rıza mekanizmalarını entegre etme ve kurumsal düzeyde anonimleştirilmiş veriler üzerinden analiz yapabilme gibi özellikleriyle yenilikçidir. G-FED platformu, genetik verinin araştırma amaçlı paylaşılmasına ilişkin etik, yasal ve sosyal zorlukları aşarak veri paylaşımını ve kullanımını daha etkin hale getirmeyi hedeflemektedir.

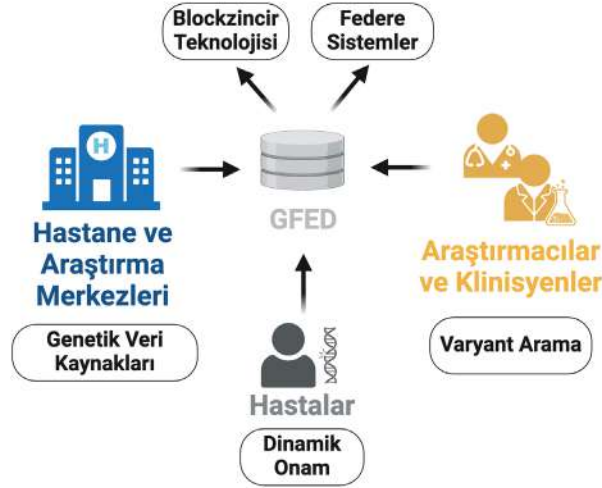
2023 yılı süresince yukarıda belirtilen araştırmalara ek olarak kurum içi ve dışı araştırmacılar ile iş birlikleri geliştirilmeye devam edilmiş ve TÜBİTAK destekli sekiz ARDEB ve iki TEYDEB projesine araştırmacı/uzman ve danışmanlık düzeyinde doğrudan katkı sağlanmıştır. Bunlara ek olarak, TÜSEB ve BAP birimi tarafından desteklenmeye hak kazanmış yedi projenin geliştirilmesi süreçlerinde bulunulmuştur. Bu projelere araştırma katkısının sunulmasına önümüzdeki süreçte devam edilecektir. Platform altında hizmet vermekte olan yüksek performanslı hesaplamalı birimi ile İBG bünyesinde hesaplamalı araştırmalarını yürütmekte olan 40'a yakın araştırmacıya hesaplama ortamı sunulmakta ve bu ortamın

geliştirilmesi, güncellenmesi ve bakımı sürdürülmektedir. Biyoinformatik ve özellikle genom analizleri konusunda araştırmacılarımıza bireysel eğitimler verilen platformda, geçtiğimiz yıl içerisinde iki lisansüstü tez tamamlanmıştır.

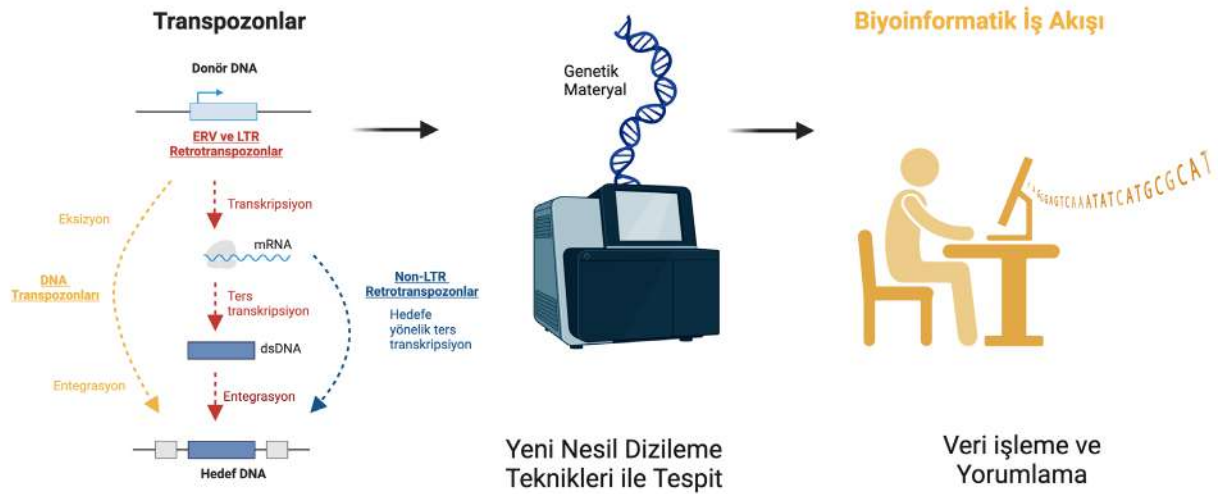
Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. Okay K, Varış PÜ, Miral S, Pavlopoulou A, Oktay Y, Karakülah G. Whole Genome Analysis of Dizygotic Twins With Autism Reveals Prevalent Transposon Insertion Within Neuronal Regulatory Elements: Potential Implications for Disease Etiology and Clinical Assessment. J Autism Dev Disord. 2022 Jun 27. doi: 10.1007/s10803-022-05636-6. Epub ahead of print. PMID: 35759154.
2. Karakülah G, Arslan N, Yandım C, Suner A. TEffectR: an R package for studying the potential effects of transposable elements on gene expression with linear regression model. PeerJ. 2019 Dec 5;7:e8192. doi: 10.7717/peerj.8192. PMID: 31824778; PMCID: PMC6899341.
3. Yandım C, Karakülah G. Expression dynamics of repetitive DNA in early human embryonic development. BMC Genomics. 2019 May 31;20(1):439. doi: 10.1186/s12864-019-5803-1. PMID: 31151386; PMCID: PMC6545021.

Genomik Araştırma ve Uygulamalar için
Dinamik Onam Destekli Mahrem Federe
Arama ve Analitik Platformu



Transpozonların Mezenkimal-Epitelyal Dönüşüm (MET) Sırasında Gen İfadesi Üzerine
Etkilerinin Araştırılması



Erdal

Kök Hücre ve Organoid Teknolojileri

Laboratuvarı

Grup Lideri: Esra Erdal



Kök Hücre ve Organoid Teknolojileri Laboratuvarı'nın temel olarak araştırma alanları, organoid teknolojilerini kullanarak nadir hastalıklar ve kanserin in vitro modellerinin oluşturulmasıdır. 2023 yılında laboratuvarımız, TÜBİTAK ve TUSEB tarafından fonlanan çeşitli projelerde yürütücü ve ortak olarak yer almış ve aşağıda belirtilen faaliyetlerde bulunmuştur.

p53 geninin mikroçevre modifiye organoid modelinde karaciğer kanser kök hücre alt popülasyonları üzerindeki etkisinin incelenmesi (Yürütücü: M. Karabiçici, Danışman: S. Akbari, TÜBİTAK 1002, Ref: # 221Z357 ; 2022-2023): Bu proje kapsamında, atasal ve Crispr/Cas9 ile p53 geni susturulmuş (konck-out (KO)) iPSC'lerden farklılaştırılarak elde edilen organoidlerde, pro-karsinogenik inflamatuvar mikroçevre koşullarında, kanser kök hücre popülasyonlarındaki değişimlerin belirlenmesi, sağlıklı hepatositlerin tümör başlatıcı progenitör hepatosit hücrelere dönüşümünün modellenmesi, p53 ün bu süreçteki rolünün anlaşılmasını hedeflemiştir. Grubumuzca tamamlanan TÜBİTAK 1001 (#117Z585) projesinin devamı niteliğinde olan bu projede, 2023 yılı içerisinde tamamlanmış ve veriler Nature grubu dergilerinden Cell Death and Disease'a gönderilmiştir.

Hepatik organoidlerde, kültür mikroçevre modifikasyonlarının, fonksiyon ve matürasyona etkilerinin tek hücre seviyesinde incelenmesi (Yürütücü: E. Erdal, Araştırmacılar: A. Bağrıyanık, Ö. Yeşil Çeliktaş, S. Akbari, Danışmanlar: U. Sezerman ve H. Orhan, TÜBİTAK 1001, Ref: # 221S447; 2021-2024): Projede hedefimiz, kültür ortamında yapılacak değişiklikler ile hepatik organoidleri, hücre çeşitliliği ve işlevselliği bakımından, erişkin insan karaciğerine benzer

düzeyle gelecek kadar farklılaşmasını sağlamaktır. Ayrıca, proje kapsamında geliştirdiğimiz karaciğer organoidlerin hücresel içeriklerini belirlemek için tek hücre düzeyinde transkriptom analizlerinin yapılması da hedeflenmiştir. Bu bağlamda, 2022 yılı içerisinde projenin ilk iş paketleri tamamlanmış olup, modifiye ve orijinal protokoller karşılaştırılmış ve modifiye protokollerde fetal dönemi tanımlayan AFP belirtecinin azaldığı belirlenmiştir. Ek olarak, scRNAseq analizleri bize eHEPO modelimizin karaciğerdeki parankim hücre grupları olan hepatosit ve kolanjositlerinin yanı sıra, hepatik stellate hücreleri, karaciğer progenitör hücreleri de içerdiğini ve bu içeriğin miktarlarının kültür ortamı modifikasyonları ile değişebildiğini göstermiştir.

İnsan Karaciğer Fibroz Organoid Modelinin Hücresel Karakterizasyonu ve p53 ile Düzenlenen Hücre Dışı Matriks Değişikliklerine Yönelik Mekanizmaların Belirlenmesi (Yürütücü: E. Erdal, Araştırmacılar: S. Akbari, G. Karakülah. TUSEB. B Grubu Ar-Ge No: 35887): Proje sözleşme aşamasındadır.

COST Action CA20140 CorEuStem "The European Network for Stem Cell Core Facilities" (WG1 ve WG3 E.Erdal): CorEuStem konsorsiyumu, kök hücre biyolojisi ve ilgili teknolojilerdeki paydaşlar için Pan Avrupa referans noktası olmayı hedeflemekte olup, iPSC ve organoid teknolojilerinin standardizasyonuna yönelik networking ve araştırma faaliyetleri yürütmektedir. Laboratuvarımız bu kapsamda toplantılara ve faaliyetlere aktif olarak katılmaktadır.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. Karabicici M., Akbari S., Gumustekin M., Erdal E. "Human liver organoid models for assessment of drug toxicity at the preclinical stage" *Endocrine Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets* 2023 Apr 11. doi: 10.2174/1871530323666230411100121. (Q3, IF: 1,97)

2. Saglam-Metiner P., Devamoglu U , Filiz Y., Akbari S., Beceren G., Bagca G., Yaldiz B., Yanasik S., Biray Avcı C., Erdal E., Yesil Celiktaş O. "Spatio-temporal dynamics enhance cellular diversity, neuronal function and further maturation of human cerebral organoids" *Communications Biology* 6, 173 (2023). (Q1, IF: 6.54) <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04547-1>

3. Sarıyar E., Karpaz O., Sezan S., Baylan SM., Kıpçak A., Guven K., Erdal E., Fırtına Karagonlar Z. "EGFR and Lyn inhibition augments sorafenib induced cell death in sorafenib resistant 3D tumor spheroid model" *Cell Signal*. 2023 Jan 21:110608. (Q2, IF: 3,9) doi: 10.1016/j.cellsig.2023.110608.

İBG Adresli Patentler:

1. eHEPO Amerika girişı ve Türkiye girişlerinin değerlendirilmesi devam ediyor.

Çetin

Nanofotonik ve Biyotanımlama Sistemleri

Laboratuvarı

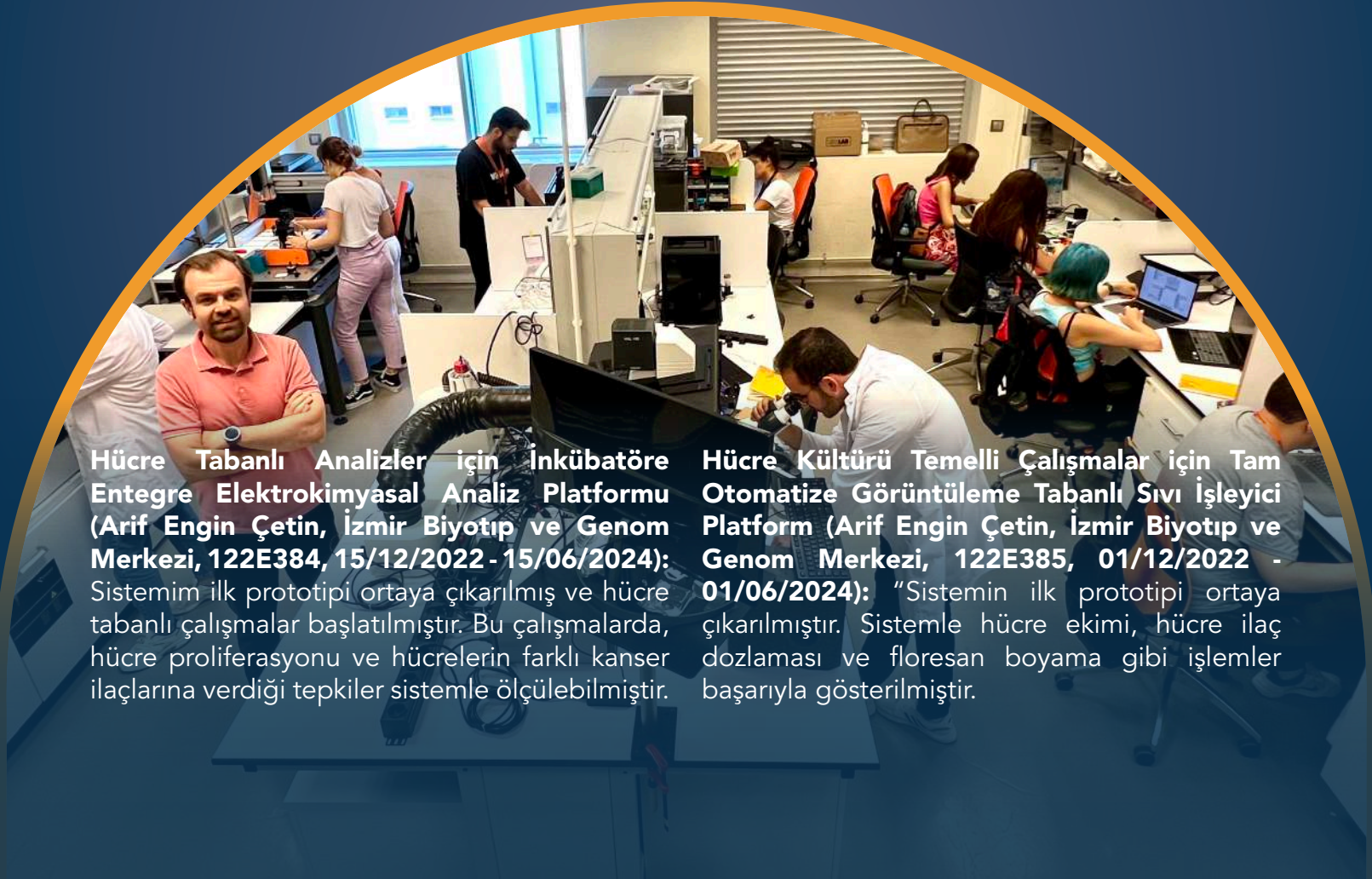
Grup Lideri: Arif Engin Çetin

Hücre Tabanlı Analizler için Inkübatöre Entegre Elektrokimyasal Analiz Platformu (Arif Engin Çetin, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, 122E384, 15/12/2022 - 15/06/2024):

Sistemim ilk prototipi ortaya çıkarılmış ve hücre tabanlı çalışmalar başlatılmıştır. Bu çalışmalarda, hücre proliferasyonu ve hücrelerin farklı kanser ilaçlarına verdiği tepkiler sistemle ölçülebilmektedir.

Hücre Kültürü Temelli Çalışmalar için Tam Otomatize Görüntüleme Tabanlı Sıvı İşleyici Platform (Arif Engin Çetin, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, 122E385, 01/12/2022 - 01/06/2024):

"Sistemin ilk prototipi ortaya çıkarılmıştır. Sistemle hücre ekimi, hücre ilaç dozlaması ve floresan boyama gibi işlemler başarıyla gösterilmiştir.



Opticalbased sensor for virus detection: platform for future optical sensing applications (Khwanchai Tantiwanichapan, National Electronics and Computer Technology Center Research and Innovation of Thailand, 01/10/2021 - 01/10/2024): Protein-protein bağlanma dinamiklerinin otomatik bir şekilde test edilebildiği ilk prototip ortaya çıkarılmıştır.

Perde Baskılı Elektrot Tabanlı Elektrokimyasal Analizler İçin Bir Test Aparatı ve Çok-Fonksiyonlu Bir Yazılımın Gelistirilmesi (Seda Nur Topkaya Çetin, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, 123Z570, 01/12/2023 - 01/06/2025): Sistemin yazılımı ortaya çıkarılmıştır. Bu yazılımla farklı potansiyostatlar kontrol edilebilmektedir. Perde baskı elektrotların düşük örnek hacminde çalışabileceği ilk prototip aparat ortaya çıkarılmıştır.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. Arif E. Cetin, Seda Nur Topkaya, Ziya Ata Yazici, Ozden Yalcin-Ozuysal, "Plasmonic Functional Assay Platform Determines the Therapeutic Profile of Cancer Cells", ACS Sensors, doi: 10.1021/acssensors.3c00208
2. Arif E. Cetin, Zeynep A. Kocer, Seda Nur Topkaya, Ziya Ata Yazici, "Handheld Plasmonic Biosensor for Virus Detection in Field-Settings", Sensors and Actuators B: Chemical, doi: 10.1016/j.snb.2021.130301
3. Arif E. Cetin, Seda Nur Topkaya, Ozden Yalcin-Ozuysal, Ali Khademhosseini, "Refractive Index Sensing For Measuring Single Cell Growth", ACS Nano, doi: 10.1021/acsnano.1c04031

İBG Adresli Patentler:

1. Arif E. Cetin, Seda Nur Topkaya Cetin "İnkübatör Entegreli Elektrokimyasal Analiz Platformu", TR Patent (Gönderildi, 2023).
2. Arif E. Cetin, "Otomatize, Görüntüleme Tabanlı ve Beş Eksenli Sıvı İşleyici", TR Patent (Gönderildi, 2023).
3. Arif E. Cetin, Idil Karaca Acari, Seda Nur Topkaya Cetin, Burhan Ates, Suleyman Koytepe, Turgay Seckin, Sevket Erbil Unsal, Balahan Makay, Ceyhun Acari, Ismet Yılmaz, "FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi) Hastalığı Tanısı için Biyosensör Sistemi", TR Patent (Gönderildi, 2022), PCT (Gönderildi, 2023).
4. Arif E. Cetin, "Kanser Hücrelerinin Terapötik Yanıtlarını Saptamaya Yönelik Plazmonik Hücre Kütle Birikim Profili Belirleme Platformu", TR Patent 2020/19537 (Lisanslandı, 2020), PCT WO/2022/119530 (Kabul edildi, 2021).
5. Arif E. Cetin, "Taşınabilir Bir Görüntüleme Cihazına Entegre Edilmiş Taşınabilir Bir İnkübatör Platformu", TR Patent (Gönderildi, 2019), PCT WO/2021/050023 (Kabul edildi, 2020), US Patent App. 17/639,916 (Gönderildi, 2022), EPO (Gönderildi, 2022).
6. Arif E. Cetin and Hatice Altug, "Plasmonic Nanohole Arrays on Hybrid Substrate for Highly Sensitive Label-Free Biosensing", US Patent 10,436,711 (Lisanslandı, 2019).

Güven

Terapötik Biyomühendislik

Laboratuvarı

Grup Lideri: Sinan Güven



Kornea Endoteli Dokusunun Kök Hücre ve Biyomühendislik Yaklaşımlarıyla Geliştirilmesi (Yürütücü: Doç. Dr. Sinan Güven, TÜBİTAK 1003, 218S989, 2020-2024): Kornea endoteli, özelleşmiş endotel hücre tabakasından oluşmakta olup korneanın iç yüzeyini korumakta ve beslemektedir. Bu tabaka aynı zamanda bir pompa işlevi görerek korneanın ozmotik

dengeğini düzenlemekte ve şeffaflığını sağlamaktadır. Klinikte en sık karşılaşılan görme kayıplarından biri olan kornea endoteli hasarı günümüzde sadece başka bir insandan transplante edilen endotel tabaka ile tedavi edilebilmektedir. Bu tedavi yaklaşımının en büyük dezavantajı donör bulmanın zorluğu ve hastada meydana gelebilecek immün reaksiyonlarıdır.

Bu problemleri göz önünde bulunduran bu proje önerisi, doku mühendisliği yaklaşımıyla kök hücre, biyomalzeme ve biyomühendislik teknolojilerini kullanarak, insan kornea endotelinin biyobozunur bir biyopolimer üzerinde in vitro koşullarda geliştirilmesini hedeflemektedir. Çalışma İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Katip Çelebi Üniversitesi, Ege Üniversitesi ve İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü'nden oluşan bir ekiple gerçekleştirilecektir.

Aak-Insight_ Aniridia - Kornea Opaklaşmasının Önlenmesine Yada Tedavi Edilmesine Yönelik Yenilikçi Terapötik Yöntemler (Yürütücü: Sinan Güven, European Joint Programme Rare Diseases, TÜBİTAK 121S276, 2021-2024):

Aniridia, normal göz gelişimi ve işlevi için gerekli bir proteini düzgün bir şekilde üretemeyen PAX6 genindeki mutasyonların neden olduğu, nadir görülen, kalıtsal bir hastalıktır. Günümüzde bu kör edici hastalığın etkili bir tedavisi yoktur. Bu proje kapsamında başka hastalıkların tedavisi için halihazırda onaylanmış üç ilacın etki mekanizmalarının, kornea şeffaflığını geri kazandırarak mevcut körlüğü önlemede veya tedavi etmede etkili olabileceğini kuvvetle önermektedir. AAK-INSIGHT, bu nadir hastalığın fenotipini tersine çevirmek ve gen tedavisiyle birlikte seçilen ilaçları doğrulamak için AB ortaklarının tamamlayıcı uzmanlık, gelişmiş araçlar ve ilgili hastalık modelleri ile birleştirmektedir. Bu terapötik adaylar, geliştirilen veya hastalardan izole edilen çeşitli hücresel modellerde ve ayrıca amaca yönelik tasarlanmış fare modellerinde test edecektir. Çabalarımız, bu moleküllerin kornea hücrelerinde PAX6 üzerinde etki ettiği mekanizmanın belirlenmesine odaklanmaktadır. Avrupalı uzmanların bir araya gelerek, ilk kez aynı hücresel ve hayvan modellerinde

potansiyel terapötik araçların araştırılmasıyla, aniridia hastalarına yönelik tedavi yönteminin geliştirmesi hedeflenmektedir.

Pluripotent kök hücrelerden geliştirilen oküler yapılarda otofajinin etkileri (Yürütücü: Sinan Güven, TÜSEB-A Grubu 28778, 2023-2024):

Organogenez gelişimindeki mekanizmalar ve gen ekspresyonlarının daha iyi anlaşılması sayesinde, doku mühendisliği yöntemi ile yapay organ geliştirilmesi üzerine ağırlık verilmiştir. Birçok organın gelişimi, hastalık modellemesi ve moleküler çalışmaları pluripotent veya yetişkin kök hücrelerden elde edilebilen, organ gelişimini ve rejenerasyonunu in vitro olarak taklit edebilen organoidler sayesinde gerçekleştirilebilmektedir. Kök hücrelerde veya kök hücrelerden geliştirilen organoid modellerinde genom modifikasyon teknolojilerinin kullanılması, hastalıkların moleküler mekanizmalarının ve organ gelişim ve fizyolojisindeki süreçlerin anlaşılmasını mümkün kılmaktadır. Tükürük bezi, akciğer ve pankreas gibi epitelyal dallanma ile gelişen lakrimal bezin dallanma morfogenezi ve bu dallanma morfogenezinde rol oynayan moleküler mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada lakrimal bez gelişiminde ve kornea endotel hücrelerinin rejeneratif kapasitesinde otofajinin rolünün anlaşılması amaçlanmaktadır. Otofaji mekanizmasının lakrimal organoidleri ve kornea endotel hücrelerine farklılaştırmadaki etkilerinin anlamak için otofaji inhibitör ve aktivatörleri kullanılarak rolünün anlaşılmasına odaklanılmaktadır.

İnsan İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücre Kökenli Beyin Organoidlerinin Makine Öğrenmesi Destekli Mikroakışkan Sistemde Geliştirilmesi (Yürütücü: Sinan Güven, Dokuz Eylül

Üniversitesi ADEP TSA-2023-3026, 2023-2025):

Beyin organoidleri, kendini yenileme ve kendi kendini organize etme yoluyla insan kaynaklı pluripotent kök hücrelerden (iPKH'ler) türetilen 3B çok hücreli kümelerdir. Organoid oluşumu için mevcut yaklaşımlar genellikle zaman alan ve yüksek maliyetli karmaşık sistemleri gerektirir; bu da potansiyel hücre kontaminasyonuna ve büyük miktarda kültür ortamı tüketimine yol açabilir. Mikroakışkan çip sistemleri teknolojisindeki gelişmeler, temel yapısal ve fizyolojik özelliklere sahip kök hücre organoidlerini kontrollü bir şekilde tasarlamak için umut verici bir platform sağlamaktadır. Bu doğrultuda, projede kök hücrelerden farklılaştırılan nöral projenitörlerin ve serebral organoidlerin oluşumu günlük olarak gözlenerek farklılaştırılma basamaklarına yönelik morfolojik değişimleri mikroakışkan sistemde fotoğraflanmaktadır. Elde edilen görüntüler geliştirilen makine öğrenmesi temelli yaklaşımla beyin organoidlerinin elde edilmesinde sarf malzemelerin verimli kullanımı ve zaman tasarrufu sağlamaktadır.

Mikro Medikal Teknolojiler Platformu.

Mikroakışkan sistem üzerinde manyetik levitasyon yöntemi ile sferoid kültürü ve ilaç testi (Yürütücü: Cumhur Tekin, İYTE, TÜBİTAK 1004 22AG008 MAESTRO, 2022 –2026):

Bu proje kapsamında ilk defa mikro akışkan sistemlerde manyetik etkileri kullanarak yüksek verimlilikte sferoit üretimi gösterileceği gibi, aynı zamanda bu sistem üzerinde sferoitlere uygulanan ilaçların etkisi gerçek zamanlı ve işaretli olarak sferoit öz kütlesi ve büyüklükleri gerçek zamanlı ölçülerek tespit edilecektir. Manyetik levitasyon tekniği ile 3B hücre kümeleri oluşturulup ve 3B hücre kümelerinin ilaçlara verdiği tepkiler önceki çalışmalarımızda gösterilmiştir. Bu projede ise,

yenilikçi bir mikro akışkan sistem içinde bütüncül bir yaklaşımla sferoitler üzerinde ilaç testlerinin yüksek verimde yapılabildiği bir cihaz ortaya konulacaktır.

Fonksiyonel Lakrimal Organoid Eldesi İçin Morfogenez Odaklı Mikrofizyolojik Çevre Geliştirilmesi (Yürütücü: Sinan Güven, TÜBİTAK 2247A 121C313, 2022 – 2025):

Bu çalışmada insan uyarılmış pluripotent kök hücreler kullanarak 3B kültür ortamında lakrimal organoidlerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Proje yürütücüsünün daha önceki bağımsız çalışmalarında 2B için geliştirilmiş olduğu lakrimal organoid farklılaşma protokolü ve mikroakışkan platformları temel alınarak lakrimal bez morfogenezi biyolojik, fiziksel ve biyokimyasal açıdan ele alınmaktadır. Projede elde edilecek veriler insan lakrimal bezin gelişim biyolojisinin anlaşılmasına katkı sunmakla birlikte, kaynaklı kuru göz sendromunun hücresel tedavisine yönelik yeni yöntemlerin geliştirilmesine imkan sağlayacaktır. Aynı zamanda organ-çip teknolojilerinin kullanılmasıyla yeni ilaç aktif maddelerinin test edilmesine bir platform sağlayacaktır.

Spor Yaralanmalarında Kullanılacak Hidrojel Empregne Edilmiş Oksetik Örmeye Bandaj Geliştirilmesi (Yürütücü Doç. Dr. Gözde Ertekin Ege Üniversitesi, TÜBİTAK 1001 221M774, 2022-2024):

Bu projede spor yaralanmalarında müdahale ekipmanı olarak kullanılacak ilaç yüklenmiş hidrojel empregne edilmiş oksetik (auxetic) örmeye bandajların geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır.

Oküler Yüzey Skuamöz Hücre Tümöroidi Geliştirilmesi ve In Vitro İlaç Test Platformu

Olarak Değerlendirilmesi (Yürütücü: Sinan Güven, Dokuz Eylül Üniversitesi ADEP TSA-2024-3341, 2024-2026): Oküler yüzey skuamöz neoplazileri (OYSN), konjonktiva ve korneanın skuamöz neoplazmalarının geniş bir yelpazesini içeren genel bir terimdir. Bu farklı kanser türleri, konjonktival intraepitelyal neoplazi (CIN), korneal epitelyal displazi, skuamöz hücreli karsinom (SKK) ve mukoepidermoid karsinomu gibi çeşitli maligniteleri içermektedir. Günümüzde OYSN'nin tedavisine yönelik yenilikçi yaklaşımların denenebileceği in vitro bir model bulunmamaktadır. Mevcut tedavi yaklaşımlarına alternatif yöntemlerin yalnızca in vivo modellerde ve hastalarda denenişmesi etik sorunlar yaratmakta, süreci yavaşlatmakta ve maliyeti arttırmaktadır. Proje kapsamında ilk defa geliştirilecek olan in vitro OYSN tümöroid modeli oküler kanser türlerine yönelik alternatif ilaçların ve tedavilerin test edilebileceği bir platform sunacak, bunun yanı sıra yalnızca ön klinik uygulamaya yönelik olmayıp etkinliğinin projede elde edilecek verilerle desteklenmesi sonrası klinik translasyon için önemli bir adım teşkil edecektir.

BIOTIN Biomedical Technologies and Innovation Doctoral Programme (Yürütücü: Volga Bulmuş, İYTE, Horizon-MSCA-Cofound-2021, 2023-2027): Biyomedikal Teknolojiler ve Yenilikler Doktora Programı, BIOTIN, 10 doktora adayına yaşam bilimleri, mühendislik ve hesaplamalı ve veri bilimi ile girişimcilik becerilerinin birleşiminde araştırma eğitimi becerilerinin benzersiz bir karışımını sağlamak için uluslararası, disiplinler arası ve sektörler arası bir yaklaşıma sahiptir. Biyomedikal araştırma ve eğitimde yenilikçiliği ilerletmek amacıyla BIOTIN programı, veri bilimi ve makine öğrenimindeki en son gelişmelerden

yararlanarak biyomedikal araştırmanın iç içe geçmiş üç temasındaki zorlukları ele alacak: İlaç keşfi ve geliştirme, teşhis, doku mühendisliği ve rejenerasyon. BIOTIN, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü (İYTE) tarafından koordine edilmekte olup Boğaziçi Üniversitesi (BOUN) ve İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG) uygulayıcı ortak olarak programda yer almaktadır.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan üç makale:

1. Erbay İH, Polatlı E, Koç AC, Özbilgiç R, Karaman O, Güven S, Bioengineering bone-on-a-chip model harnessing osteoblastic and osteoclastic resolution, *Advanced Engineering Materials*, doi: 10.1002/adem.202201063, 2023
2. Asal M, Kocak G, Sari V, Recber T, Nemutlu E, Utine CA, Guven S, Development of lacrimal gland organoids from human iPSC derived ocular cells, *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 10, 2444, 2023 doi: 10.3389/fcell.2022.1058846
3. Kasal K, Güven S, Utine CA, Current methodology and cell sources for lacrimal gland tissue engineering, *Experimental Eye Research*, 109138, 2022 doi: 10.1016/j.exer.2022.109138

Koçer

Yeni Viral Hastalıklar

Laboratuvarı

Grup Lideri: Zeynep A. Koçer



Kıyı Kuşlarında Bulunan Influenza Virüslerinin Salgın Oluşturma Risklerinin Moleküler Açısından Değerlendirilmesi (Yürütücü: Zeynep A. Koçer, Araştırmacı: Ortaç Onmuş, TÜBİTAK 1001, Ref: #120O564, 2021-2024): Bu projede, ülkemizde kış göçmeni olarak konaklayan kıyı kuşları tarafından taşınan, düşük patojenli influenza A virüslerinin tanımlanması amaçlanmaktadır. Sürekli değişen çevre koşulları ile birlikte, epidemi veya pandemiye yol açma riski olan zoonoz viral hastalıklarda dünya genelinde ciddi bir artış görülmektedir. Influenza A virüsleri son 100 yılda insanlarda sebep oldukları dört büyük pandemi ile önemli patojenlerin başında gelmektedir. Hemen hemen her türü (16 HA, 9 NA alt tipi) yabani göçmen su kuşlarıncı taşınan bu virüsler, kuşlarda asemptomatik gastroenterik rahatsızlığa yol açmakta, insanlar dahil bir çok farklı konakçıyı enfekte edebilmektedirler. Bu sebeple yabani su kuşlarında doğal olarak sirküle eden ve asemptomatik olan düşük patojenli influenza A virüslerinin tanımlanması ve geçirdikleri genetik değişikliklerin takibi, olası risklerin değerlendirilebilmesi açısından oldukça önemlidir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile, kıyı kuşlarının influenza ekolojisi ve evrimi, hatta konak organizmalar arası hastalık geçişi açısından oldukça önemli bir role sahip oldukları gösterilmiştir. Bu projede, en önemli kuş göç yollarından ikisi olan Akdeniz/Karadeniz ile Batı Asya/Doğu Afrika göç yolları üzerindeki ülkemizde konaklayan göçmen ve yerli kıyı kuşlarının taşıdığı, düşük patojenli influenza A virüslerinin yıllara ve lokasyonlara göre prevalansının saptanması, tanımlanan virüslerin alt tiplerinin belirlenmesi ve izole edilebilen virüslerin genomundaki genetik değişiklikler

taranarak toplum ve hayvan sağlığı açısından salgın oluşturma risklerinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

Ülkemizin doğu, batı, kuzey ve güney bölgelerini kapsayan bu proje, Charadriiformes takımına ait kıyı kuşlarında Türkiye’de yapılan ilk geniş kapsamlı çalışmadır. Bu çalışma ile farklı göç yolları üzerinden gelip ülkemizde dönemsel konaklayan kıyı kuşlarının influenza prevalansına katkısı değerlendirilecektir. Projenin son yılı olan 2023 yılında, 2021 ve 2022 yıllarında Türkiye’nin sekiz farklı bölgesine (Gediz Deltası İzmir Kuş Cenneti, Manyas Kuş Cenneti, Meriç Deltası, Kulu-Düden Gölleri, Göksu Deltası, Kızılırmak Deltası, Çıldır Gölü, Van Gölü) gerçekleştirilen arazi çalışmaları sırasında toplanan kıyı kuşlarına ait yaklaşık 2000 taze dışkı örneği moleküler yöntemler ile influenza varlığı açısından değerlendirilmiş, virüs izolasyonu ve alt tiplendirme çalışmaları denenmiştir. Projenin 2024 tarihinde sonuçlandırılması için rapor hazırlıkları devam etmektedir.

İnaktif Trivalan Grip Aşısı Formülasyonunun Geliştirilmesi (Yürütücü: Ayşe Nalbantsoy, Araştırmacılar: Zeynep A. Koçer, Emel Öykü Çetin Uyanıkgil, Nazlı Sarıkahya, Danışman: Fethiye Çöven, TÜBİTAK 1001, Ref: #220S065, 2021-2023): Influenza (mevsimsel grip) başlıca burun, boğaz, bronşlar ve bazen akciğerleri etkileyen, hafif veya ağır seyir gösterebilen, bulaşıcı bir viral hastalıktır. Dolaşımda bulunan influenza virüsleri mevsimsel gribe neden olmakla birlikte, antijenik yapısında değişiklikler sonucu pandemilere de neden olabilmektedirler. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) raporlarına göre yılda dünya nüfusunun yaklaşık %5-10’u bu

virüse yakalanmakta ve yaklaşık 290 ile 650 bin arasında insan hayatını kaybetmektedir. İnfluenza virüs kaynaklı mevsimsel gribe karşı mücadelede en etkili yöntemin aşılama olduğu bilinmektedir. Virüsün antijenik yapısında meydana gelen mutasyonlar sonucunda her yıl aşı formülasyonlarının düzenlenmesi gerekmektedir. Günümüzde influenzaya karşı kullanılan aşilar inaktif aşilar, canlı zayıflatılmış aşilar ve rekombinant aşilardır. Bu etkene karşı aşiların birçoğu inaktif influenza aşiları olarak piyasada bulunmaktadır. Bu aşilar güvenli olmasına rağmen canlı zayıflatılmış aşilara göre daha az immünojeniktir. Bu nedenle adjuvan kullanımı gerektirmektedir. Adjuvanlar, daha güçlü ve uzun süreli immün yanıt oluşturmaya yardımcı olan yapısal bileşiklerdir.

Bu proje kapsamında, ülkemize özgü prototip inaktif trivalan mevsimsel grip aşı formülasyonun geliştirilmesi planlanmaktadır. Ülkemiz mevsimsel grip vakalarından izole edilmiş iki influenza A tipi ve bir influenza B virüs tipinin, SPF ETY sisteminde üretilerek beta-propiyolakton ile inaktive edilmesi, sonrasında saflaştırılarak EID50 değerlerine göre belirlenen trivalan virüs formülasyonuna adjuvan eklenmesi ile formüle edilmesi amaçlanmaktadır. Adjuvan olarak Alum ve ülkemiz endemik bitkisi *Cephalaria spp.*'den izole edilmiş saponin molekül kombinasyonları kullanılacaktır. İnaktif aşı formülasyonunun etkinliği kobayların kas içi immünizasyonu sonrası serum örneklerindeki virüs spesifik antikörlerin ELISA ve hemaglütinasyon-inhibisyon (HI) testi ile belirlenecektir. Ayrıca farklı sitokin düzeylerindeki değişim ELISA testi, hücresel yanıt splenosit proliferasyon testi ve T hücre yanıt akış sitometrisi ile analiz edilecektir. Geliştirilecek formülasyonun koruyuculuğu, influenza virüs

nötralizan antikörlerinin HI testi ve serum-virüs karışımının Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) hücrelerine uygulanarak mikronötralizasyon yöntemi ile analiz edilmesiyle belirlenecektir. Projenin başarıyla tamamlanması durumunda, prototip inaktif trivalan influenza aşı adayı ekonomik ve dünya pazarıyla rekabet edebilecek düzeyde geliştirilerek ilaç firmalarına ulkesel üretim için sunulacaktır. Bu sayede ülkemizde influenza aşı üretiminin geliştirilmesine öncülük edilecek ve oluşturulacak model sistemin diğer aşiların üretiminde de kullanılmasını teşvik ederek ülkemizde aşı üretimine yönelik girişimlere de önemli katkı sağlanacaktır.

Sözleşmesi 2021 yılının Mart ayında başlayan bu proje kapsamında, mevsimsel İAV'lerini temsil eden H1N1 ve H3N2 alt tipli virüsler ile influenza B virüs suşu hücre kültürü yöntemi ile izole edilmiş, SPF yumurtalarda çoğaltılmak üzere İzmir Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsüne gönderilmiştir. H3N2 virüsü hücre kültürü ortamında çoğaltılabilmektedir. H1N1, H3N2 ve influenza B virüslerinin seri pasajları ve enfeksiyöz virüs titrelerinin ölçümleri İBG'de tamamlanmıştır. Virüsün yumurta ortamına adaptasyonunun gerçekleştiği pasaj, viral titre ve HA gen dizileri incelenerek belirlenmiş, adaptasyon öncesi ve sonrası olacak şekilde tüm virüs genomları dizilerek virüs genomlarında ortaya çıkan adaptasyon mutasyonları tespit edilmiş ve aşı suşu için yüksek miktarda virüs çoğaltılacak pasaj numaraları belirlenmiştir. Aşı formülasyonun belirlenmesi ve test edilmesi adına mikronötralizasyon çalışmaları İBG'de gerçekleştirilmiştir. Proje sonucunda test edilen aşı formülasyonunun, bu yıl piyasada dolaşımda olan, Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen suşlar ile oluşturulmuş aşı ile kıyaslandığında

benzeryada daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Proje sonuç raporunun ilgili komisyon tarafından kabul onayı ile proje Temmuz 2023 tarihinde başarı ile tamamlanmıştır. Bu proje kapsamında elde edilen çıktılar ile makale yazım süreci ise devam etmektedir.

2018-2019 ve 2019-2020 sezonlarında Ege Bölgesinde görülen mevsimsel influenza A virüslerinde ortaya çıkan genetik varyasyonların ve olası gen takası olgusunun değerlendirilmesi (Yürütücü: Zeynep A. Koçer, Araştırmacılar: Ayça Arzu Sayiner, Özgür Appak, DEÜ-BAP, Ref: #2020.KB.SAG.034, 2021-2022): Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, mevsimsel influenza virüsleri her yıl dünya genelinde 3-5 milyon arası bireyde şiddetli rahatsızlığa yol açmakta, bu vakalardan 290.000 ile 650.000'i maalesef ölüme sonuçlanmaktadır (DSÖ, 2018). Mevsimsel influenza virüslerine karşı kullanılan mevcut aşilar olsa da influenza virüslerinin enfeksiyon döngüleri (Chambers vd., 2014; Broberg vd. 2015, Kim vd., 2018) ve aşı geliştirme işlemleri sırasında beklenmedik genetik değişimlere uğraması (Parker, vd., 2016, Kim vd., 2018), mevcut aşiların beklenen verimi gösterememesine neden olmaktadır. Yeni nesil dizileme teknolojisinin günümüzde yapılan bilimsel çalışmalara daha fazla dahil olmasıyla, virüs genomunda ortaya çıkan majör varyasyonların yanı sıra minör varyasyonların tespiti de kolaylaşmıştır. Öyle ki, yapılan bazı çalışmalarda, virüsün bağışıklık sisteminden kaçmasını sağlayan antijenik değişimlerde ve virüs geçişkenliğini arttıran mutasyonlarda virüs popülasyonundaki minör varyasyonların önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (Poon vd., 2016; Dinis vd., 2016). Dolayısıyla, bu genetik değişimlerin yakın takibi, üretilen aşiların

içinde yer alan influenza suşlarının doğruya en yakın seçilmesinde ve daha etkili antivirallerin geliştirilebilmesinde oldukça önemlidir. Bu çalışma kapsamında, 2018-2020 yılları arasında ülkemizde dolaşımda olan mevsimsel H1N1 ve H3N2 virüslerinin genomlarında ortaya çıkan genetik varyasyonların yeni nesil dizileme yolu ile saptanması; saptanan bu varyasyonların genomdaki lokasyonlarına dayalı in silico yapısal analizlerinin gerçekleştirilmesi ve tüm genom dizilemesi yapılan her bir virüse özgü gen segmentlerinin filogenetik kökenlerine bakılarak H1N1 ve H3N2 virüsleri arasında olası gen takası olgusunun araştırılması amaçlanmaktadır. Bu projeden elde edilecek çıktılar, antiviral ve aşiların daha etkin tasarlanabilmesine olanak sağlayacaktır.

2021 Nisan ayında başlanan projede, 2018-2019 influenza sezonunda ve 2019-2020 influenza sezonunun ilk aylarında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ayça Arzu Sayiner ve ekibi tarafından toplanmış ve solunum yolu hastalıklarına sebep olan virüsler için test edilmiş olan 190 adet arşiv materyali kullanılmıştır. Örnek seçimi tanı aşamasında rRT-PCR yöntemi ile elde edilen Ct (cycle threshold) değerleri göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Arşiv materyali olarak tutulan örneklerin bütünlüğü HA geninin 634 bazlık bir kısmını hedefleyen primerler kullanılarak RT-PCR ile teyit edilmiştir. Bu işlem ile 190 örnek içinden 37 H1N1 ve 13 H3N2 örneği tanımlanmış ve her bir alt tipten 10 adet virüsün tüm genomu yeni nesil dizileme ile elde edilmiştir. Virüs genom dizileri, CLC Genomics Workbench 22.0.1 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sonrasında her bir dizi için varyasyon analizi yapılarak, majör ve minör varyasyonlar

tespit edilmiştir. Saptanan majör ve minör varyasyonlardan literatürde tanımlanmamış olanlar, buldukları genin üç boyutlu yapısı üzerinde meydana getirebilecekleri potansiyel etkiler açısından PyMOL programı ile analiz edilmiştir. Ayrıca olası gen takası olgusunun değerlendirilmesi için filogenetik analizler yapılmıştır. Proje kapsamında elde edilen veriler ile oluşturulan proje sonuç raporu 22.11.2022 tarihinde sisteme yüklenerek, değerlendirme komisyonunun onayı ile başarı ile sonuçlandırılmıştır. Bu projenin çıktıları ile yayınlanacak makalenin yazım çalışmaları ise tamamlanmak üzeredir.

Yeni nesil dizileme yöntemi ile Türkiyede bulunan yarasaların taşıdığı zoonotik virüs profilinin belirlenmesine yönelik ön veri eldesi ve optimizasyon çalışması (Yürütücü: Zeynep Ahsen Koçer, Araştırmacılar: İbrahim Raşit Bilgin DEÜ-BAP, Ref: #2020.KB.FEN.031, 2021-2022): Yarasalar birçok virüsün taşıyıcısı olarak bilinmektedirler. Bu virüslerin çoğu tükürük, kan gibi biyolojik sıvılar aracılığıyla bulaşırken, bazıları ise dışkı ile vücuttan atılır. Ayrıca dışkı ile atılan virüslere mikrobiyomda yer alan bakterileri enfekte edebilen bakteriyofajlar da dahildir. Türkiye’de farklı beslenme alışkanlıklarına sahip 39 yarasa türü ve bunların yaşadıkları yaklaşık 40.000 kadar mağara olduğu bilinmektedir. Turistik amaçla da kullanılan bu mağaraların yerel halk tarafından da ziyaret ediliyor olması, zoonoz riskini arttırabilmektedir. Ayrıca, dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de son zamanlarda artmış olan guano madenciliği bu gibi riskleri arttırma potansiyeline sahiptir. Ancak, Türkiye’de bulunan yarasaların taşıdığı ve dışkı yolu ile atılabilen viral patojenlerin tespitine yönelik herhangi kapsamlı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Önerilen projenin

temel amacı, yarasaların taşıdığı ve dışkı yoluyla çevreye bırakılan virüslerin (bakteriyofajlar dahil) yeni nesil dizileme ve metagenomik gibi moleküler yöntemler ile tespit edilebilmesi için optimizasyon çalışmaları yapmaktır. Bu amaç doğrultusunda, altı farklı yarasa türünün (Myotis capaccinii, Miniopterus pallidus, Myotis myotis, Miniopterus schreibersii, Rhinolophus euryale, Rhinolophus ferrumequinum) yaşadığı Tekirdağ Kırıkköy Çilingöz Mağarası, Nevşehir/Ürgüp/Sarıhıdır Köyü Tüneli ve Burdur/Bucak/Sefer Yitiği Mağarasından toplanan yarasa dışkısı örnekleri kullanılarak virüs genomik kütüphaneleri oluşturulması ve yeni nesil dizileme ile virüs türlerinin saptanması hedeflenmektedir.

Projenin amaçları doğrultusunda üç farklı bölgeden toplanan yarasa dışkıları ve bir negatif kontrol (PBS) filtrelerden (sırasıyla 0.45 µm ve 0.22 µm) geçirilerek ortamda bulunan ökaryotik ve prokaryotik hücrelerden arındırılmıştır. Filtrelenmiş örnekler, ultrasantrifüj ile yüksek hızda üç saat boyunca çevrilerek konsantre edilmiştir. Santrifüj sonrası oluşan pellet, nükleaz içermeyen su ile resüspanse edilmiş ve hemen ardından enzimlerle (DNase, RNase ve protease) farklı sıcaklıklarda inkübe edilmiştir. Sonrasında her bir örnekten total nükleik asit izolasyonu yapılmıştır. Daha sonra da elde edilen bu nükleik asitlerden iki aşamalı cDNA sentezi gerçekleştirilerek örnekler sekanslama (NGS) hizmeti için hazır hale getirilmiştir. Hazırlanan örnekler yeni nesil dizileme işlemine tabi tutulmuş, dizileme sonrası elde edilen fastq dosyaları üç farklı biyoinformatik yaklaşımla analiz edilmişlerdir; CLC Genomics Workbench 22.0.1 yazılımının BLAST uygulaması kullanılarak dizi okumalarının taksonomik olarak tanımlanması, Kraken 2 aracılığıyla dizi okumalarının

taksonomik tanımlaması (Wood vd., 2019), NCBI BLAST'ta virüs dizileri için seçilen veri tabanları kullanılarak de novo birleştirme ile elde edilen kontiglerin taksonomik tanımlaması. Bu proje, yapılan analizler sonucunda elde edilen veriler ile 22.10.2022 tarihinde sonuç raporu sisteme yükelenerek ve değerlendirme komisyonunun onayı ile başarıyla sonuçlandırılmıştır. Bu projenin çıktıkları ile yayınlanacak makalenin çalışmalarına ise başlanmış olup hazırlıklar devam etmektedir.

Ülkemizde ve Dünyada Halk Sağlığını En Fazla Tehdit Eden HPV ve İnfluenza Kaynaklı Enfeksiyonlara Karşı Tanı Kitleri, İlaç Formülasyonları ve Aşı Geliştirilmesi (Proje 10: Aşı üretimi için influenza virüslerin seçimi, izolasyonu, tiplendirilmesi ve kriyopreservasyonu; Araştırma Programı Yöneticisi: Ercüment Karasulu, Yürütücü: Merve Yıldız, Araştırmacılar: Ayşe Başak Altaş, Zeynep Ahsen Koçer, Fethiye Çöven, Merve Zerey Albayrak, Meral Tiryaki, Süleyman Yalçın, Ayşe Hande Türk, Candan Çiçek, Hüseyin Can, Danışman: Shan Lu, TÜBİTAK 1004, Ref: #20AG034, 2021-2025): Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, mevsimsel influenza virüsleri her yıl dünya genelinde 3-5 milyon arası bireyde şiddetli hastalığa yol açmakta, bu vakalardan 290.000 ile 650.000'i maalesef ölümlerle sonuçlanmaktadır. Her ne kadar mevsimsel influenza virüslerine karşı kullanılan mevcut aşılarda olsa da, influenza virüslerinin enfeksiyon döngüleri ve aşı geliştirme işlemleri sırasında ortaya çıkan genetik değişimlerin takibi, aşı bileşenlerinin doğruya en yakın seçilebilmesi ve daha etkili korunma yöntemlerinin geliştirilebilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu projede "Pandemik ve Mevsimsel İnfluenza'ya karşı Evrensel Grip Aşısı Geliştirilmesi" stratejik

hedefi doğrultusunda hem mevsimsel hem de pandemik influenza virüslerine karşı stratejik ve yenilikçi aşı modelinin hızlıca geliştirilebilmesi için bir aşı geliştirme platformu oluşturulacak olması ülkemizin diğer viral salgınlar için hazırlıklı olması açısından da oldukça önemlidir.

Bu çalışmam kapsamında, 2017-2023 yılları arasında ülkemizde dolaşımda olan mevsimsel influenza virüslerinin seçimi, izolasyonu, tiplendirilmesi, kriyopreservasyonu ve tüm genom dizilerinin elde edilmesi hedeflenmektedir. Ayrıca, influenza virüslerinin HA genlerinin dizilenmesi ile antijenik açıdan meydana gelen varyasyonların saptanması amaçlanmaktadır. Son olarak, HA proteinlerinde antijen ve epitop keşfi yapılarak DNA ve rekombinant protein aşısı yapımına uygun adayların seçilmesi hedeflenmektedir.

Projede sorumlu olunan iş paketi kapsamında ise, 2017-2023 yılları arasında Ege Bölgesinde tespit edilen mevsimsel influenza virüslerinin izolasyonu, kriyopreservasyonu ve virüslerin tüm genom dizilerinin elde edilmesi hedeflenmektedir. Bu kapsamda, 2017-2023 yılları arasında Ege Üniversitesi Hastanesinde toplanan ve Prof. Dr. Candan Çiçek aracılığı ile İzmir Biyotıp ve Genom Merkezine transferi gerçekleştirilen 104 influenza A pozitif retrospektif nazofarengeal sürüntü örneği için virüs izolasyonu çalışmaları tamamlanmıştır. Böylece, H1N1 (n=22) ve H3N2 (n=47) alt tiplerine ait toplamda 69 influenza A virüsünün kriyopreservasyonu gerçekleştirilerek virüs stoklarının oluşturulması ve HA gen dizilerinin eldesi başarıyla tamamlanmıştır. Böylece, incelenen tüm sezonlardaki influenza A virüslerinin HA proteinlerinde meydana gelen antijenik uyumsuzluklar, önerilen aşı suşlarının HA genleri ile karşılaştırılarak tespit edilmiştir.

Sonuçlarımız, beklendiği üzere H1N1 virüslerine kıyasla H3N2 virüslerinin HA genlerinde çok daha fazla antijenik değişim olduğunu ve 2018-2019 sezonu için H3N2 virüslerinin daha fazla değişim geçirdiğini göstermektedir. Bunlara ek olarak, 2018-2019 sezonunda izole edilen bazı virüslerin tüm genom dizileme işlemi Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünde ve biyoinformatik analizleri İzmir Biyotıp ve Genom Merkezinde gerçekleştirilmiştir. İnfluenza A virüsleri ile yapılan çalışmaların yanı sıra, 2019-2020 sezonunda Ege Üniversitesi'nde toplanmış 25 influenza B pozitif örnek İzmir Biyotıp ve Genom Merkezine transfer edilmiştir. Bu örnekler için virüs izolasyon ve kriyopreservasyon işlemleri devam etmektedir. Çalışma kapsamında elde edilen ve Türkiye'den veri bankalarına yüklenmiş açık erişimde olan H1 ve H3 HA gen dizilerinin biyoinformatik yöntemler ile incelendiği bir makalenin yazım süreci tamamlanmak üzeredir.

İklim Değişikliğine Uyum Kapsamında Toprak Sağlığı Araştırmaları Canlı Laboratuvarı (LivingLab) (Yürütücü: Görkem Akıncı, Araştırmacılar: Elif Duyuşen Güven, Mustafa Erol, Serpil Özmihçı, Ayşenur Özuysal, Celalettin Şimşek, Fatma Duygu Özel Demiralp, Zeynep Ahsen Koçer, Kerem Canlı, DEÜ-BAP, Ref: #FBA-2022-2896, 2022-2024):

Bu proje kapsamında küresel ve ulusal ölçekte ekilebilir alanların çölleşmesinin azaltılması, toprakta bulunan organik karbon stoklarının korunması ve artırılması, toprak geçirimsizliğinin artırılması, toprak kirliliğinin önüne geçilmesi ve kirliliğin artırılması, erozyonun önlenmesi, toprak yapısı iyileştirilerek biyoçeşitliliğin artırılması, topraklar üzerindeki küresel ayak izinin azaltılması ve toplumda toprak okuryazarlığının geliştirilmesi hedeflerine

yönelik inovatif araştırmaların yürütülmesi amacıyla uzun soluklu saha uygulamalarının gerçekleştirilmesi hedeflenmektedir. Proje kapsamında sahada canlı laboratuvar (LivingLab) ve Bilim ve Teknoloji Uygulama Araştırma Merkezi bünyesinde ileri analiz laboratuvarının oluşturulması planlanmıştır. Bu doğrultuda, toprak biyoçeşitliliğinin incelenmesi konusunda yapılacak araştırmalar ve biyoinformatik analizler İBG bünyesinde yürütülecektir. Projenin saha çalışmaları devam etmektedir.

Balb/c Farelerde Perflorooktan Sülfonik Asit ve Perflorooktanoik Asit Maruziyetinin İnterlökin-17 Sinyal Yolağı ve İndüklenmiş Akciğer Hasarı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi (Yürütücü: Nurhayat Barlas, Araştırmacılar: Aysun Kılıç Süloğlu, Gözde Karabulut, Seçil Karahisar Turan, Eda Nur İnkaya, Zeynep Ahsen Koçer, Hacettepe-BAP, Ref: #FUK-2022-20117, 2022-2024):

2019 Aralık ayında ortaya çıkan COVID-19 salgını sağlık ve sosyoekonomik alanlarda tüm dünyayı etkisi altına almıştır. Bu süreçte mevcut hastalıkları olan vakaların COVID-19 hastalığını çok daha şiddetli geçirdiği ve bu gruplardaki ölüm insidansının yüksek olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan toksikolojik çalışmalar ile endokrin bozucu kimyasalların immün sistemi etkilediği ve neden oldukları akut/kronik hastalıklar sonucunda immün sistem yetersizliğine yol açarak organizmayı enfeksiyonlara açık hale getirdiği bilinmektedir. Bu doğrultuda, yaşadığımız COVID-19 pandemisi ile öneminin daha da iyi anlaşıldığı üzere, endokrin bozucu kimyasalların kronik hastalıklar ve COVID-19'un predispozan faktörleri ile ilişkisinin çalışılması büyük önem taşımaktadır. Bu konuda literatürde çok az sayıda yayın olduğu tespit edilmiştir. Bu yayınlar

incelendiğinde endokrin bozucu kimyasalların interlökin-17 (IL-17) sinyal yolağı üzerinden COVID-19'un şiddetini arttırabileceğini, per- ve polifloroalkil bileşiklerin COVID-19'un şiddeti ile ilişkili olabileceğini söylemek mümkündür. Bu maddelerin bazal IL-17 yolağını bozarak ve ACE2 ile TMPRSS2 proteinlerini doğrudan etkileyerek COVID-19'un alevlenmesine neden olabileceği öngörülmektedir. Öngörülmekle birlikte herhangi bir destekleyici deneysel çalışma bulunmamaktadır. Bu kapsamda bu çalışmanın amacı, endokrin bozucu kimyasallar grubunda yer alan bu per- ve polifloroalkil bileşiklerden Perflorooktan Sülfonik Asit (PFOS) ve Perflorooktanoik Asidin (PFOA) ayrı ayrı ve birlikte maruziyetinin bazal IL-17 sinyal yolağı üzerindeki etkilerini ve PFOS ve PFOA'ya maruziyetini takiben pseudo-SARS-CoV-2'nin hücrelere girişini incelemektir.

Bu çalışma kapsamında PFOS ve PFOA'nın tekli ve birlikte maruziyetinin insan alveolar akciğer hücrelerini temsil eden anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ve serin proteaz enzim 2 (TMPRSS2) transfekte edilmiş A549-hACE2-TMPRSS2 hücrelerinde sitotoksik, apoptotik, oksidatif hasar ve genotoksik etkileri araştırılacaktır. Ek olarak A549-hACE2-TMPRSS2 ve CD4+ T hücreleri ile ortak kültür yapılarak, PFOS ve PFOA'nın IL-17 sinyal yolağı üzerindeki etkileri ile pseudo-SARS-COV-2'nin hücrelere girişini nasıl etkilediği ACE2 ve TMPRSS2 üzerinden incelenerek belirlenecektir. Bu şekilde PFOS ve PFOA'nın COVID-19 şiddeti ile arasındaki ilişkinin hücresel düzeyde ortaya koyulması amaçlanmaktadır. Proje, yeni geliştirilen ve insan akciğer hücrelerini diğer hücre hatlarına göre daha iyi temsil eden A549-hACE2-TMPRSS2 hücreleri üzerinde hücre

hasarınının incelendiği, ayrıca A549-hACE2-TMPRSS2 ve CD4+ T hücreleri ortak kültürünün çalışıldığı ilk çalışma olacaktır. Buna ilave olarak PFOS ve PFOA'nın pseudo-SARS-CoV-2'nin hücrelere bağlanma ve hücreye girişini nasıl etkilediği üzerine de yapılacak ilk çalışma olacaktır.

IL-17 sinyal yolağında birbiri ile ilişkili sitokinlerin nicel analizleri yapılacak ve akım sitometri ile T yardımcı (Th) lenfosit yüzdeleri belirlenecek, Th17 lenfositler ve IL-17 ile ilişkili gen ifadeleri incelenecektir. Bu çalışmadan elde edilen çıktılarından bir doktora bir yüksek lisans tez çalışması yapılacaktır. Enfeksiyonlara karşı aşı ve tedavi geliştirme çalışmaları son derece önemlidir. Ancak bazal immün sistemin bozulmasına neden olan durumların belirlenip ortadan kaldırılması için gerekli adımlar atılmadıkça gelecekteki salgınları önlemek için daha fazla mücadele etmemiz gerekecektir. Önerilen proje endokrin bozucuların canlı üzerindeki etkisini farklı bir açıdan değerlendirmemizi sağlayacaktır. Sonuç olarak endokrin bozucu maddelerin immün sistem tepkisi başta olmak üzere organizma üzerindeki sistemik etkilerini ve bu etkilerin enfeksiyonlar ile ilişkisini ortaya koymak toplum sağlığına büyük ölçüde katkı sağlayacaktır. Proje kapsamındaki çalışmalar devam etmektedir.

Korunma ve Tedavi Ulusal Platformu (Proje 7: H9N2 Avian İnfluenza için Biyoteknolojik Aşı Formülleri Geliştirilmesi, Araştırma Programı Yöneticisi: İhsan Gürsel Proje Yürütücüsü: Zeynep Ahsen Koçer, Araştırmacılar: İhsan Gürsel, Mehmet İnan, Hakan Akbulut, Osman Erganiş, Ayça Zeybek Kuyucu, Cansu Babahan, Gizem Sonugür, Mustafa Akın, Ayşe Nalbantsoy, Nazlı Sarıkahya, Emre Berber, Büşra Çakır, Aslı

Sakmanoğlu, Ayşegül İlban, Zafer Sayın, Ali Uslu, Serap Erkek Özhan, Rıdvan Örküt, Doğu Sayılı, Olcay Mert, Gizem Yılmaz, Feray Yılmaz, TÜBİTAK 1004 , Ref: #22AG013, 2023-2027):

Kümes hayvanlarında enzootik olarak görülen H9N2 influenza A virüsleri tavuk çiftliklerinde büyük bir ekonomik kayba yol açmaktadır. Aynı zamanda koenfeksiyon sırasında diğer alt tiplere ait influenza A suşları ile gen takası yaparak, virülansı ve bulaş hızı yüksek, türler arası geçiş yapabilen, hatta insanlarda ölüme yol açan yeni suşların ortaya çıkmasına olanak sağlamaktadır. İlk olarak 2013 yılında Çin’de ortaya çıkan H7N9 virüsü, HA genini ördeklerde bulunan H7N3 virüsünden, NA genini yabani kuşlarda bulunan H7N9 virüsünden ve geriye kalan altı genini ise kümes hayvanlarında bulunan H9N2 virüsünden edinmiştir. Bu genetik değişim sayesinde virüs türler arası bariyeri aşmış ve insanlarda da enfeksiyona sebep olmuştur. Sadece Çin’de bugüne kadar yedi epidemiyeye yol açan H7N9 virüsü ile enfekte olan insanların %39’u maalesef hayatını kaybetmiştir. Bunun yanı sıra, son 10 yılda yine H9N2 virüsünün genlerini gen takası yolu ile alan ve insanlarda enfeksiyona sebep olan başka suşlar da ortaya çıkmıştır. Dolayısıyla, kümes hayvanlarının H9N2 virüsüne karşı aşılansarak bağışıklık kazanmaları sayesinde bu virüsün tavukçuluk sektöründe kontrolü sağlanarak hem kümes hayvanlarında hem de insanlarda olası lokal ve/veya yaygın salgınların önüne geçilebilecektir. Özellikle Asya, Orta Doğu ve Afrika ülkelerinde yaygın olarak görülen H9N2 vakalarını kontrol altında tutmak amacıyla, sınırlarımızın da bulunduğu birçok ülkede tavuk çiftliklerinde aşılama yapılmaktadır. Mevcutta kullanılan H9N2 aşuları genellikle geleneksel yöntemler ile üretilen inaktif aşılardır.

Bu projede önerilen biyoteknolojik aşular ile, gerek inaktif aşı üretiminde suş seçimi sürecinin kısaltılması, gerekse alternatif aşı platformları oluşturularak, tavuklarda kullanım açısından maliyeti en düşük ve en etkin aşı yaklaşımının geliştirilmesi hedeflenmektedir. Kümes hayvanlarında kullanım amacı ile geliştirilecek biyoteknolojik aşı yaklaşımları (tersine genetik odaklı, vektör odaklı, rekombinant protein odaklı), olası salgın durumlarında aşı formülasyonlarının hızlı bir şekilde modifiye edilmesine de olanak sağlayacak niteliktedir. Bu yöntemler ile geliştirilmesi planlanan aşular aynı zamanda insanlarda ortaya çıkabilecek bir salgında da hızlı aksiyon alınabilmesi açısından oldukça önemlidir. Proje sonunda geliştirilmesi planlanan aşular ile gıda arzının ve güvenliğinin giderek önem kazandığı günümüz dünyasında, hem hayvanlardaki ekonomik zararlar asgariye indirilecek hem de virüsün kümes hayvanlarından insanlara bulaşma riskinin önüne geçilecektir. Bu bağlamda kanatlılarda yaygın olarak görülen H9N2 virüslerine karşı etkin bir aşı ve aşılama yönteminin geliştirilmesi, tek sağlık konsepti ile hem hayvan sağlığı hem de toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir.

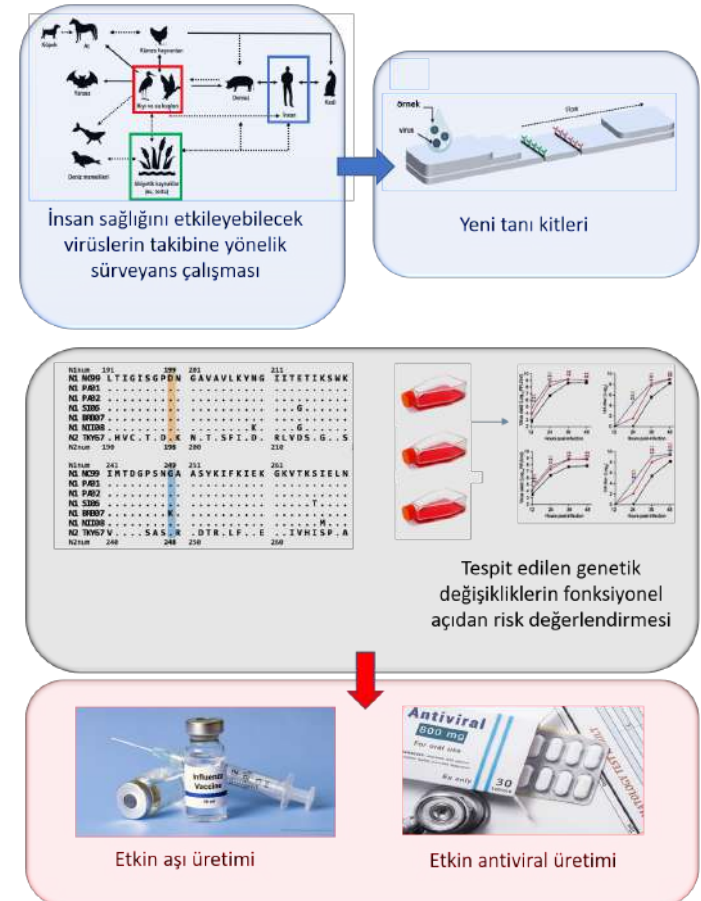
Bu proje kapsamında aşı suşu olarak kullanılacak suş ve suşların belirlenmesi amacıyla, çevre ülkelerde dolaşımda olan H9N2 soylarına ait antijenik genler halka açık veritabanlarından elde edilmiş ve bu diziler kullanılarak gerçekleştirilen filogenetik analizler ile ülkemize yakın coğrafyalarda dolaşımda olan H9N2 soyları incelenmiştir. Bu analizler sonucunda, aşı suşu olarak kullanılacak H9N2 soyu belirlenerek, ilgili soya ait RNA’lar, proje sırasında kullanılacak plazmitler ve hücre hatları influenza alanında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) katılımcı

merkezlerinden biri olan St. Jude Children's Research Hospital kurumundan temin edilmiştir. Proje kapsamında üç farklı yolla aşı üretim çalışmalarına başarı ile devam edilmektedir.

Zoonotik Potansiyele Sahip Kuş Gribi Virüslerinin Ortaya Çıkmasına ve Yayılmasına Neden Olan Faktörlerin Belirlenmesi (Yürütücü: Zeynep Ahsen Koçer, Araştırmacılar: Feray Yılmaz, Era-Net Cofund ICRAD, , Ref: #222N336, 2023-2026): FLU-SWITCH akronimi ile Era-Net Cofund ICRAD çağrısına sunulan "Zoonotik potansiyele sahip kuş gribi virüslerinin ortaya çıkmasına ve yayılmasına neden olan faktörlerin belirlenmesi-Identification of factors driving the emergence and spread of avian influenza viruses with zoonotic potential" başlıklı proje, Dr. Romain Volmer'in (IHAP) koordinatörlüğünde, Avrupa'nın yedi farklı ülkesinden (Fransa, Almanya, Hollanda, İtalya, Birleşik Krallık, Polonya ve Türkiye) toplam sekiz ortak kurumun (IHAP, FLI, UIPS, IZSvE, Roslin, APHA, CeNT ve İBG) yer aldığı bir konsorsiyum projesidir. 2023 yılı Nisan ayında başlayan projenin temel amacı, son yıllarda Avrupa'da kümes hayvanlarında yüksek oranda salgınlara yol açan avian influenza virüslerinin (AIV) düşük patojeniteden (LPAIV) yüksek patojeniteye (HPAIV) dönüşümü sırasında konak bariyerini aşarak zoonotik potansiyel kazanmasına sebep olabilecek viral faktörler (antijenik değişim ve tüm viral genomdaki mutasyonlar) ile bu dönüşümü tetikleyen konakçı kaynaklı faktörlerin tanımlanmasıdır. Bunun yanı sıra, kümes hayvanlarının AIV'ye karşı aşılmasının virüs evrimine katkısının araştırılması da hedeflenmektedir.

FLU-SWITCH projesi kapsamında deneysel çalışmaların tümü Avrupa ülkelerindeki

konsorsiyum ortakları tarafından yürütülecek olup, konsorsiyum ortakları tarafından elde edilen deneysel veriler ve viral genom dizisi verileri projenin Türkiye ortağı olan ve İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi'nde (İBG) bulunan Yeni Viral Hastalıklar Laboratuvarı araştırmacıları tarafından entegre edilerek bilgisayar ortamında risk değerlendirmesi aracı geliştirilecektir. Türkiye ortağı olarak sadece biyoinformatik analizlerin yapılacağı bu proje kapsamında, 2023 yılı içerisinde tüm konsorsiyum partnerleri ile gerek yüz yüze gerekse çevrimiçi toplantılar gerçekleştirilmiştir. Proje kapsamındaki çalışmalar devam etmektedir.



Kalyoncu

Antikor Mühendisliği

Laboratuvarı

Grup Lideri: Sibel Kalyoncu



Nrf2 Düzeyi ve Aktivitesini Belirlemek İçin Simoa Temelli Kit Geliştirilmesi (Yürütücü: Sibel Kalyoncu Uzunlar, Araştırmacılar: Şermin Genç, Görsev Yener (İzmir Ekonomi Üniv.), Didem Öz (DEU), Uluslararası COST-TÜBİTAK 2519, Ref: #122Z205, 2023-2025): Bu proje kapsamında özgün bir hastalık tanı kiti geliştirilecektir. Oksidatif stresin ana kontrol noktası olan Nrf2 transkripsiyon faktörünün serumdan tespit edilebilmesi için çok hassas bir ELISA temelli tanı yöntemi oluşturulacaktır. Bu ELISA yöntemi Single Molecule Array (SIMOA) teknolojisi ile geliştirilecektir. Proje kapsamında Alzhemier hastalarında oluşturulan butanikitin performansı değerlendirilerek ürünleşme yönünde adımlar atılacaktır. CA20121 kodlu "Bench to bedside transition for pharmacological regulation of NRF2 in noncommunicable diseases" isimli uluslararası COST aksiyonunun bünyesinde yapılan bu proje ile akademik ve endüstriyel ortaklı amaçlara yönelik çalışılacaktır. Ocak 2023 tarihinde başlayan bu proje 2 yıl sürecektir. 2023 sonu itibariyle projenin ilk aşaması olan antikörlerin seçimi kısmı tamamlanmış olup, ikinci aşama olan kit geliştirme çalışmalarına başlanmak üzeredir.

Oftalmoloji alanında kullanılacak yeni biyofarmasötik ürün geliştirilmesi için bilimsel ve teknolojik iş birliği projesi (Yürütücü: Sibel Kalyoncu Uzunlar, Araştırmacılar: Mehmet İnan, Gülçin Çakan-Akdoğan, Ayşegül Demirtaş, VSY Biyoteknoloji, Ref: İBG-002, Birinci aşama: 2020-2022, İkinci aşama:2023-2024) Bu proje, İBG'nin tamamen endüstri özkaynaklarıyla desteklenen ilk projesidir. Projenin amacı, oftalmoloji (göz hastalıkları) alanında kullanılmak üzere yeni biyoüstün antikörler geliştirmektir. Bu proje kapsamında, ilgili Ar-Ge çalışmaları

İBG'de gerçekleştirilmekte olup proje sonunda teknoloji transferi ile endüstri partnerimiz VSY Biyoteknoloji'ye aktarılacaktır. Projenin kontratı 6 Ocak 2020 tarihinde imzalanmıştır. Toplam üç aşamadan oluşan ilk proje başarılı bir şekilde Ağustos 2022 tarihinde tamamlanmıştır. İlaç dosyasının hazırlanması ve GLP testlerinin başlatılabilmesi için gerekli olan pre-klinik deneyler için bu projenin ikinci aşamasına başlanmasına karar verilmiştir. İkinci aşama için 15 aylık bir süre öngörülmüştür ve Şubat 2023 yılında başlamıştır. 2023 sonu itibariyle altakım/ üstakım proses geliştirme, in vitro karakterizasyon ve biyolojik aktivite deneyleri tamamlanmıştır.

Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler (PAN-TER) (Yönetici: Mehmet İnan, Araştırmacı: Sibel Kalyoncu Uzunlar, TUBİTAK, Ref: 20AG006, 2021-2025): PAN-TER projesinin nihai amaçlarından biri, kanser tedavisinde kliniğe uygulanabilecek orijinal mAb-temelli ilaçlar geliştirmektir. Bu amaç doğrultusunda, bu proje kapsamında anti-AXL ve anti-PD-L1 monoklonal antikörlerinin elde edilmesi ve ilaç olarak geliştirilmesi hedeflenmektedir. Proje kapsamında gerçekleştirilecek Ar-Ge faaliyetleri ile monoklonal antikör temelli özgün kanser ilaç adaylarının geliştirilmesi sağlanacak ve kazanılacak teknolojik ve bilimsel deneyim sayesinde yeni ilaç adaylarının akademi-sanayi işbirliği ile üretimi mümkün olabilecektir. Bu proje kapsamındaki endüstri partnerlerimiz Abdi İbrahim ve Eczacıbaşı'dır. Kanser tedavisinde hedefe-yönelik monoklonal antikör ilaçlarının pazar büyüklüğü göz önüne alındığında, proje çıktılarının ülkemiz ilaç endüstrisinin rekabetçi gücünü artırması ve ithal ikame ve ihracat yoluyla güçlü bir katma değer yaratması beklenmektedir. 2023 sonu itibari

ile antikorlarımız elde edilmiş, insanlaştırılmış ve üretim için optimize edilmektedir. 2024 yılı içinde endüstri partnerlerimize teknoloji transferi gerçekleştirilecektir.

SARS-CoV-2'ye karşı rekombinant protein temelli aşı geliştirilmesi (TÜBİTAK MAM GMBAE koordinasyonunda "COVID-19 Türkiye Platformu" çatısı altında gerçekleştirilmektedir, TUBITAK, Ref: 18AG020, 2020-devam): COVID-19 pandemisine karşı aşı çalışmaları TÜBİTAK desteğiyle Nisan 2022 tarihinde başlamıştır. Pichia pastoris ekspresyon sisteminde rekombinant olarak üretilen spike RBD proteini için 5 litre fermentasyon koşulları optimize edilmiş ve üretilen protein karakterize edilmiştir. İlk olarak Delta Plus suşu için proses geliştirilmiş olup, bunun için in vitro ve in vivo hayvan denemeleri (IgG titer, T-cell yanıtı, nötralizasyon, challenge deneyleri) tamamlanmıştır. Daha sonra Omicron suşuna geçilmiştir ve bu proste tamamlanmıştır. Endüstri partnerimiz olan ATABAY ilaç'a teknoloji transferi gerçekleşmiştir.

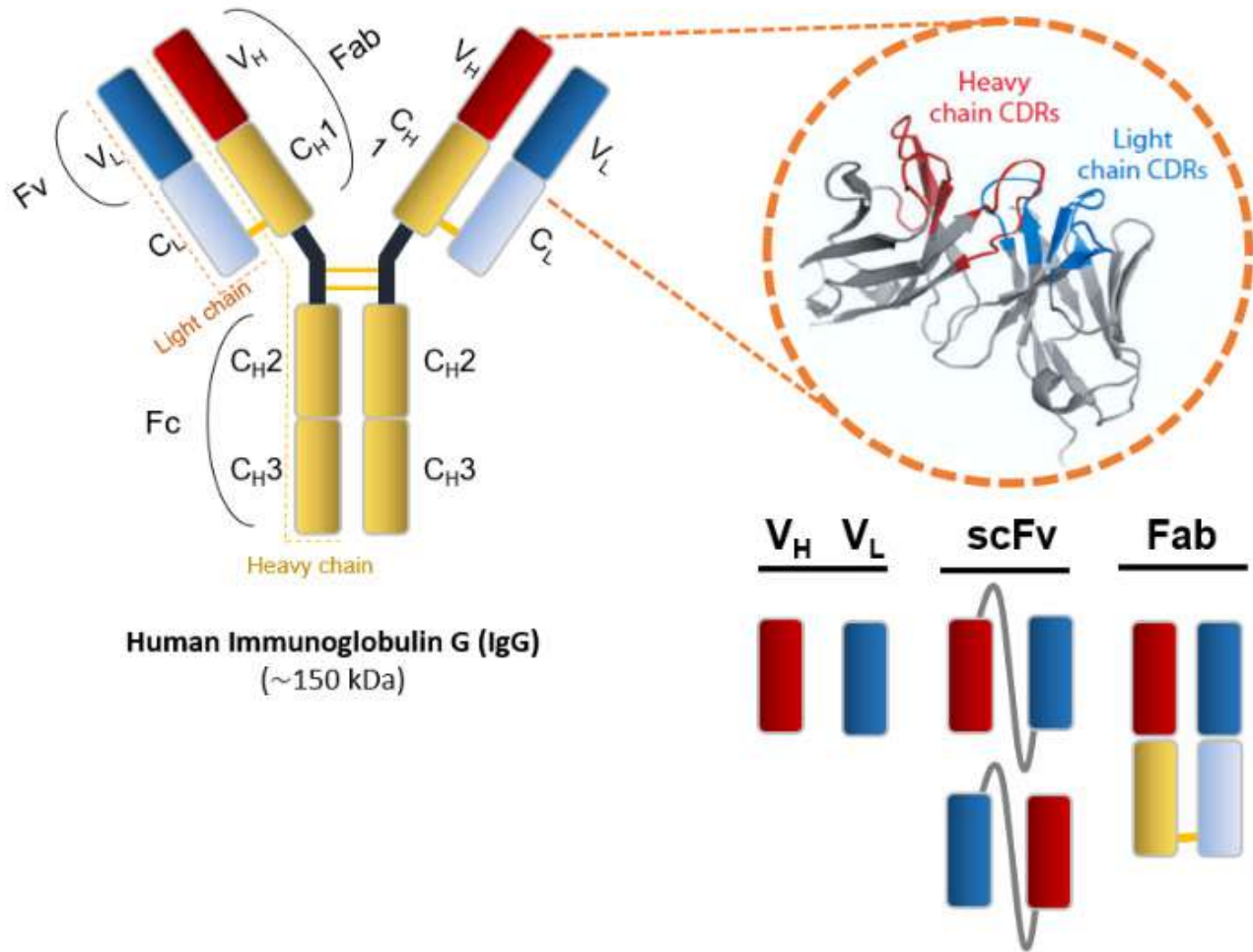
Tıbbi Patoloji Alanında Sıklıkla Kullanılan Akciğer Karsinomu Monoklonal Antikorlarının Geliştirilmesi ve Üretilmesi (Yürütücü: Mehmet Öztürk (İzmir Tınaztepe Üniversitesi), Araştırmacılar: Sibel Kalyoncu Uzunlar, Özden Öz, TUBITAK 1003, Ref: 318S063, 2019-2023): Histopatolojik inceleme, hastadan alınan doku üzerinde uygulanan tanı yöntemlerindedir. Bu sürecin vazgeçilmez unsuru olan immünohistokimyasal (IHK) boyama tetkiki, patoloji laboratuvarlarında yaygın ve rutin olarak kullanılmaktadır. Türkiye'de her yıl yaklaşık 3 milyon IHK testi patoloji laboratuvarlarında uygulanmakta ve bu antikorlar yurtdışından ithal olarak temin edilmektedir. Antikorların

yüksek fiyatları nedeniyle, ülkemiz büyük ekonomik kayıplara uğramaktadır ve bu durum sağlık alanında ülkemizi dışarıya bağımlı hale getirmektedir. Bu projenin amacı; Türkiye'de ve dünyada en sık görülen akciğer kanseri tanısı ve hedefe yönelik tedavisi için 7 adet monoklonal antikorun faj gösterimi ve hibridoma teknolojileriyle keşfedilip, üretilmesi ve bu antikorlara dayalı prototip bir kit geliştirilmesidir. Aralık 2019 yılında İBG'de başlayan proje, Eylül 2021 tarihinde yürütücünün taşınması dolayısıyla İzmir Tınaztepe Üniversitesine transfer edilmiştir. Proje uzatmasıyla birlikte 2023 ortasında sonuçlanmıştır.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan makaleler:

1. Arslan, M., Uluçay, T., Kale, S., Kalyoncu, S. (2023). "Engineering of conserved residues near antibody heavy chain complementary determining region 3 (HCDR3) improves both affinity and stability." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics* 1871(4).
2. Kalyoncu, S., et al. (2023). "Process development for an effective COVID-19 vaccine candidate harboring recombinant SARS-CoV-2 delta plus receptor binding domain produced by Pichia pastoris." *Scientific Reports* 13: 5224.
3. Eskier, N. E., Eskier, D., Firuzan, E., Kalyoncu, S. (2023) "Physicochemical differences between camelid single-domain antibodies and mammalian antibodies," *Turkish Journal of Biology* 47(6).
4. Kalyoncu, S. (2023). "Omicron variants bind to human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) much stronger due to higher number

of charged-charged interactions." Biotech Studies, 32(2), 75-82.



İBG-Biyobanka

Direktör: Neşe Atabey



Biyobankalamada Doku Örneklerinin Kalitesini Etkileyen Preanalitik Faktörlerin Analizi (Yürütücü: Dr. Sanem TERCAN AVCI, Danışman: Neşe Atabey, İBG, 222S754, 2023-2024): Doku örneklerinin biyobankalanmasına yönelik sürecin doku spesifik standardizasyonu ve oluşturulması çalışmaları doğrultusunda planlanan "222S754 Biyobankalamada Doku Örneklerinin Kalitesini Etkileyen Preanalitik Faktörlerin Analizi" başlıklı TÜBİTAK 1002-A projesi devam etmektedir. Beyin, karaciğer ve iskelet kası dokuları ile gerçekleştirilen deneyler sonrasında oluşturulan standart çalışma protokolleri ile ilgili dokuya özgü iskemi süresi, transfer yöntemi, dondurma ve saklama yöntemi ve süresi gibi preanalitik süreç değişkenlerinin DNA, RNA ve idealden sapmaların, bu sapmaların nasıl yönetilebileceği ve biyobankalama koşulları belirlenmektedir. Şu ana kadar elde edilen sonuçlar doğrultusunda örnek kalitesini korumak için her doku tipinin farklı transfer ve dondurma koşulları gerektirdiğini ve soğuk iskemi altındaki stabiliteilerinin farklı olduğu gözlenmiştir. Karaciğer dokusunun +4C'de transferi örnek kalitesinin korunmasında yeterli iken dokularının +4C'de taşıma ortamı içerisinde, iskelet kası dokusunun ise vakumlanmış olarak +4C'de uzun iskemi sürelerinde daha iyi örnek kalitesine sahip olduğu belirlenmiştir. Dondurma yöntemi, hücre kültürü oluşturma kapasiteleri deneyleri devam etmektedir.

Nörodejeneratif Hastalıklara Agnostik Yaklaşım: Gba1 Varyantlarına Sahip Hastalarda Yiğın ve Tek Hücreli Multi-Omikler Yoluyla Yeni İlaç ve Biyobelirteç Adaylarının Keşfi (Yürütücü: Prof. Dr Ahmet Okay ÇAĞLAYAN, DEÜ, Araştırmacı: Sanem Tercan Avcı (İBG), Danışman: Neşe Atabey (İBG), 223S702, 01.04.2024-01.04.2026): Proje doğrultusunda GBA1 taşıyıcılarındaki

mutasyonlar multiomik ve tek hücre düzeyinde incelenerek lizozomal depo bozukluklarından biri olan Gaucher hastalığının temelinde yatan moleküler ağ ve bu ağadaki metabolitler ile birbirleriyle olan etkileşimlerin belirlenmesi; tanı için biyobelirteç ve tedavi hedeflerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Çalışmaya dahil edilecek gönüllü bireylerin biyolojik materyalleri İBG-Biyobanka'da proses edilerek ileri analizler için biyobankalanacaktır.

Rareboost kapsamında Nadir hastalık biyobankası oluşturulması: RareBoost projesi, "Nadir Hastalıklar Araştırma ve İnovasyon" alanında uluslararası bir mükemmeliyet merkezi olmasını sağlama amaçlı, Avrupa Birliği ERA Chairs programı tarafından desteklenen bir projedir. Bu proje kapsamında İBG Biyobanka'da nadir ve tanısız hastaların biyolojik örnekleri ve verilerinin biyobankalanması yapılmaktadır.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan iki makale:

1. Karataş M, Azbazdar ME, Camkiranlar M, Tercan-Avcı S, Atabey N. Biobank Education for Future Physicians: Training Medical Students Through Student Research Association Networks. Biopreserv Biobank. 2023 Sep 6. doi: 10.1089/bio.2022.0210. Epub ahead of print. PMID: 37672603.
2. Korhan P, Tercan Avcı S, Yılmaz Y, Öztemur İslakoğlu Y, Atabey N. Role of Biobanks for Cancer Research and Precision Medicine in Hepatocellular Carcinoma. J Gastrointest Cancer. 2021 52(4):1232-1247. doi: 10.1007/s12029-021-00759-y.

İBG-Farma

Direktör: Mehmet İnan



1004 PAN-TER: Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler (Prof. Dr. Mehmet İNAN, İBG, 20AG006, 2021-2025): PAN-TER projesinin nihai amaçlarından biri, karaciğer (hepatoselüler) ve akciğer kanseri başta olmak üzere kanser tedavisinde kliniğe uygulanabilecek orijinal mAb-temelli ilaçlar geliştirmektir. Bu kapsamda 9 alt projeyi barındıran PAN-TER programında iki mAb temelli orijinal molekül ve bir tanı kiti oluşturmak hedeflenmiştir. TÜBİTAK tarafından Ekim 2020 de onaylanan projenin birinci alt projesi kapsamında biyoaktif anti-AXL ve anti-PD-L1 fare monoklonal antikoları hibridoma teknolojisi kullanılarak elde edilmiştir. Fare bağışıklama çalışmaları sonrasında geliştirilen monoklonal antikor dizilerinin belirlenme çalışmaları tamamlanmıştır. Elde edilen hibridoma klonlarının karakterizasyon çalışmaları yapılmış, en yüksek afiniteye sahip hibridoma klonları seçilmiştir.

PAN-TER projesinin ikinci alt projesi kapsamında ilk projede elde edilen AXL ve PD-L1 hibridoma klonlarından en iyileri seçilerek bu antikoların değişken zincir sekansları insanlaştırılmıştır. İnsanlaştırılmış PD-L1 ve AXL antikolarının her iki amino asit zinciri (heavy chain ve light chain) uygun vektöre klonlanmış ve akabinde İBG lisanslı CHO hücrelerine aktararak pozitif havuzlar elde edilmiştir. PD-L1 antikolarında monoklonlar elde edilmiş ve on dört gün süren fed batch çalışmasında üretimi yapılmıştır. Elde edilen monoklonal PD-L1 antikorun in vitro ve in vivo karakterizasyon çalışmaları ile küçük ölçek proses geliştirme çalışmaları devam etmektedir. İnsanlaştırılmış AXL antikorunun CHO hücrelerinden üretimi ve tek hücre ekim çalışmaları ile insanlaştırılmış AXL antikorunun in vitro ve in vivo karakterizasyon testleri devam

etmektedir. Bu süre zarfında projede pozitif kontrol olarak kullanılan ticarileşmiş anti PD-L1 antikorunu Atezolizumab, rekombinant olarak CHO hücrelerinde üretilmiş, tek hücre klonlar oluşturularak test edilmiştir. Seçilen monoklon önce 3L daha sonra 7L biyoreaktörde proses geliştirme çalışmalarında kullanılarak metot optimizasyonları yapılmıştır. AXL hedefine yönelik geliştirilen ve faz III çalışmalarına kadar test edilen Tilvestamab'ın biyobenzeri HEK hücrelerinde üretilerek projenin diğer pozitif kontrol olarak kullanılan antikorunu rekombinant olarak üretilmiştir.

COVID19'a Karşı Recombinant Protein Temelli Aşı Geliştirilmesi (TÜBİTAK MAM GMBAE koordinasyonunda "COVID-19 Türkiye Platformu" çatısı altında gerçekleştirilmektedir, TÜBİTAK, Ref: 18AG020, 2020-devam ediyor): İBG'de Nisan 2020'de başlayan projede, COVID-19 Protein Subunit Aşı Adayı, *Pichia pastoris* maya ekspresyon sisteminde üretilen, SARS-CoV-2 virüsünün yüzeyinde yer alan Spike proteinin ACE2 reseptörüne bağlanma bölgesinin (RBD) Alum (Alhydrogel) adjuvanına adsorplanması ile geliştirilmiştir. Bir yıl süren in vivo stabilite çalışmaları tamamlanmış, 1 yılın sonunda bile farelerden toplanan kan örneklerinde yüksek IgG miktarı bulunmuştur ($>10^6$).

Aynı zamanda pandemide etkisini gösteren Omicron varyantı ile çalışmalar tamamlanmış omicron varyantına karşı üretim klonu geliştirilmiştir. Bir yıl süren in vivo stabilite çalışmaları tamamlanmamış, 1 yılın sonunda bile farelerden toplanan kan örneklerinde delta-plus varyantının sonuçları gibi yüksek IgG miktarı bulunmuştur ($>10^6$).

2023 yılının ikinci yarısında baş gösteren Eris ve Pirola varyantı ile ilgili çalışmalar başlanmış, klon taraması yapılmıştır. Seçilen klonlarla küçük ölçek üretimi tamamlanmış, elde edilen klonların karakterizasyon çalışmaları devam etmektedir.

Oftalmoloji Alanında Kullanılacak Yeni Biyofarmasötik Ürün Geliştirilmesi için Bilimsel ve Teknolojik İş Birliği Projesi (Yürütücü: Sibel Kalyoncu Uzunlar, Araştırmacılar: Mehmet İnan, Gülçin Çakan-Akdoğan, Ayşegül Demirtaş, VSY Biyoteknoloji, Ref: İBG-002, Birinci aşama: 2020-2022, İkinci aşama:2023-2024): Bu proje, İBG'nin tamamen endüstri öz kaynaklarıyla desteklenen ilk projesidir. Projenin amacı, oftalmoloji (göz hastalıkları) alanında kullanılmak üzere yeni biyoüstün antikorlar geliştirmektir. Bu proje kapsamında, ilgili Ar-Ge çalışmaları İBG'de gerçekleştirilmekte olup proje sonunda teknoloji transferi ile endüstri partnerimiz VSY Biyoteknoloji'ye aktarılacaktır. 2019 yılında desteklenmesine karar verilen projenin kontratı 6 Ocak 2020 tarihinde imzalanmıştır. Toplam üç aşamadan oluşan ilk proje başarılı bir şekilde Ağustos 2022 tarihinde tamamlanmıştır. İlaç dosyasının hazırlanması ve GLP testlerinin başlatılabilmesi için gerekli olan pre-klinik deneyler için bu projenin ikinci aşamasına başlanmasına karar verilmiştir. İkinci aşama için 15 aylık bir süre öngörülmüştür ve Şubat 2023 yılında başlamıştır. Küçük ölçek üretim ve saflaştırma proses geliştirme çalışmaları tamamlanmış, ürünün GLP koşuldaki karakterizasyon testleri devam etmektedir.

1004 KOR-TUP: Korunma Ve Tedavi Ulusal Platformu (Prof. Dr. İhsan Gürsel, İBG, 22AG013, 2023-2027): Korunma ve Tedavi Teknolojileri Platformu, ülkemizin olası salgın ve pandemilerde

hızla refleks gösterebilecek, sürekliliği sağlanmış, güçlü iş birliklerini oluşturmuş, altyapılarını teknolojinin gereksinimlerine uygun hazırlamış kritik oyuncuların birlikte hareket edebildiği bir ekosistemi oluşturmak için oluşturulmuştur.

Bu platformda ekosistemin paydaşları sayesinde viral, bakteriyel, paraziter ajanlara karşı (birçoğunun halen ticari aşısı bulunmayan) koruyucu aşı geliştirmek (toplam 7 adet) ve ileride olası bir pandemi veya salgın durumunda, evrensel bir iskeletin üzerine in-silico verileri kullanarak SpyCatcher/SpyTag teknolojisiyle inşa edilecek ilgili salgın/pandemi ajanına karşı aşı geliştirebilecek bir teknolojinin oluşturulması hedeflenmiştir.

Bu hedef doğrultusunda akılcı aşı geliştirme yöntemi ile geliştirilen, in-siliko ve high-throughput sekanslama yöntemlerinin de erken aşamada yer aldığı inaktif, OMV, mRNA, DNA veya rekombinant protein bazlı Hantavirus, İnfluenza, Meningokok, Klebsiella, Helicobacter, Leishmania aşısı ve bu aşının immünopotensini arttıracak sentetik ve biyolojik adjuvanları geliştirmek amaçlanmıştır.

Bu bağlamda FARMA biriminde platformdaki diğer projelerde (Proje 2, 3, 4, 6) kullanılması hedeflenen SpyCatcher dekore OMV (bakteriyel dış membran kesecikleri) iskeletleri oluşturma çalışmaları başlamıştır. İlk olarak Escherichia coli bakterisinin dış membrane keseciklerinde salgılanan pET24a OmpA-SpyCatcher füzyon proteini elde edilmiş, daha sonra 5L hacimli biyoreaktörde üretilmiş ve akabinde afinite kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

Antijen-SpyTag füzyon proteininin Pichia hücre kültüründe üretimi, saflaştırılması

ve karakterizasyonu için programdaki alt projelerde kullanılacak olan antijenlerin genleri kodon optimize edilerek sentezlenmiştir. Kodon optimize edilen genler, pPICZ δ A hücre dışı üretim vektörüne klonlanmıştır. N terminus bölgelerinde Spy-Tag etiketi ile C terminus bölgesinde C-tag etiketi bulunan antijenler *Pichia pastoris* GS115 hücrelerine elektroporasyon ile transforme edilmiştir. 8 farklı antijen proteinin üretimi (GN, GP63, HPA, mrkD, NapA, Omic, phoE, UreB) ilk olarak 2 mL hacimli 96 kuyulu plakalarda, BMGY besiyerinde üretim denemeleri yapılmıştır. Daha sonrasında Proje 1 kapsamında üretilecek olan RBD-Omicron antijeninin 250 mL Erlenmeyer içerisinde klon taramaları yapılmış ve saflaştırılarak karakterize edilmiş ve protein üretimi gözlemlenmiştir. Bu sebeple C terminus bölgelerinde Spy-Tag etiketi ile C terminus bölgelerinde C-tag etiketi bulunan antijen genlerini taşıyan plazmidler *Pichia pastoris* GS115 hücrelerine elektroporasyon ile aktarılmıştır. RBD-Omicron antijeni için seçilen klonlar ile 250 mL Erlenmayer protein ekspresyonu yapılmış ve karakterize edilmiştir. Protein üretiminin olumlu olduğu görülmüştür. Bir diğer yandan diğer antijenler için hem N-terminus Spy-tag işaretli, hem de C-terminus C-tag işaretli antijenler için 250 mL erlenmayer ve 2 mL 96 kuyulu plakalarda üretim optimizasyon çalışmaları devam etmektedir.

Bugüne kadar İBG adresli yayınlanmış öne çıkan makale:

1. Kalyoncu, S., Yilmaz, S., Kuyucu, A. Z., Sayili, D., Mert, O., Soyuturk, H., Gullu, S., Akinturk, H., Citak, E., Arslan, M., Taskinarda, M. G., Tarman, I. O., Altun, G. Y., Ozer, C., Orkut, R., Demirtas, A., Tilmensagir, I., Keles, U., Ulker, C., Aralan, G., ... Inan, M. (2023). Process development for an effective COVID-19 vaccine candidate harboring recombinant SARS-CoV-2 delta plus receptor binding domain produced by *Pichia pastoris*. *Scientific reports*, 13(1), 5224. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32021-9>

Çakan

Zebra Balığı Modelleri

Laboratuvarı

Grup Lideri: Gülçin Çakan Akdoğan



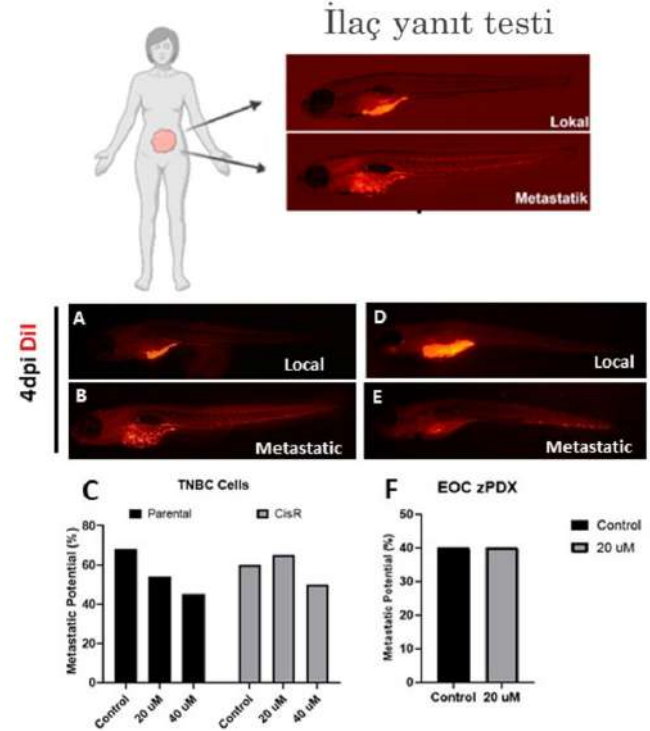
Halt-RONIN (Discovering chronic inflammation biomarkers that define key stages in the Healthy-to-NASH (non- alcoholic steatohepatitis) transition to inform early prevention and treatment strategies) (Ufuk Avrupa-2020 Sağlık Kümesi, Yürütücü) Toplam 6.7 milyon avro hibe desteği kazanan projenin partneri olarak İBG'de yürütülecek zebra balığı modelleme deneyleri için 330.000 avro hibe desteği alınmıştır. Proje kapsamında insan patolojilerini en iyi modelleyen in vivo modelleri belirlemek ve hastalık biyobelirteçlerini tanımlamak için uluslararası ortaklarımızla koordineli çalışmalar yürütülmektedir.

Karaciğer metastazı gelişiminde HGF/c-Met yolunun rolünün tümör mikroçevresini içeren koşullarda incelenmesi (Araştırmacı: Gülçin Çakan Akdoğan, Yürütücü: Neşe Atabey, TÜBİTAK 1001, Ref: #119S698, 2020-2022): Bu proje kapsamında hepatoselüler karsinomada (HCC) vasküler invazyon ve kolorektal kanserinde (CRC) karaciğer metastazı gelişiminde c-Met aktivasyonunda karaciğer mikroçevresinin rolü ve karaciğerdeki mikroçevre değişikliklerinin c-Met aktivasyonuna etkisi 3D-kokültür sistemlerinde, zebra balığı modelinde ve hasta dokularında yüksek çıktılı protein analizleri (RPPA) ile incelenmiştir. Proje tamamlanmış olup yayınlama faaliyetleri devam etmektedir.

Oftalmoloji alanında kullanılacak yeni biyofarmasötik ürün geliştirilmesi için bilimsel ve teknolojik iş birliği projesi (Araştırmacı: Gülçin Çakan Akdoğan, Yürütücü: Sibel Kalyoncu Uzunlar, VSY Biyoteknoloji, Ref: #İBG-002, 2023-2024): Proje kapsamında geliştirilen terapötiklerin in vitro ve in vivo etkinliği, biyüstün özellikleri ICH rehberlerine uygun

testlerle çalışılmıştır. 3 orijinal molekülden en iyi olanı belirlenmiştir.

Over Kanseri Tedavisinde Kişiselleştirilmiş Tıp Uygulamaları için Zebra Balığı Hasta Kökenli Ksenogreft Testi (Yürütücü: Gülçin Çakan Akdoğan, TÜSEB 2022-B-01-17175, Araştırmacı: Sefa Kurt 12/2021-12/2023): Proje kapsamında ileri seviye over kanseri hastalarının cerrahi operasyon sırasında alınan tümör dokularından zebra balığı hastaya özgü kanser modelleri geliştirilmekte ve kanser dokusunun kemoterapi direnci olup olmadığı test edilmektedir.



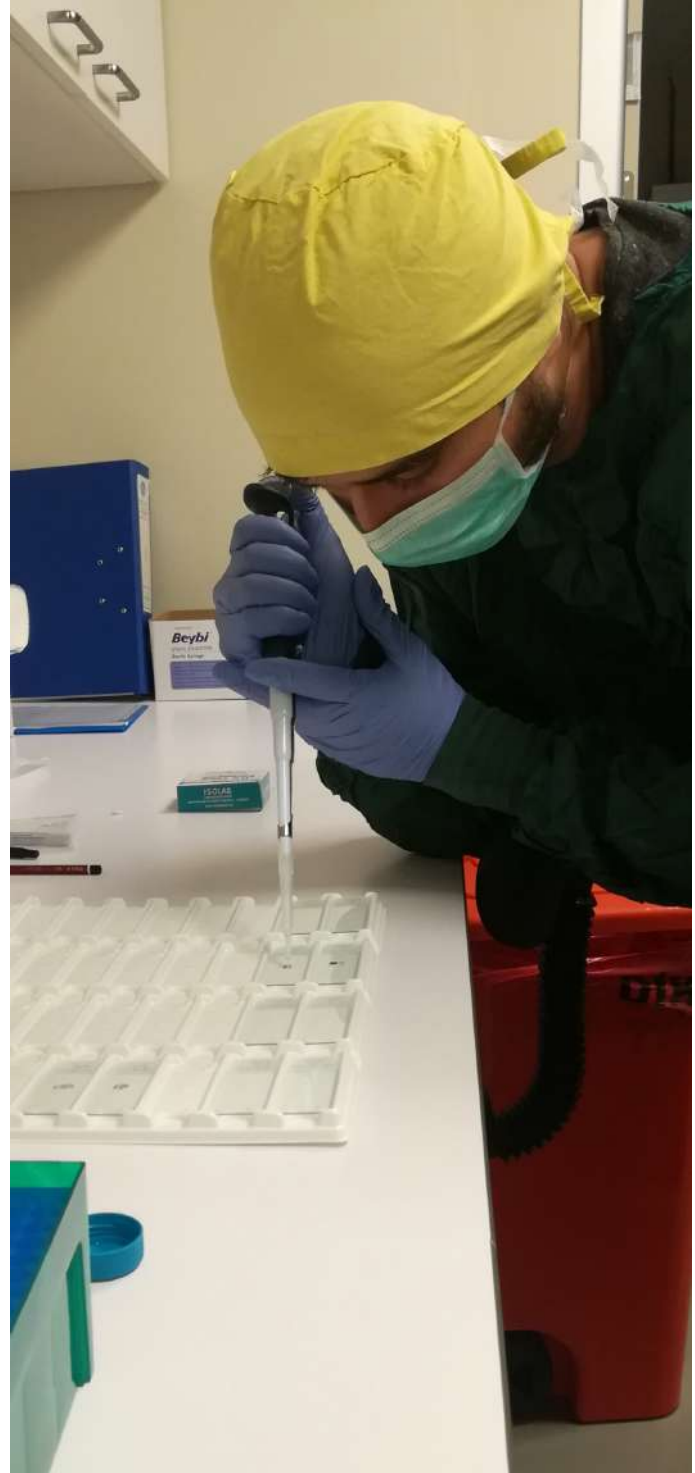
İlaç Analiz ve Kontrol

Laboratuvarı

Test Birim Yöneticisi: Ayşegül Demirtaş



OECD Akredite İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarları (GLP); ilaç alanının yanı sıra; Kimya, Çevre, Gıda Analiz ve Kalite Kontrol laboratuvarlarında temel bir ihtiyaç haline gelmiş önemli bir standarttır. Bu sertifikaya sahip olan laboratuvarlar ithalat ve ihracatçılara destek vermektedirler. Ayrıca yurt dışından ülkemiz firmalarına yapılan bazı ticari talepler (ihracat talepleri) için, numune analizleri, kalite kontrol ve arşivleme hizmetlerinin GLP standardına göre düzenlenmiş laboratuvarlarda yapılması ön şartı bulunmaktadır. Birçok ulusal ve uluslararası yönetmeliğin toksisite testlerinde GLP sertifikasını zorunlu kılması nedeniyle, GLP laboratuvarlarına analiz talepleri artmaktadır. 2022 yılı içerisinde de farmakokinetik ve farmakodinamik testlerini portföyümüze kazandırarak kapasite artırımı sağlanmıştır. 2022 yılı içerisinde üç farklı ilaç ve medikal şirkete verilen hizmetlerden 1 milyon TL gelir elde edilmiştir. 2023 yılında ise 2 ilaç firmasına hizmet verilmiş ve yaklaşık 200.000 TL gelir elde edilmiştir. İBG tarafından yürütülen çok paydaşlı projelerde (COVID, 1004 vb) görev alınmış olup, karakterizasyon ve etkinlik deneyleri tamamlanmıştır.



GMP Regülasyonuna Tabi Olan Hücresel Tedaviler Platformu

Platform Direktörü: Esra Erdal



İBG-NEVCELL Hücreyel Tedaviler Platformunun; mevcut iyi üretim uygulamaları (cGMP) klavuzları kapsamında, klinik uygulamalarda kullanılmak üzere, çeşitli hücreyel tedavi ürünlerinin güvenli ve kaliteli şekilde üretilmesi, işlenmesi, paketlenmesini ve dağıtımını sağlamak misyonu 2023 yılı içerisinde İBG-NEVCELL 17 farklı kamu ve özel sağlık kuruluşuna 105 adet Mezenkimal kök hücre ürünü ve 1 adet fibroblast ürünü göndermiştir. 2023 yılı sonunda TİTCK tarafından yapılan denetimi başarıyla tamamlamış bulunmaktadır. İBG-NEVCELL birimine TİTCK tarafından İyi Üretim Uygulamaları Kılavuzu kapsamında GMP Sertifikası düzenlenmiştir.

İBG-NEVCELL GMP üretim tesisi hastalara yönelik hücreyel ürün üretme faaliyetlerinin yanı sıra, çeşitli Ar-Ge ve Ür-Ge çalışmalarına katkı sağlanmaktadır. Bu kapsamda İBG-NEVCELL, TÜBİTAK-1004 projesi kapsamında yer alan, yürütücüsü olduğu CAR temelli hücreyel tedavi araçlarının geliştirilmesini hedefleyen projenin çalışmalarını sürdürmektedir. Proje kapsamında, Boğaziçi Üniversitesi işbirliğinde kanser nedenli ölümleri azaltmak için tümör antijenlerine spesifik kimerik antijen reseptör (CAR) ile modifiye edilen T hücrelerinin transferine dayalı bir tedavi geliştirilmesini amaçlamaktadır. Proje sonunda, erişkin ve pediyatrik Akut B lymphoblastic leukemia (ALL) ve karaciğer, kolorektal kanser endikasyonları için CAR tedavilerinde kullanılmak üzere sırasıyla CD19 ve AXL'i hedefleyen, uygun kalite ve büyük ölçekte viral vektörler elde edilmesi ve prelinik validasyonların tamamlanması hedeflenmektedir.

Nadir ve Tanısız Hastalıklar

Platformu

Platform Direktörü: Uğur Özbek



Nadir ve Tanısız Hastalıklar Platformu (İBG-RUDiP), İBG'nin bu alanda bir mükemmeliyet merkezi olmasını hedefleyen, Avrupa Birliği Ufuk 2020 destekli RareBoost projesi kapsamında kurulmuştur.

Nadir hastalıklar, toplumda 2000'de 1 veya daha az görülen hastalıkları tanımlar. Her bir hastalık kendi başına nadir olmakla birlikte, toplamda yaklaşık 6000 farklı nadir hastalık tanımlanmıştır. Dünya çapında 350-400 milyon, Avrupa'da ise 30 milyondan fazla kişiyi etkileyen bu hastalıklar, insan sağlığına ve sağlık sistemlerine büyük bir yük getirmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı 'Nadir Hastalıklar Sağlık Strateji Belgesi ve Eylem Planı'na göre, Türkiye'de yaklaşık 5-6,4 milyon kişinin nadir bir hastalıktan etkilendiği düşünülmektedir.

İBG, hem eşsiz bilimsel araştırma kapasitesi hem de kapsamlı altyapı olanakları sebebiyle Türkiye'de nadir hastalıkların araştırılması ve teknolojik gelişmelerin hızlandırılmasına öncü olmak için ideal bir kurumdur. Bu sebeplerle desteklenen RareBoost projesi, öncelikle nadir hastalıklar alanında uzman ve projenin amaçlarını öne taşıyacak bir akademisyenin İBG'ye katılmasını içermekteydi. Prof. Dr. Uğur Özbek Eylül 2023'te RareBoost projesi lideri (ERA Chair) olarak İBG bünyesine katılmıştır. Dr. Özbek'in liderliğinde İBG'de Nadir ve Tanısız Hastalıklar Platformu (RUDiP) kurulmuştur.

RUDiP, farklı temel, translasyonel, teknolojik ve endüstriyel araştırmalar alanlarında uzmanlığa sahip 16 araştırma lideri ve onların araştırma gruplarından oluşmaktadır. Platformun amacı, multidisipliner bir yaklaşımla ve en ileri araştırma tekniklerini kullanarak, nadir hastalıklar

hakkındaki bilgilerimizi ileriye taşımak ve etkilenen bireyler için yenilikçi teşhis yöntemlerine ve tedavi seçeneklerine yol açmaktır.

RUDiP laboratuvarları insan genetiği, epigenetik, kanser biyolojisi, immünoloji, hesaplamalı biyofizik, moleküler biyoloji, biyoenformatik, zebra balığı modelleri, gen hedefleme ve biyobankacılık dahil olmak üzere çok çeşitli alanlarda uzmanlaşmıştır. RUDiP üyeleri aylık toplantılarla ve hasta danışma konseyleri ile bir araya gelerek nadir hastalık çalışmaları üzerine planlar oluşturmaktadır.

İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi

Farklı alanlardaki altyapısının verdiği güç ve insan kaynaklarının araştırma yetkinliği ile bilimsel ve uygulamaya yönelik araştırmalar İBG çatısı altında sürdürülmektedir. Bu çalışmalar sonucunda 6550 Kanunu'nda da belirtilen yüksek katma değerli ürün ve hizmetlerin ekonomiye kazandırılması İBG'nin en önemli hedeflerinden birini oluşturmaktadır. Bu hedef doğrultusunda 2022 yılında Merkez Müdürüne doğrudan bağlı olan İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi kurgulanmıştır. 2023 yılında Merkezin organizasyon yapılanmasında yapılan değişiklikle İş Geliştirme'den sorumlu Müdür Yardımcısına bağlanmıştır. Hali hazırda ulusal ve uluslararası projelerde deneyimi olan, sanayi projelerinde görev almış, patent ve ticarileşme sürecinde deneyimli, teknoloji transfer süreçlerine hakim 4 tam zamanlı personel, 2 yarı zamanlı yöneticinin yanı sıra FMH süreçleri için dışarıdan hizmet alınan 1 personel ile hizmet vermektedir. İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi, uluslararası projelere katkıda bulunarak kurumu araştırma ve inovasyonda öncü bir konuma getirmek için çaba sarf eden, İBG içinde ve dışında, araştırma projelerinin ticarileşmesini destekleyerek, girişimciliği teşvik eden, projelerin sürdürülebilir bir şekilde pazarlanmasını sağlayan stratejik bir birim olarak faaliyet göstermektedir. İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi'nin ana hedefleri aşağıda belirtilmiştir;

- Kurum içindeki araştırmacıların ulusal ve uluslararası finansman ve proje yönetimi konusundaki bilgi düzeyini yükseltme,
- Araştırma ve geliştirme süreçlerini finanse etmek için ilgili ulusal ve uluslararası fonları merkeze çekme,
- Kurumun araştırma potansiyelini küresel düzeyde tanıtmak,
- Yenilikçi projeleri belirlemek, yenilik odaklı eğitim ve danışmanlık hizmetleri vererek İBG içerisinde inovasyonu teşvik etmek,
- Sanayi, akademi ve diğer paydaşlarla işbirliklerini teşvik etmek ve ticarileştirme sürecindeki projelere uygun ortaklarla bağlantıları kurmak
- İBG stratejisi ile uyumlu proje çıktılarının ticarileştirilebilirlik potansiyelini değerlendirme ve pazar analizi yaparak rekabet avantajı sağlamak,
- Proje çıktılarını ticarileştirmek için uygun finansal kaynakları çekmek ve girişim sermayesi ve endüstriyel ortaklıkları oluşturmak

İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi kurulduğu günden itibaren araştırma projelerinin mükemmel bir şekilde tasarlanması ve yürütülmesi için en iyi yöntem ve inovatif yaklaşımları benimsemektedir. Hem ulusal hem de uluslararası alanda disiplinlerarası ve kurumlararası işbirliklerini teşvik ederek projelerin etkisini artırmak için çalışmaktadır. 2022 yılı itibarıyla ulusal projelerde sahip olduğu yetkinlik ile İBG'nin uluslararasılaşmasına katkı sunmak

adına uluslararası proje işbirlikleri oluşturma ve konsorsiyumlara katılma konusundaki gayretleri 2023 yılında kurduğu uluslararası işbirlikleri göz önüne alındığında hedeflerine ulaştığının bir göstergesidir. Bununla birlikte yabancı uyruklu araştırmacıların İBG'ye kazandırılması amacıyla başvuru ve Avrupa Komisyonu tarafından desteklenen MSCA Cofund projesi aracılığıyla 2024 yılında 6 tane postdoc araştırmacının merkezimizde istihdam edilmesi planlanmaktadır.

Birim, İBG içerisindeki tüm fikri haklar sürecinin yönetiminden ve koordinasyonundan sorumludur. İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi İBG'nin Fikri Haklar Politikasının yönetiminden bire bir sorumlu olmakla birlikte, araştırmacıların fikri hakları konusundaki bilgi ve kapasitesinin artırılması, buluş bildirimlerinin toplanması, ön patent araştırmalarının yapılması ve patentlerin ticarileştirilmesi konularında aktif görev almaktadır.

Araştırma sonuçları herhangi bir yayın sürecine girmeden önce İBG İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi tarafından ön patentlenebilirlik araştırmasına tabi tutulmaktadır. Bu araştırmalarda "espacenet" gibi ücretsiz araçlar kullanılmaktadır. Yeterli bilgi edinilememesi durumunda konuyla ilgili uzman kurumlardan hizmet alınmaktadır. Elde edilen veri ve bilgilere göre eğer patentlenebilirlik kriterlerini sağlıyorsa ikinci olarak ticarileşme potansiyeline bakılmaktadır.

Patentlenebilirlik ve ticari potansiyeli inceledikten sonra elde edilen bulgular İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi tarafından SMTK'ya sunulmaktadır. SMTK verilen bilgiler kapsamında değerlendirme yaparak hangi buluşlar için

İBG hak sahipliğinde patent başvurusunun yapılacağına, hangilerinin serbest buluş olarak kalması gerektiğine karar vermektedir.

İBG hak sahipliğinde başvurusu yapılacak patentlerin başvuru süreci için profesyonel hizmet alınmaktadır. Tüm patent başvuruları ilk olarak Türk Patent ve Marka Kurumu üzerinde Türkiye girişi için yapılmaktadır. PCT süreci (Patent Cooperation Treaty – Patent İşbirliği Antlaşması) için 12 Aylık süre sonuna kadar kullanılmakta ve bu süre zarfında İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi patentin ticarileştirme potansiyeline yönelik müşteri ve yatırımcı görüşmeleri yapmaktadır. 12 ayın sonucunda ticarileşme potansiyeli düşük olan patentler için PCT kararı alınmamasına yönelik görüş, yüksek olan patentler için de PCT yapılmasına ilişkin görüş İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi tarafından İBG Yönetimine aktarılmakta ve nihai karar bu değerlendirmeye göre verilmektedir. PCT kararı alınan patentler için İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi pazar ve rakip analizleri yaparak ve/veya yaptırarak ülke seçimlerine karar verilmektedir.

İBG araştırma sonuçlarının doğru ve etkin bir şekilde korunması için iç paydaş ve dış paydaşlar ile etkin bir şekilde çalışmaktadır. Gerekli durumda profesyonel hizmet alarak fikri hakların korunmasını güvence altına almaktadır.

Teknolojik Üretim ve Ekonomik Katkı

2021 yılında DEPART ile imzalanan işbirliği protokolü 2023 yılında yenilenmiştir. Bu işbirliği kapsamında DEPART bünyesinde yer alan FMH uzmanı düzenli olarak İBG İş Geliştirme ve Ticarileştirme süreçlerine katkı sunmuştur. Bunun yanında 2023 yılında; İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi'ne biri uluslararası projelere, diğeri ise FMH konusunda deneyimi olan iki yeni uzman daha istihdam edilerek, süreçlere dahil edilmiştir. Bu birim, İBG altında İş Geliştirme ve Ticarileştirme süreçlerine yönelik çalışmalar gerçekleştirmiş ve proje geliştirme ve yönetimi, sanayi işbirliklerinin gelişmesi, fikri haklar ve girişimcilik süreçlerini yönetmektedir.

İBG İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi, İBG içerisindeki tüm fikri haklar sürecinin yönetiminden ve koordinasyonundan sorumlu olup DEPART ve DETTO ile de etkin işbirliği içerisinde çalışmaktadır. Bu birim İBG'nin Fikri Haklar Politikasının hazırlanması ve uygulamasından bir sorumlulukla beraber, araştırmacıların fikri hakları konusundaki bilgi ve kapasitesinin artırılması, buluş bildirimlerinin toplanması, ön patent araştırmalarının yapılması ve patentlerin ticarileştirilmesi konularda aktif görev almaktadır. Bugüne kadar FMH süreçlerini dışarıdan aldığı destekle yürüten Merkezi'miz, 2023 yılında FMH ve sanayi deneyimi olan bir uzman istihdam etmiş ve süreci içselleştirmiştir. İBG'de gerçekleştirilecek buluşlar ve eserler üç farklı yasanın konusudur:

1. 6550 sayılı Araştırma Altyapılarını Desteklenmesine Dair Kanun

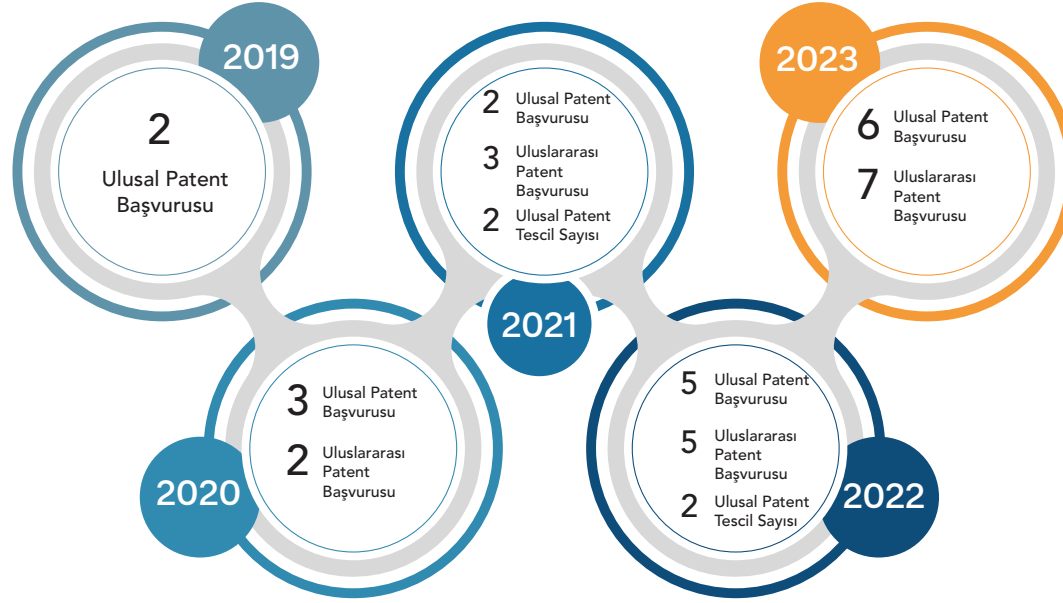
2. 6769 sayılı Sınai Mülkiyet Kanunu

3. 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu

Bu üç kanunun hangi durumlarda geçerli olacağı uzmanlar yardımıyla belirlenmiş ve buna göre bir "Fikri Haklar İş Akışı" oluşturulmuş ve süreçler buna göre yürütülmüştür. Bu iş akışının başlatılabilmesi için, araştırmacılara, patentlenebilir bir buluşları olduğunu düşündüklerinde, İBG yönetimine yazılı bildirimde bulunmaları gerektiği, araştırmacıların patentlenebilir buluşlarını fark etmelerine yardımcı olacak bilgilendirmeler Merkezimizdeki uzmanlarımız aracılığıyla aktarılmaktadır.

İBG bünyesinde yer alan araştırmacı ve öğrencilerin buluşlarına ait patent, faydalı model, tasarım, ticari sır, marka ve teknik bilgi ve bilgi birikimi ile ilgili sınai mülkiyet haklarının hak sahipliğine, korunmasına, ticarileştirilmesine (devir, lisanslama ve spin-off şirket kurma), ticarileştirme gelirin paylaşılmasına ve bu konular ile ilgili yasal ilkelere ilişkin kuralları belirlemek üzere bir politika (prosedür maddeleri dahil) dokümanı oluşturulmuş, "Sınai Mülkiyet Hakları - Ticarileştirme Yönetimi Usul ve Esasları" 2021 yılında Yönetim Kurulu kararı ile yürürlüğe girmiş, 2022 ve 2023 yıllarında da uygulanmıştır. Mevcut usul ve esasların, tüm iç süreçlerde olduğu gibi, güncelliğini koruyabilmesi, ülke ve global gelişmelere uyumlu hale getirilebilmesi adına 2023 yılı sonunda revizyon ihtiyaçları incelenmeye ve konuyla ilgili hukuk müşaviri ile görüşmeler başlatılmıştır.

Patent Başvuru ve Tescil Sayıları



2023 yılında 7 uluslararası yeni patent başvurusu ve 6 ulusal yeni patent başvurusu gerçekleştirilmiştir. 2021 yılında gerçekleştirilen know-how lisans anlaşması kapsamında, 2023 yılında 15 Bin Euro lisans geliri elde edilmiştir.

Özel sektör işbirliklerinin kazandığı ivmenin en önemli göstergesi TÜBİTAK 1004, TÜBİTAK BİGG ve AB projelerine yapılan başvurularda görülmektedir. İBG, hali hazırda ikisinde yönetici olmak üzere toplam üç adet TÜBİTAK 1004 projesinde yer almaktadır. İBG olarak yönetilen TÜBİTAK 1004 projelerinde Abdi İbrahim İlaç, Gensenta, Novagenix, Atabay Kimya, Petroyağ ve Kimyasalları sanayi ortakları yer almaktadır. Bunun yanı sıra DEPART'ın yöneticiliğinde TÜBİTAK BİGG uygulayıcı kuruluş başvurusunun sağlık biyoteknoloji alanında önemli paydaşı ve altyapı sağlayıcısı olarak yer alınmıştır. Proje kapsamında Atabay Kimya, Vestel Beyaz Eşya ve Volt Motor diğer ortaklar olarak yer almaktadır.

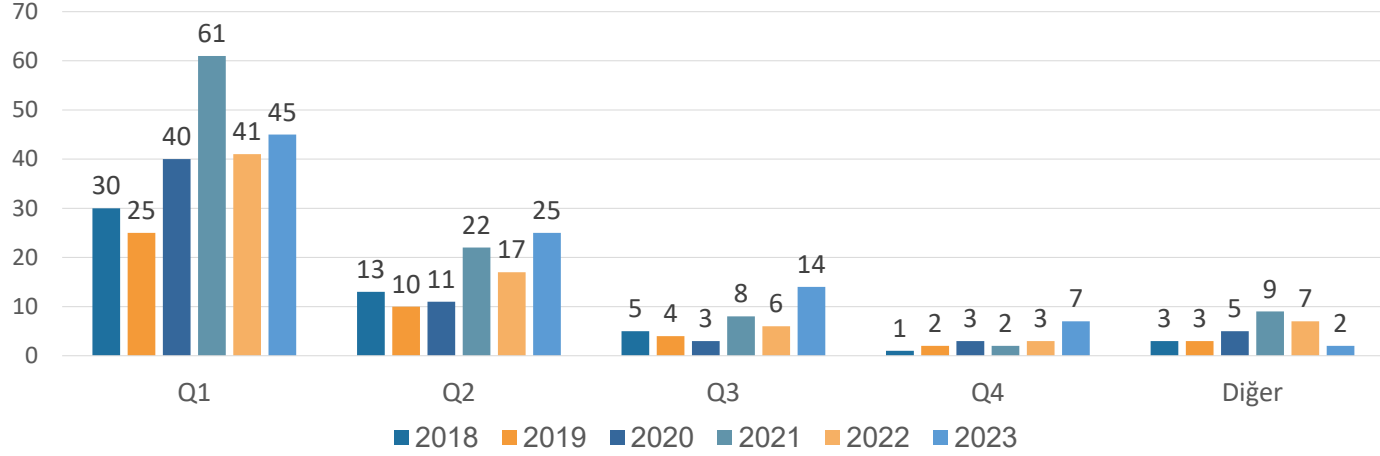
Bir diğer çalışmada ise Türkiye'nin önde gelen araştırma altyapılarından SUNUM, TÜBİTAK MAM ve Koç Üniversitesi işbirliğiyle MSCA Cofund başvurusu kabul almış ve 01.11.2023 tarihi itibarıyla proje başlatılmıştır. Tüm bunların yanı sıra Enerji Sanayicileri İş Adamları Derneği, İstanbul Sanayi Odası, Ege Genç İş İnsanları Derneği gibi meslek örgütleriyle işbirlikleri görüşülmüş. Türkiye'nin teknoloji transfer süreçlerinde önemli rol üstlenen Üniversite Sanayi İşbirliği Merkezleri Platformu ile ortak proje başvuruları gerçekleştirilmesinin yanı sıra bölgedeki teknoparklar ile yakın işbirliği sağlanmıştır.

Bunlara ek olarak İBG'nin patent portföyünün yatırımcılar ve sanayi kuruluşlarına etkin aktarımına ilişkin bir çalışma 2023 yılının sonuna doğru başlatılmıştır. Yine bu çerçevede İBG için öne çıkan teknolojilere yönelik, teknoloji durum analizleri gerçekleştirilmiştir.

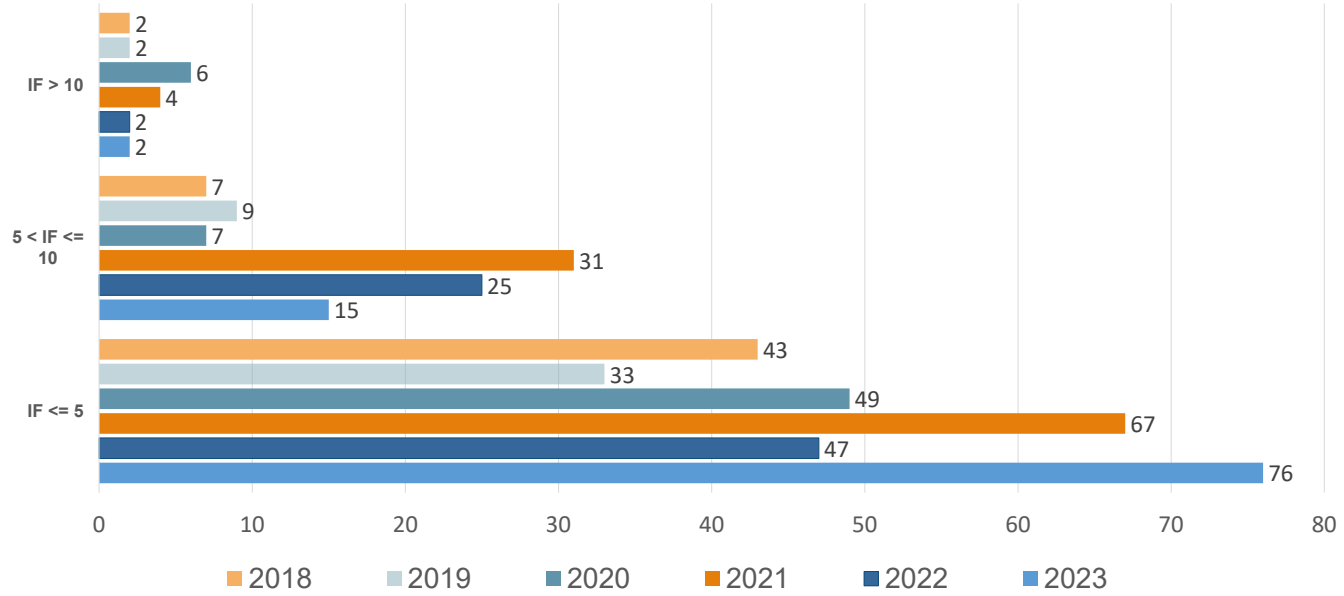
Yayın Faaliyetleri

2023 yılında İBG adresli olarak toplam 93 uluslararası makale yayınlanmış olup, bu yayınların 45'i WOS Q1 grubu dergilerde ve 2 adedi etki faktörü 10 üzerinde olan dergilerde yayımlanmıştır.

WoS-JCR Kategorisine göre Uluslararası Yayın Sayıları



Etki Değerlerine göre Uluslararası Yayın Sayıları



Kokturk M, Yıldırım S, Atamanalp M, Kiliclioglu M, Ucar A, Ozhan G and Alak G.. Mitigation potential of zingerone and rutin on toxicity mechanisms of nickel to zebrafish based on morphological, DNA damage and apoptosis outcome analysis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2023 December; 80: 127268. doi:10.1016/j.jtemb.2023.127268.

Bagci G, Comez D, Topel H, Yilmaz Y, Bagirsakci E, Gunes A, Batı Ayaz G, Tahmaz I, Bilgen M, Solmaz G, Pesen Okvur D, Atabey N. c-Met activation promotes extravasation of hepatocellular carcinoma cells into 3D-cultured hepatocyte cells in lab-on-a-chip device. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*. 2023 December; 1870 (8): 119557. doi:10.1016/j.bbamcr.2023.119557.

Sena Yaman, Meryem Beyza Avcı, Fatma Kurul, Seda Nur Topkaya and Arif E. Cetin. Handheld Optofluidic Platform towards Binding Dynamics Applications in Field-Settings. *Sensors and Actuators A: Physical*. 2023 December; 363: 114685. doi:10.1016/j.sna.2023.114685.

Balcı Özyurt A, Erkekoğlu P, Zeybek ND, Aşçı A, Yaman Ü, Oflaz O, Kızılgün M, İşcan E, Batur T, Öztürk M, Koçer-Gümüşel B. Toxic effects of Aroclor 1254 on rat liver and modifying roles of selenium. *International journal of environmental health research*. 2023 December; 33 (12): 1289-1304. doi:10.1080/09603123.2023.2223470.

Wilson LA, Macken WL, Perry LD, Record CJ, Schon KR, Frezatti RSS, Raga S, Naidu K, Köken ÖY, Polat I, Kapapa MM, Dominik N, Efthymiou S, Morsy H, Nel M, Fassad MR, Gao F, Patel

K, Schoonen M, Bisschoff M, Vorster A, Jonvik H, Human R, Lubbe E, Nonyane M, Vengalil S, Nashi S, Srivastava K, Lemmers RJLF, Reyaz A, Mishra R, Töpf A, Trainor CI, Steyn EC, Mahungu AC, van der Vliet PJ, Ceylan AC, Hiz AS, Çavdarlı B, Semerci Gündüz CN, Ceylan GG, Nagappa M, Tallapaka KB, Govindaraj P, van der Maarel SM, Narayanappa G, Nandeesh BN, Wa Somwe S, Bearden DR, Kvalsund MP, Ramdharry GM, Oktay Y, Yiş U, Topaloğlu H, Sarkozy A, Bugiardini E, Henning F, Wilmshurst JM, Heckmann JM, McFarland R, Taylor RW, Smuts I, van der Westhuizen FH, Sobreira CFDR, Tomaselli PJ, Marques W Jr, Bhatia R, Dalal A, Srivastava MVP, Yareeda S, Nalini A, Vishnu VY, Thangaraj K, Straub V, Horvath R, Chinnery PF, Pitceathly RDS, Muntoni F, Houlden H, Vandrovцова J, Reilly MM, Hanna MG. Neuromuscular disease genetics in under-represented populations: increasing data diversity. *Brain : a journal of neurology*. 2023 December; 146 (12): 5098-5109. doi:10.1093/brain/awad254.

Özsoy Ö, Cinleti T, Günay Ç, Sarıkaya Uzan G, Giray Bozkaya Ö, Çağlayan AO, Hız Kurul S, Yiş U. Genetic, serological and clinical evaluation of childhood myasthenia syndromes- single center subgroup analysis experience in Turkey. *Acta neurologica Belgica*. 2023 December; 123 (6): 2325-2335. doi:10.1007/s13760-023-02370-3.

Dioken DN, Ozgul I, Yilmazbilek I, Yakicier MC, Karaca E, Erson-Bensan AE. An alternatively spliced PD-L1 isoform PD-L1 Δ 3, and PD-L2 expression in breast cancers: implications for eligibility scoring and immunotherapy response. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*. 2023 December; 72 (12): 4065-4075. doi:10.1007/

s00262-023-03543-y.

Dioken DN, Ozgul I, Yilmazbilek I, Yakicier MC, Karaca E, Erson-Bensan AE. An alternatively spliced PD-L1 isoform PD-L1 Δ 3, and PD-L2 expression in breast cancers: implications for eligibility scoring and immunotherapy response. *Cancer immunology, immunotherapy* : CII. 2023 December; 72 (12): 4065-4075. doi:10.1007/s00262-023-03543-y.

Ozden B, Kryshatovych A, Karaca E. The impact of AI-based modeling on the accuracy of protein assembly prediction: Insights from CASP15. *Proteins*. 2023 December; 91 (12): 1636-1657. doi:10.1002/prot.26598.

Kryshatovych A, Montelione GT, Rigden DJ, Mesdaghi S, Karaca E, Moulton J. Breaking the conformational ensemble barrier: Ensemble structure modeling challenges in CASP15. *Proteins*. 2023 December; 91 (12): 1903-1911. doi:10.1002/prot.26584

Fide E, Yerlikaya D, Güntekin B, Babiloni C, Yener GG. Coherence in event-related EEG oscillations in patients with Alzheimer's disease dementia and amnesic mild cognitive impairment. *Cognitive neurodynamics*. 2023 December; 17 (6): 1621-1635. doi:10.1007/s11571-022-09920-0.

Kaya Z, Belder N, Sever-Bahcekapili M, Donmez-Demir B, Erdener ŞE, Bozbeyoglu N, Bagci C, Eren-Kocak E, Yemisci M, Karatas H, Erdemli E, Gursel I, Dalkara T. Vesicular HMGB1 release from neurons stressed with spreading depolarization enables confined inflammatory signaling to

astrocytes. *Journal of neuroinflammation*. 2023 December; 20 (1): 295. doi:10.1186/s12974-023-02977-6.

Abu Alhaija AA, Lone IN, Ozkuru Sekeroglu E, Batur T, Angelov D, Dimitrov S, Hamiche A, Firat Karalar EN, Ercan ME, Yagci T, Alotaibi H, Diril MK. Development of a mouse embryonic stem cell model for investigating the functions of the linker histone H1-4. *FEBS open bio*. 2023 December. doi:10.1002/2211-5463.13750.

Arioz BI, Cotuk A, Yaka CE, Genc S. Proximity extension assay-based proteomics studies in neurodegenerative disorders and multiple sclerosis. *The European journal of neuroscience*. 2023 December. doi:10.1111/ejn.16226.

Özer E, Yilmaz HE, Narin F, Sağlam M. The evaluation of salivary leucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG) and C-reactive protein (CRP) in humans with periodontal health or periodontal disease. *Journal of periodontal research*. 2023 December. doi:10.1111/jre.13223.

Arif E. Cetin. A Novel Triazolopyrimidinone Derivative: A Portable Electrochemical Approach to Investigate DNA Interactions. *Cumhuriyet Science Journal*. 2023 December; 44 (4): 617-624. doi:10.17776/csj.1344756.

Turan G, Olgun ÇE, Ayten H, Toker P, Ashyralyev A, Savaş B, Karaca E, Muyan M. Dynamic proximity interaction profiling suggests that YPEL2 is involved in cellular stress surveillance. *Protein science : a publication of the Protein Society*. 2023 December: e4859. doi:10.1002/pro.4859.

Abdelhalim KA. Short-chain fatty acids (SCFAs) from gastrointestinal disorders, metabolism, epigenetics, central nervous system to cancer - A mini-review. *Chemico-biological interactions*. 2023 December; 388: 110851. doi:10.1016/j.cbi.2023.110851.

Vasilopoulos SN, Güner H, Uça Apaydın M, Pavlopoulou A, Georgakilas AG. Dual Targeting of DNA Damage Response Proteins Implicated in Cancer Radioresistance. *Genes*. 2023 December; 14 (12). doi:10.3390/genes14122227.

Ceylan D, Karacicek B, Tufekci KU, Aksahin IC, Senol SH, Genc S. Mitochondrial DNA oxidation, methylation, and copy number alterations in major and bipolar depression. *Frontiers in psychiatry*. 2023 December; 14: 1304660. doi:10.3389/fpsy.2023.1304660.

Katkat E, Demirci Y, Heger G, Karagulle D, Papatheodorou I, Brazma A, Ozhan G. Canonical Wnt and TGF- β /BMP signaling enhance melanocyte regeneration but suppress invasiveness, migration, and proliferation of melanoma cells. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2023 November; 11: 1297910. doi:10.3389/fcell.2023.1297910.

Guzelkaya M, Onal E, Gelinci E, Kumral A, Cakan-Akdogan G. A zebrafish model for studying the mechanisms of newborn hyperbilirubinemia and bilirubin-induced neurological damage. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2023 November; 11: 1275414. doi:10.3389/fcell.2023.1275414.

Ozden B, Şamiloğlu E, Özsan A, Erguven M,

Yükrük C, Koşaca M, Oktayoğlu M, Menteş M, Arslan N, Karakülah G, Barlas AB, Savaş B, Karaca E. Benchmarking the accuracy of structure-based binding affinity predictors on Spike-ACE2 deep mutational interaction set. *Proteins*. 2023 November. doi:10.1002/prot.26645.

Altarejos JY, Pangilinan J, Podgrabinska S, Akinci B, Foss-Freitas M, Neidert AH, Ray Y, Zheng W, Kim S, Kamat V, Huang M, Min S, Mastaitis J, Dominguez-Gutierrez G, Kim JH, Stevis P, Huang T, Zambrowicz B, Olson WC, Godin S, Bradley E, Gewitz AD, Baker M, Hench R, Davenport MS, Chenevert TL, DiPaola F, Yancopoulos GD, Murphy AJ, Herman GA, Musser BJ, Dansky H, Harp J, Gromada J, Sleeman MW, Oral EA, Olenchock BA. Preclinical, randomized phase 1, and compassionate use evaluation of REGN4461, a leptin receptor agonist antibody for leptin deficiency. *Science translational medicine*. 2023 November; 15 (723): eadd4897. doi:10.1126/scitranslmed.add4897.

Susgun S, Yucesan E, Goncu B, Hasanoglu Sayin S, Kina UY, Ozgul C, Duzenli OF, Kocaturk O, Calik M, Ozbek U, Ugur Iseri SA. Two rare autosomal recessive neurological disorders identified by combined genetic approaches in a single consanguineous family with multiple offspring. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2023 November. doi:10.1007/s10072-023-07211-y.

Akbaba H, Erel-Akbaba G, Başpınar Y, Şentürk Ş. Design of Liposome Formulations for CRISPR/Cas9 Enzyme Immobilization: Evaluation of 5-Alpha-Reductase Enzyme Knockout for An-

drogenic Disorders. ACS omega. 2023 November; 8 (48): 46101-46112. doi:10.1021/acsomega.3c07138.

Kale S, Boopathi R, Belotti E, Lone IN, Graies M, Schröder M, Petrova M, Papin C, Bednar J, Ugrinova I, Hamiche A, Dimitrov S. The CENP-A nucleosome: where and when it happens during the inner kinetochore's assembly. Trends in biochemical sciences. 2023 October; 48 (10): 849-859. doi:10.1016/j.tibs.2023.07.010.

Menteş M, Yandım C. Identification of PPA1 inhibitor candidates for potential repurposing in cancer medicine. Journal of cellular biochemistry. 2023 October; 124 (10): 1646-1663. doi:10.1002/jcb.30475.

Arif E. Cetin. A portable and low-cost incubator system enabling real-time cell imaging based on a smartphone. Turkish Journal of Physics. 2023 October; 47 (5): 279-296. doi:10.55730/1300-0101.2749.

Leman Binokay, Yavuz Oktay & Gökhan Karakülah. An API for dynamic estimation of reference intervals for functional abundances of gut microbiota. Biologia. 2023 October; 79: 343-353. doi:10.1007/s11756-023-01556-7.

Karataş M, Azbazdar ME, Camkiranlar M, Tercan-Avci S, Atabey N. Biobank Education for Future Physicians: Training Medical Students Through Student Research Association Networks. Biopreservation and biobanking. 2023 September. doi:10.1089/bio.2022.0210.

Azbazdar Y, Demirci Y, Heger G, Ipekgil D, Karabici M, Ozhan G. Comparative membrane lipi-

domics of hepatocellular carcinoma cells reveals diacylglycerol and ceramide as key regulators of Wnt/ β -catenin signaling and tumor growth. Molecular oncology. 2023 September; 17: 2314-2336. doi:10.1002/1878-0261.13520.

Arif E. Cetin. A Portable Plasmonic Biosensor Kit for Diagnostics of Sexually Transmitted Infection. Plasmonics. 2023 September. doi:10.1007/s11468-023-02035-0.

Leman Binokay, Yavuz Oktay & Gökhan Karakülah. An API for dynamic estimation of reference intervals for functional abundances of gut microbiota. Biologia. 2023 October; 79: 343-353. doi:10.1007/s11756-023-01556-7.

Karataş M, Azbazdar ME, Camkiranlar M, Tercan-Avci S, Atabey N. Biobank Education for Future Physicians: Training Medical Students Through Student Research Association Networks. Biopreservation and biobanking. 2023 September. doi:10.1089/bio.2022.0210.

Azbazdar Y, Demirci Y, Heger G, Ipekgil D, Karabici M, Ozhan G. Comparative membrane lipi- domics of hepatocellular carcinoma cells reveals diacylglycerol and ceramide as key regulators of Wnt/ β -catenin signaling and tumor growth. Molecular oncology. 2023 September; 17: 2314-2336. doi:10.1002/1878-0261.13520.

Gunalp S, Helvacı DG, Oner A, Bursalı A, Conforte A, Güner H, Karakülah G, Szegezdi E, Sag D. TRAIL promotes the polarization of human macrophages toward a proinflammatory M1 phenotype and is associated with increased survival in cancer patients with high tumor macro-

phage content. *Frontiers in immunology*. 2023 September; 14: 1209249. doi:10.3389/fimmu.2023.1209249.

Azbazdar Y, Tejada-Munoz N, Monka JC, Dayrit A, Binder G, Ozhan G, De Robertis EM. Addition of exogenous diacylglycerol enhances Wnt/ β -catenin signaling through stimulation of macropinocytosis. *iScience*. 2023 September; 26 (10): 108075. doi:10.1016/j.isci.2023.108075.

Demir AB, Baris E, Kaner UB, Alotaibi H, Atabey N, Koc A. Toll-interacting protein may affect doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma cell lines. *Molecular biology reports*. 2023 August. doi:10.1007/s11033-023-08737-2.

Günay Ç, Aykol D, Özsoy Ö, Sönmezler E, Hanci YS, Kara B, Akkoyunlu Sünnetçi D, Cine N, Deniz A, Özer T, Ölçülü CB, Yılmaz Ö, Kanmaz S, Yılmaz S, Tekgül H, Yıldız N, Acar Arslan E, Cansu A, Olgaç Dünder N, Kusgoz F, Didinmez E, Gençpinar P, Aksu Uzunhan T, Ertürk B, Gezdirici A, Ayaz A, Ölmez A, Ayanoglu M, Tosun A, Topçu Y, Kiliç B, Aydın K, Çağlar E, Ersoy Kosvali Ö, Okuyaz Ç, Besen Ş, Tekin Orgun L, Erol İ, Yüksel D, Sezer A, Atasoy E, Toprak Ü, Güngör S, Ozgor B, Karadağ M, Dilber C, Şahinoğlu B, Uyur Yalçın E, Eldes Hacifazlioglu N, Yaramış A, Edem P, Gezici Tekin H, Yılmaz Ü, Ünalp A, Turay S, Biçer D, Gül Mert G, Dokurel Çetin İ, Kirik S, Öztürk G, Karal Y, Sanri A, Aksoy A, Polat M, Özgün N, Soydemir D, Sarikaya Uzan G, Ülker Üstebay D, Gök A, Yeşilmen MC, Yiş U, Karakulah G, Bursali A, Oktay Y, Hiz Kurul S. Shared Biological Pathways and Processes in Patients with Intellectual Disability: A Multicenter Study. *Neuropediatrics*. 2023 August; 54 (4):

225-238. doi:10.1055/a-2034-8528.

Güntekin B, Erdal F, Bölükbaş B, Hanoğlu L, Yener G, Duygun R. Alterations of resting-state Gamma frequency characteristics in aging and Alzheimer's disease. *Cognitive neurodynamics*. 2023 August; 17 (4): 829-844. doi:10.1007/s11571-022-09873-4.

Özsoy Ö, Cinleti T, Günay Ç, Sarıkaya Uzan G, Yeşilmen MC, Lochmüller H, Horvath R, Yiş U, Oktay Y, Hiz Kurul S. DPAGT1-CDG: Report of Two New Pediatric Patients and Brief Review of the Literature. *Molecular syndromology*. 2023 August; 14 (4): 322-330. doi:10.1159/000529494.

Argitekin E, Ersoz-Gulseven E, Cakan-Akdogan G, Akdogan Y. Dopamine-Conjugated Bovine Serum Albumin Nanoparticles Containing pH-Responsive Catechol-V(III) Coordination for In Vitro and In Vivo Drug Delivery. *Biomacromolecules*. 2023 August; 24 (8): 3603-3618. doi:10.1021/acs.biomac.3c00363.

Yetkin S, Alotaibi H. Selection and validation of novel stable reference genes for qPCR analysis in EMT and MET. *Experimental cell research*. 2023 July; 428 (1): 113619. doi:10.1016/j.yexcr.2023.113619.

Yetkin S, Alotaibi H. Selection and validation of novel stable reference genes for qPCR analysis in EMT and MET. *Experimental cell research*. 2023 July; 428 (1): 113619. doi:10.1016/j.yexcr.2023.113619.

Asfa S, Toy HI, Arshinchi Bonab R, Chrousos GP, Pavlopoulou A, Geronikolou SA. Soft Tissue

Ewing Sarcoma Cell Drug Resistance Revisited: A Systems Biology Approach. *International journal of environmental research and public health*. 2023 July; 20 (13): 6288. doi:10.3390/ijerph20136288.

Arif E. Cetin, Seda Nur Topkaya, Ziya Ata Yazici, Ozden Yalcin-Ozuyal. Plasmonic Functional Assay Platform Determines the Therapeutic Profile of Cancer Cells. *ACS Sensors*. 2023 July; 8 (7): 2543-2555. doi:10.1021/acssensors.3c00208.

Vagif Nevruzoglu, Murat Tomakin, Melih Manir, Selcuk Demir, Fatih Saban Beris, Arif E. Cetin. Enhancing Label-Free Biosensing With Cryogenic Temperature-Induced Plasmonic Structures. *Plasmonics*. 2023 July. doi:10.1007/s11468-023-01963-1.

Bayraktaroğlu Z, Aktürk T, Yener G, de Graaf TA, Hanoğlu L, Yıldırım E, Hünerli Gündüz D, Kıyı İ, Sack AT, Babiloni C, Güntekin B. Abnormal Cross Frequency Coupling of Brain Electroencephalographic Oscillations Related to Visual Oddball Task in Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment. *Clinical EEG and neuroscience*. 2023 July; 54 (4): 379-390. doi:10.1177/15500594221128713.

Aslı Kurden Pekmezci, Ece Cakiroglu, Sude Eris, Fatma Aybuke Mazi, Ozlem Silan Coskun, Ertugrul Dalgic, Ozden Oz, Serif Senturk. MALT1 Paracaspase is Overexpressed in Hepatocellular Carcinoma and Promotes Cancer Cell Survival and Growth. *Life Sciences*. 2023 June; 323: 121690. doi:10.1016/j.lfs.2023.121690.

D. Engur, I. Ercan, C. Kiser, K.U. Tufekci, S. Soy,

S.C. Micili, G. Ozhan, S. Guven, A. Kumral, S. Genc. Hydrogen peroxide signaling modulates neuronal differentiation via microglial polarization and Wnt/ β -catenin pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2023 June; 27 (11): 5083-5096. doi:10.26355/eurrev_202306_32625.

Ozden B, Boopathi R, Barlas AB, Lone IN, Bednar J, Petosa C, Kale S, Hamiche A, Angelov D, Dimitrov S, Karaca E. Molecular Mechanism of Nucleosome Recognition by the Pioneer Transcription Factor Sox. *Journal of chemical information and modeling*. 2023 June; 63 (12): 3839-3853. doi:10.1021/acs.jcim.2c01520.

Fatma Kurul, Huseyin Istanbulu, Huseyin Oguzhan Kaya, Arif E. Cetin, Seda Nur Topkaya. Electrochemical Properties of Fused Pyrimidine-Triazole Heterocyclic Molecules as Novel Drug Candidates", doi: (2023). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023 May. doi:10.4274/tjps.galenos.2023.46095.

Sarıyar E, Karpat O, Sezan S, Baylan SM, Kıpçak A, Guven K, Erdal E, Fırtına Karagonlar Z. EGFR and Lyn inhibition augments regorafenib induced cell death in sorafenib resistant 3D tumor spheroid model. *Cellular signalling*. 2023 May; 105: 110608. doi:10.1016/j.cellsig.2023.110608.

Ozturk BT, Ozel F, Yaras T, Ekinci B, Oktay Y, Aysevener EO, Alkın T, Direk N. The Relationship Between Cardiovascular Disease Risk and Major Depression. *Noro psikiyatri arsivi*. 2023 May; 60 (2): 124-128. doi:10.29399/npa.28191.

Gul M, Ayan E, Destan E, Johnson JA, Shafiei

A, Kepceoğlu A, Yılmaz M, Ertem FB, Yapıcı İ, Tosun B, Baldir N, Tokay N, Nergiz Z, Karakadioğlu G, Paydos SS, Kulakman C, Ferah CK, Güven Ö, Atalay N, Akcan EK, Cetinok H, Arslan NE, Şabanoğlu K, Aşci B, Tavli S, Gümüşboğa H, Altuntaş S, Otsuka M, Fujita M, Teki N Ş, Çi Ftçi H, Durdağı S, Karaca E, Kaplan Türköz B, Kabasakal BV, Kati A, DeMi Rci H. Rapid and efficient ambient temperature X-ray crystal structure determination at Turkish Light Source. *Scientific reports*. 2023 May; 13 (1): 8123. doi:10.1038/s41598-023-33989-0.

Bolat S, Ertürk Zararsız G, Doğan K, Kochan N, Yerlitaş SI, Cephe A, Zararsız G, Cicero AFG. Concordance of LDL-C Estimating Equations with Direct Enzymatic Measurement in Diabetic and Prediabetic Subjects. *Journal of clinical medicine*. 2023 May; 12 (10): 3570. doi:10.3390/jcm12103570.

Baykal-Köse S, Voldoire M, Desterke C, Sorel N, Cayssials E, Johnson-Ansah H, Guerci-Bresler A, Bennaceur-Griscelli A, Chomel JC, Turhan AG. ENOX2 NADH Oxidase: A BCR-ABL1-Dependent Cell Surface and Secreted Redox Protein in Chronic Myeloid Leukemia. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology*. 2023 May; 40 (2): 101-117. doi:10.4274/tjh.galenos.2023.2022-0339.

Diril MK, Erguven M. Genetic dissection of the Mastl-Arpp19/ENSAPP2A-B55β pathway in mammalian cells. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2023 April; 48 (2): 1-13. doi:10.1515/tjb-2022-0191.

Altun Z, Yuan H, Baran B, Aktaş S, Esmeray Sön-

mez E, Küçük C, Olgun N. Whole-exome sequencing reveals genetic variants in low-risk and high-risk neuroblastoma. *Gene*. 2023 April; 860: 147233. doi:10.1016/j.gene.2023.147233.

Ahmet Şeyhanlı, Tefik Hatipoğlu, Burcu Akman, Xiaozhou Hu, Güner Hayri Özsan, Can Küçük. Genetic and Epigenetic Analyses Reveal Transcriptional Silencing of SOX7 due to Deletion in a Multiple Myeloma Case with Double Relapse. *International Journal of Hematology and Oncology*. 2023 April; 33 (1306-133X): 054-056. doi:10.4999/uhod.236587.

Merve Arslan; Tugce Ulucay; Seyit Kale; Sibel Kalyoncu. Engineering of conserved residues near heavy chain complementary determining region 3 (HCDR3) improves both affinity and stability. *BBA - Proteins and Proteomics*. 2023 April; 1871 (4): 140915. doi:10.1016/j.bbapap.2023.140915.

Meryem Beyza Avcı, S. Deniz Yasar, Arif E. Cetin. "An Optofluidic Platform for Cell-Counting Applications", , doi: 10.1039/D3AY00344B (2023). *Analytical Methods*. 2023 April; 15 (18): 2244-2252 . doi:10.1039/D3AY00344B.

Karabicici M, Akbari S, Ertem O, Gumustekin M, Erdal E. Human liver organoid models for assessment of drug toxicity at the preclinical stage. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2023 April. doi:10.2174/1871530323666230411100121.

Onursal C, Reel B, Bintepe C, Guzeloglu M, Ersoy N, Bagriyanik A. Pioglitazone inhibits oxidative stress, MMP-mediated inflammation and

vascular dysfunction in high glucose-induced human saphenous vein grafts. *Journal of diabetes and its complications*. 2023 April; 37 (4): 108421. doi:10.1016/j.jdiacomp.2023.108421.

Lecca M, Pehlivan D, Suñer DH, Weiss K, Coste T, Zweier M, Oktay Y, Danial-Farran N, Rosti V, Bonasoni MP, Malara A, Contrò G, Zuntini R, Pollazzon M, Pascarella R, Neri A, Fusco C, Marafi D, Mitani T, Posey JE, Bayramoglu SE, Gezdirici A, Hernandez-Rodriguez J, Cladera EA, Miravet E, Roldan-Busto J, Ruiz MA, Bauzá CV, Ben-Sira L, Sigaudy S, Begemann A, Unger S, Güngör S, Hiz S, Sonmezler E, Zehavi Y, Jerdev M, Balduini A, Zuffardi O, Horvath R, Lochmüller H, Rauch A, Garavelli L, Tournier-Lasserre E, Spiegel R, Lupski JR, Errichiello E. Bi-allelic variants in the ESAM tight-junction gene cause a neurodevelopmental disorder associated with fetal intracranial hemorrhage. *American journal of human genetics*. 2023 April; 110 (4): 681-690. doi:10.1016/j.ajhg.2023.03.005.

Ergüç A, Karakuş F, Arzuk E, Mutlu N, Orhan H. Role of Oxidative Stress and Reactive Metabolites in Cytotoxicity & Mitotoxicity of Clozapine, Diclofenac and Nifedipine in CHO-K1 Cells In Vitro. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2023 April; 23 (14): 1725-1739. doi:10.2174/1871530323666230419084613.

Alotaibi H. The transcription factor ELF5 is essential for early preimplantation development. *Molecular biology reports*. 2023 March; 50: 2119-2125. doi:10.1007/s11033-022-08217-z.

Angelov D, Boopathi R, Lone IN, Menoni H, Dimitrov S, Cadet J. Capturing Protein-Nucleic Acid Interactions by High-Intensity Laser-Induced Covalent Cross-Linking(†). *Photochemistry and photobiology*. 2023 March; 99 (2): 296-312. doi:10.1111/php.13699.

Özden-Yılmaz G, Savas B, Bursalı A, Eray A, Arıbaş A, Senturk S, Karaca E, Karakülah G, Erkek-Ozhan S. Differential Occupancy and Regulatory Interactions of KDM6A in Bladder Cell Lines. *Cells*. 2023 March; 12 (6): 836. doi:10.3390/cells12060836.

Gorkem Liman, Emre Ergene, Emrecan Yildiz, Kubra Ozkan Hukum, Pinar Yilgor Huri, Arif E. Cetin, Hakan Usta, Gokhan Demirel. Dynamic Tuning of Plasmonic Hot-Spot Generation through Cilia-Inspired Magnetic Actuators. *Advanced Intelligent Systems*. 2023 March; 5 (6): 2200420. doi:10.1002/aisy.202200420.

Özbek M, Toy HI, Oktay Y, Karakülah G, Suner A, Pavlopoulou A. An in silico approach to the identification of diagnostic and prognostic markers in low-grade gliomas. *PeerJ*. 2023 March; 11: e15096. doi:10.7717/peerj.15096.

Takan I, Karakülah G, Louka A, Pavlopoulou A. "In the light of evolution:" keratins as exceptional tumor biomarkers. *PeerJ*. 2023 March; 11: e15099. doi:10.7717/peerj.15099.

Kalyoncu S, Yilmaz S, Kuyucu AZ, Sayili D, Mert O, Soy Turk H, Gullu S, Akinturk H, Citak E, Arslan M, Taskinarda MG, Tarman IO, Altun GY, Ozer C, Orkut R, Demirtas A, Tilmensagir I, Keles U, Ulker C, Aralan G, Mercan Y, Ozkan M, Caglar HO, Arik G, Ucar MC, Yildirim M, Yildirim TC, Karadag D, Bal E, Erdogan A, Senturk S, Uzar S, Enul H, Adiyay C, Sarac F, Ekiz AT, Abaci I, Aksoy

O, Polat HU, Tekin S, Dimitrov S, Ozkul A, Wingender G, Gursel I, Ozturk M, Inan M. Process development for an effective COVID-19 vaccine candidate harboring recombinant SARS-CoV-2 delta plus receptor binding domain produced by *Pichia pastoris*. *Scientific reports*. 2023 March; 13 (1): 5224. doi:10.1038/s41598-023-32021-9.

Koşaca M, Yılmazbilek İ, Karaca E. PROT-ON: A structure-based detection of designer PRO-Tein interface MutatiONs. *Frontiers in molecular biosciences*. 2023 March; 10: 1063971. doi:10.3389/fmolb.2023.1063971.

Ercan I, Cilaker Micili S, Soy S, Engur D, Tufekci KU, Kumral A, Genc S. Bilirubin induces microglial NLRP3 inflammasome activation in vitro and in vivo. *Molecular and cellular neurosciences*. 2023 March; 125: 103850. doi:10.1016/j.mcn.2023.103850.

Yazar V, Yılmaz IC, Bulbul A, Klinman DM, Gursel I. Gene network landscape of mouse splenocytes reveals integrin complex as the A151 ODN-responsive hub molecule in the immune transcriptome. *Molecular therapy. Nucleic acids*. 2023 March; 31: 553-565. doi:10.1016/j.omtn.2023.02.004.

Çekok FK, Kahraman T, Genç A, Duran G, Çolakoğlu BD, Yerlikaya D, Yener G. Association between executive and physical functions in people with Parkinson's disease. *Somatosensory & motor research*. 2023 March; 1-7. doi:10.1080/08990220.2023.2186393.

Guneri-Sozeri PY, Özden-Yılmaz G, Kisim A, Cakiroglu E, Eray A, Uzuner H, Karakulah G, Pesen-Okvur D, Senturk S, Erkek-Ozhan S. FL11 and

FRA1 transcription factors drive the transcriptional regulatory networks characterizing muscle invasive bladder cancer. *Communications biology*. 2023 February; 6 (1): 199. doi:10.1038/s42003-023-04561-3.

Yakubogullari N, Cagir A, Bedir E, Sag D. Astragalus Saponins, Astragaloside VII and Newly Synthesized Derivatives, Induce Dendritic Cell Maturation and T Cell Activation. *Vaccines*. 2023 February; 11 (3): 495. doi:10.3390/vaccines11030495.

Eskiocak YC, Ayyildiz ZO, Gunalp S, Korkmaz A, Helvacı DG, Dogan Y, Sag D, Wingender G. The Ca²⁺ concentration impacts the cytokine production of mouse and human lymphoid cells and the polarization of human macrophages in vitro. *PloS one*. 2023 February; 18 (2): e0282037. doi:10.1371/journal.pone.0282037.

Atalay N, Akcan EK, Gul M, Ayan E, Destan E, Ertem FB, Tokay N, Cakilkaya B, Nergiz Z, ..., Karaca E, Turkoz BK, Kabasakal BV, Kati A, Demirci H. Cryogenic X-ray crystallographic studies of biomacromolecules at Turkish Light Source "Turkish DeLight". *Turkish Journal of Biology*. 2023 February; 47: 1-13. doi:10.55730/1300-0152.2637.

* Ciftci E, Bozbeyoglu N, Gursel I, Korkusuz F, Bakan Misirlioglu F, Korkusuz P. Comparative analysis of magnetically activated cell sorting and ultracentrifugation methods for exosome isolation. *PloS one*. 2023 February; 18 (2): e0282238. doi:10.1371/journal.pone.0282238.

Saglam-Metiner P, Devamoglu U, Filiz Y, Akbari S, Beceren G, Goker B, Yaldiz B, Yanasik S, Biray

Avci C, Erdal E, Yesil-Celiktas O. Spatio-temporal dynamics enhance cellular diversity, neuronal function and further maturation of human cerebral organoids. *Communications biology*. 2023 February; 6 (1): 173. doi:10.1038/s42003-023-04547-1.

Louro JA, Boopathi R, Beinsteiner B, Mohideen Patel AK, Cheng TC, Angelov D, Hamiche A, Bendar J, Kale S, Klaholz BP, Dimitrov S. Nucleosome dyad determines the H1 C-terminus collapse on distinct DNA arms. *Structure (London, England : 1993)*. 2023 February; 31 (2): 201-212. e5. doi:10.1016/j.str.2022.12.005.

Bajinka O, Tan Y, Darboe A, Igbaede-Edwards IG, Abdelhalim KA. The gut microbiota pathway mechanisms of diabetes. *AMB Express*. 2023 February; 13 (1): 16. doi:10.1186/s13568-023-01520-3.

Cizmeci S, Ongun S, Sarac A, Sel E, Tozburun S, Durmus N. Low frequency neuromuscular electrical stimulation applied to the bulbospongiosus muscle prolongs the ejaculation latency in a rat model. *International journal of impotence research*. 2023 February. doi:10.1038/s41443-023-00678-5.

Tetik M, Direk N, Uzgan BÖ, Aykaç C, Ekinci B, Yaraş T, Kuruoğlu A, Özel F, Ermiş Ç, Alkin T, Oktay Y. Associations Between Blood Levels of NLRP3 Inflammasome Components and Obsessive Compulsive Disorder. *Noro psikiyatri arşivi*. 2023 February; 60 (1): 28-36. doi:10.29399/npa.28127.

M. Kokturk, S. Yıldırım, M. H. Calimli, M. S. Nas, F. Ibaokurgil, G. Ozhan, M. Atamanalp & G.

Alak. Perspective on green synthesis of RP-Pd/AC NPs: characterization, embryonic and neuronal toxicity assessment. *International Journal of Environmental Science and Technology*. 2023 January. doi:10.1007/s13762-022-04005-1.

Melis Asal, Gamze Koçak, Vedat Sarı, Tuba Reçber, Emirhan Nemitlu, Canan Aslı Utine, Sinan Güven. Development of lacrimal gland organoids from iPSC derived multizonal ocular cells. *Frontiers In Cell and Developmental Biology*. 2023 January; 10. doi:10.3389/fcell.2022.1058846.

Gizem Yilmaz, Zehra Tavsan, Elcin Cagatay, Gizem Kursunluoglu, Hulya Ayar Kayali. Exosomes released from cisplatin-resistant ovarian cancer cells modulate the reprogramming of cells in tumor microenvironments toward the cancerous cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023 January; 157: 113973. doi:10.1016/j.biopha.2022.113973.

Azbazdar Y, Poyraz YK, Ozalp O, Nazli D, Ipekgil D, Cucun G, Ozhan G. High-fat diet feeding triggers a regenerative response in the adult zebrafish brain. *Molecular neurobiology*. 2023 January; 60 (2): 1-21. doi:10.1007/s12035-023-03210-4.

Atalay EB, Senturk S, Kayali HA. Wild-type IDH1 Knockout Leads to G0/G1 Arrest, Impairs Cancer Cell Proliferation, Altering Glycolysis, and the TCA Cycle in Colon Cancer. *Biochemical genetics*. 2023 January. doi:10.1007/s10528-022-10325-1.

Mazi FA, Cakiroglu E, Uysal M, Kalyoncu M,

Demirci D, Sozeri PYG, Yilmaz GO, Ozhan SE, Senturk S. The paracaspase MALT1 is a downstream target of Smad3 and potentiates the crosstalk between TGF- β and NF- κ B signaling pathways in cancer cells. Cellular signalling. 2023 January; 105: 110611. doi:10.1016/j.cell-sig.2023.110611.

Hünerli-Gündüz D, Özbek İşbitiren Y, Uzunlar H, Çavuşoğlu B, Çolakoğlu BD, Ada E, Güntekin B, Yener GG. Reduced power and phase-locking values were accompanied by thalamus, putamen, and hippocampus atrophy in Parkinson's disease with mild cognitive impairment: an event-related oscillation study. Neurobiology of aging. 2023 January; 121: 88-106. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2022.10.001.

Keske N, Özay B, Tükel EY, Menteş M, Yandım C. In silico drug screen reveals potential competitive MTHFR inhibitors for clinical repurposing. Journal of biomolecular structure & dynamics. 2023 January; 41 (21): 11818-11831. doi:10.1080/07391102.2022.2163697.

Ertürk Zararsız G, Bolat S, Cephe A, Kochan N, Yerlitaş SI, Doğan HO, Zararsız G. Validation of low-density lipoprotein cholesterol equations in pediatric population. PeerJ. 2023 January; 11: e14544. doi:10.7717/peerj.14544.

Etki değeri **10** üzeri
2 makale



45 WOS Q1
Grubu Dergi

Etkinlik Faaliyetleri

Protokol, Eğitim ve İletişim birimi tarafından 2023 yılı içerisinde İBG'de gerçekleşen önemli bilimsel gelişmeler ve etkinlikler ile ilgili toplam 20 adet haber yayınlamıştır.

Çeşitli medya kanallarında yayınlanan 3 yazılı ve görsel İBG haberi ana akım medya kanallarında haber bültenlerinde yayınlanmıştır.

2023 yılının en büyük etkinliği İBG Bilim Günü olmuştur. Bu yıl hibrit olarak düzenlenen etkinliği toplam 1301 kişi izlemiştir. Etkinliğin sonunda alanında çığır açıcı çalışmalar yapmış genç araştırmacıları desteklemek üzere İBG Bilim Madalyası verilmiştir. Bu yılki madalyanın sahibi Koç Üniversitesi'nden Prof. Dr. Tuğba BAĞCI ÖNDER olmuştur.

İBG'yi gelecek nesil araştırmacılara tanıtmak amacıyla 2023 yılında üniversite ve lise öğrenci grupları İBG gezi günü yapılması öngörülmüştür. Bu bağlamda 2 ortaokul, 1 lise ve 6 üniversite öğrenci grubu için İBG ziyaret günü, araştırmacıların katılımı ile, planlanmıştır.

20
Haber

3

Ana Akım Medya Haberi

2 1 6
Ortaokul Lise Üniversite
İBG Ziyaret Günü



Ulusal-Uluslararası Toplantılara Katılım ve Uluslararası Etkileşim

İBG'nin araştırma ve yenilikçilik kapasitesinin artmasına katkı sağlayarak, bir mükemmeliyet merkezi haline gelmesine destek olacak ulusal ve uluslararası işbirlikleri kurmak ve sürdürmek için farklı düzeylerde çalışmalar yapılmaktadır. İBG'nin ulusal ve uluslararası işbirliği çalışmaları iki ana grupta incelenebilir:

Birinci grupta; İBG'nin tanıtımına, ulusal ve uluslararası entegrasyonuna yönelik, İBG yönetim birimi ve grup liderlerinin farklı kurum ve kuruluşlarda gerçekleştirdikleri sunumlar ve paydaşlar ile birebir bilgi sağladığı toplantılar yer almaktadır. İBG 2023 yılında da European Molecular Biology Organization (EMBO) ve European Molecular Biology Laboratories (EMBL) temsilcileri ile aktif iletişimi sürdürmüştür. 2023

yılında ulusal düzeyde 86, uluslararası düzeyde 64 kongre, konferans, seminer, sempozyum ya da çalıştayda konuşmacı olarak İBG'yi temsilen toplam 150 etkinliğe katılım gösterilmiştir.

İBG'nin uluslararası araştırma konsorsiyumları/ organizasyonları ile işbirlikleri arasında ECHAlliance (Ireland, UK), EJP RD - European Joint Programme on Rare Diseases (France) European Molecular Biology Laboratories (EMBL, Heidelberg, Germany), European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI, Hinxton, UK), European Clinical Research Infrastructure Network, the European Network on Brain Malformations (Neuro-MIG), ve European Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructures (BBMRI-ERIC) sayılabilir. Önceki yıllarda olduğu gibi Ulusal



Medicine Research Center" başlıklı Teaming projesi kapsamında yapılan etkinliklere aktif katılım sağlanmıştır. Bu altyapılarda Türkiye'nin temsilinin devamını ve geliştirilmesini sağlamak için süreç TÜBİTAK-ARGES'in katkıları ile devam etmektedir.

İkinci grupta ise proje temelli işbirlikleri yer almaktadır. Bu işbirlikleri sonucunda İBG'de aktif olarak sürmekte olan ulusal ve uluslararası fonlardan desteklenen çok sayıda proje bulunmaktadır. İBG araştırmacıları ulusal düzeyde proje temelli olarak Türkiye'nin birçok bölgesinden üniversite/araştırma kurumları (Dokuz Eylül Üniversitesi, Ege Üniversitesi, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hacettepe Üniversitesi, Adnan Menderes Üniversitesi, Harran Üniversitesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Aydın Üniversitesi, İzmir Ekonomi Üniversitesi, Acıbadem Üniversitesi, Ankara Üniversitesi, Koç Üniversitesi, Bilkent Üniversitesi, Gebze Teknik Üniversitesi, İstanbul Medipol Üniversitesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, İnönü Üniversitesi, Boğaziçi Üniversitesi, Sabancı Üniversitesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Konya Selçuk Üniversitesi, İstanbul Teknik Üniversitesi, TÜBİTAK MAM, SUNUM, KUTTAM), hastaneler (Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Memorial Diyarbakır Hastanesi, İstanbul Memorial Hastanesi Bahçelievler Organ Nakli Merkezi, DEÜ Hastanesi, EÜ Hastanesi, Acıbadem Hastanesi, Ankara Şehir Hastanesi) ve özel sektör kuruluşları (DEVA Holding, VSY Biyoteknoloji, Multigen Sağlık Hizmetleri, Atabay Kimya, Nobel İlaç, Abdi İbrahim, Gensenta, Novagenix, Vestel Beyaz Eşya, VOLT Motor, Petroyağ ve Kimyasalları) ile gerçekleştirdikleri

Koordinatör olarak Biyobanka ve Biyomoleküler Kaynaklar Araştırma Altyapısı (BBMRI-ERIC) Yönetim Kurulu ve Üyeler Kurulu ile etkileşimini sürdürmüştür. Konsorsiyum ile işbirliği online toplantılar ile devam etmiş, bu kapsamda Türkiye biyobanka temsilcilerinin çevrimiçi düzenlenen Biyobanka ISO standardizasyon kurslarına katılımı sağlanmış, ayrıca "Center of Excellence in Biobanking and Biomedical Research Molecular



işbirlikleri kapsamında projeler sürdürmektedir.

Bunun yanı sıra özellikle kök hücre temelli tedavilerin geliştirilmesi, kişiye özgü tedaviler, yeni tanı kitleri ve biyomedikal ürünler geliştirilmesi kapsamında İBG araştırmacıları yeni işbirlikleri kurmak için; İtalya'da Centre for Regenerative Medicine "Stefano Ferrari", University of Modena and Reggio

Emilia; Hollanda'da Hubrecht Institute for Developmental Biology and Stem Cell Research, University, Medical Center Utrecht (UMCU), Brain Center Rudolf Magnus; Fransa'da Institute of Advanced Biosciences, Lyon Cancer Center, INSERM Centre de Recherche des Cordeliers, Strasbourg Üniversitesi, ve Protip Medikal firması; İsviçre'de ETH Zürih Kimya ve Biyomühendislik Enstitüsü, ABD'de Georgetown Üniversitesi, Lombardi Cancer Center, NIH, NCI, MIT ve Harvard Üniversitesi, ABD NIH-CEIRS (Centers for Excellence in Influenza Research and Surveillance), St Jude Children's Research Hospital ve Almanya'da Konstanz Üniversitesi gibi merkezler ile ortak projeler kapsamında işbirliği toplantılarını sürdürmektedir. Ayrıca Uluslararası Genetik Mühendisliği ve Biyoteknoloji Merkezi (ICGEB) altında yer alan vektör kaynaklı patojenler üzerine çalışan gruplarla ortak proje geliştirme görüşmeleri sürmektedir.

Ek olarak farklı projeler kapsamında farklı ülkelerde yer alan üniversiteler, araştırma merkezleri ve firmalar ile ortak projeler yürütülmektedir. Mevcut proje ortaklıklarında yer alan kurumlar arasında Birleşik Krallık'da Animal and Plant Health Agency, University of Edinburgh, İspanya'da Universidad Complutense De Madrid, Asociacion Centro De Investigacion Cooperativa En Biociencias, Universidad De Malaga, Anaxomics Biotech Sl, Fundacio Clinic Per A La Recerca Biomedica, Fundacion Instituto De Investigacion Marques De Valdecilla, Agencia Estatal Consejo Superior De Investigaciones Cientificas, Polonya'da University of Warsaw; Portekiz'de Faculdade De Farmácia Da Universidade De Lisboa Ve Universidade Nova De Lisboa, İngiltere'de

University College London, Cambridge University, Newcastle University upon Tyne, University of Oxford, The MRC Weatherall Institute of Molecular Medicine, The European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), University of Warwick, Kings Collage London; İrlanda'da National University Of Ireland Galway; İtalya'da Istituto Zooprofilattico Sperimentale Delle Venezie, Università Degli Studi di Roma La Sapienza, Fundacion Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Axxam Spa, Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Politecnico di Milano; Almanya'da Friedrich-Loeffler-Institut, Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München ve Tamirna GmbH; Hollanda'da Utrecht Institute For Pharmaceutical Sciences, Fransa'da France's National Research Institute for Agriculture, Food and Environment (INRAE), Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology (IGBMC), BIOPREDIC INTERNATIONAL SARL, French Institute of Health and Medical Research (INSERM), Institute of Advanced Biosciences, Lyon Cancer Center, Apofas Biotech ve Institut National De La Sante et De La Recherche Medicale, IGBMC (Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology), COVALAB SAS; İsveç'te ANYOLABS AB, Macaristan'da Budapesti Muszaki Es Gazdasagtudományi Egyetem, İsviçre'de University of Bern, Yunanistan'da Enios Applications İdiotiki Kefalaiochiki Etaireia, Crete Institute of Molecular Biology and Biotechnology, Foundation of Research and Technology İsrail'de Hadassah Medical Organization ve Hebrew University of Jerusalem; İsveç'te Karolinska Institutet, Kanada'da Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) ve University of Ottawa; ABD'de Northwestern

University - Feinberg School of Medicine, Ozbio LLC, Stanford Üniversitesi, Lombardi Cancer Center, NIH/NIAD Centers for Excellence in Influenza Research and Surveillance, East Carolina University, Georgetown University, Harvard University, Indiana University, Johns Hopkins University, La Jolla Institute for Immunology, Southern Illinois University, St Jude Children's Research Hospital, University of Virginia, University of Wisconsin-Madison; Hollanda'da Utrecht Üniversitesi ve Estonya'da Estonian University of Life Sciences sayılabilir.

Projeler anlamında işbirlikleri için 2023 yılındaki en önemli gelişme Avrupa'da genom çalışmaları anlamında en büyük konsorsiyum sayılabilecek "Beyond 1 Million Genomes" projesinin ana ortaklarıyla işbirliğinde Dijital Avrupa Programı altında sunulacak olan "Genome of Europe" projesinde ortak olarak yer alınması olmuştur. Proje kapsamında Avrupa'da genome alanında çalışan araştırma merkezleri, üniversiteler, sanayi kuruluşları ve sivil toplum kuruluşlarından oluşan 51 farklı kurumun yer aldığı konsorsiyumla işbirliği geliştirilmiştir. Yine genom alanında Türkiye'de öncü çalışmalara imza atılmasına katkı sunmak adına hazırladığımız bir diğer çalışma olan "IBG Genome Innovation Hub" projesi ile de ülkemizde genom temelli bir veri ağı kurulması amacıyla 16 ortak 5 paydaş kurum olmak üzere 21 kurum ile işbirliği geliştirilmiştir. Bununla birlikte, İBG, nadir hastalıklar alanındaki çalışmaları desteklemek ve Avrupa çapında networkünü genişletmek adına 2023 yılında Nadir Hastalıklarda Avrupa Ortaklığı kapsamında 171 partnerden oluşan ve toplam proje bütçesi 67 Milyon Euro olan ERDERA konsorsiyumunda yer almak üzere başvurmuştur.

Bu işbirliklerinin geliştirilmesi için İBG tüm grup liderlerine ulusal düzeyde araştırma temelli seminerler, proje ortaklık toplantıları düzenlenmesine ve bu toplantılara katılımın sağlanmasına yönelik işbirliği seyahatleri için destek fonu sağlamakta, güncel araştırma çalışmalarını dinleyebilmeleri ve araştırmacılar ile birebir yüz yüze görüşmeler yapmalarına destek olmak için davetli konferans, seminer ve çalıştaylar düzenlenmesine destek vermektedir. Ayrıca İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi aracılığı ile güncel proje çağrılarının takibine, ortak arayan ekiplerin bir araya gelmesini kolaylaştırıcı faaliyetler sürdürmektedir.

İBG'nin bölgesel ve ulusal bir merkez olma yönündeki bir diğer girişimi İzmir'deki ve Ege Bölgesi'ndeki üniversiteler ile ortak projeler ve ürünler geliştirmek üzere yapmakta olduğu çalışmalardır. Bu çerçevede bölge üniversiteleri ile farklı başlıklarda görüşmeler gerçekleştirilmiş ve gerçekleştirilmeye devam etmektedir. TÜBİTAK 1004 çerçevesinde yürütülen KORTUP projesi ortakları arasında Ege Üniversitesi ve Dokuz Eylül Üniversitesi yer almaktadır. Ayrıca Ege Üniversitesi tarafından yapılan TÜBİTAK 1004 başvurusunda da ortak kurumlar arasında yer alınmış, yine Ege Üniversitesi tarafından başvurusu yapılan Horizon Europe MSCA and Citizens 2023 çağrısına proje ortağı olarak dahil olmuştur. Bunun yanı sıra TÜBİTAK BİGG uygulayıcı kuruluşu çağrısına DEPART ile ortak girilmiş ve proje desteklenmeye hak kazanmıştır. Ayrıca İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü tarafından yürütülmekte olan MSCA Cofund destekli projede İBG proje ortağı olarak yer almaktadır. İBG'nin bölge üniversiteleri ile işbirlikleri sadece bunlarla da sınırlı kalmamaktadır. Yeni işbirliklerinin gerçekleştirilmesi yönünde bölge

üniversiteleriyle yoğun bir çalışma devam etmekte olup, üniversite yönetimlerinin de destekleriyle, ilgili üniversitelerdeki çalışma gruplarıyla toplantılar gerçekleştirilmeye başlanmıştır. Bu toplantılar aracılığıyla hedeflenen, yeni proje ve iş fikirlerinin ortaya konarak gerek bölge gerekse de ülke ekosistemine katkı sunulmasıdır.

İBG'nin uluslararası araştırma merkezleri ağında layık olduğu yerini alabilmesi, özellikle AB ülkeleri, MENA ülkeleri ve Orta Asya ülkeleri arasında bir buluşturucu rol oynayabilmesi için, daha özel uygulamalar geliştirilmesi kapsamında Özbekistan İnovasyon Bakanlığı, Hollanda İnovasyon Ağı ve Macaristan Büyükelçilikleri ile görüşmeler gerçekleştirilmiştir. Bu görüşmeler neticesinde Özbekistan INNO Teknopak ve Hollanda İnovasyon Ağlarından heyetler merkezimize ziyaretler gerçekleştirmiş ve olası işbirlikleri üzerinde durulmuştur. Macaristan ile görüşmeler ise hali hazırda hazırlıkları devam eden 2 proje ile somutlaştırılmıştır. Bu işbirlikleri farklı yatırım grupları (BAE ülke temsilcileri, DAAL, Helo, Starters Hub, Startup Wise Guys, EGIAD Melekler, DCP, OBSS Ventures, Yapı Kredi, TEB, Halkbank vb.), yeni kurulması hedeflenen VC'ler, CoE Development Bank, European Bank for Reconstruction and Development (EBRD) ve GİZ- (Alman Uluslararası İşbirliği Kurumu) yetkilileriyle görüşülerek, Merkezimizde yapılan çalışmalarla ilgili bilgilendirilmeleri devam etmiştir.

Performans Sonuçları Tablosu

	2022			2023		
	Planlanan	Gerçekleşen	Gerçekleşme Yüzdesi	Planlanan	Gerçekleşen	Gerçekleşme Yüzdesi
Yeni Proje Sayısı	21	32	%152	23	27	%117
Yeni Projelerin Toplam Bütçesi (Bin TL)	26.500	31.067	%117	30.000	107.550	%359
Aktif Proje Sayısı	60	88	%147	62	89	%144
Aktif Projelerin Yıllık Geliri (Bin TL)	23.362	37.146	%159	26.419	109.656	%415
Aktif Projelerin Toplam Bütçesi (Bin TL)	70.000	178.099	%254	90.000	309.081	%343
Kamu Destekli Aktif Proje Sayısı	50	76	%152	51	77	%151
Kamu Destekli Aktif Proje Geliri (Bin TL)	14.821	32.788	%221	15.315	63.818	%417
Yurt İçi Özel Sektör Aktif Proje Sayısı	5	7	%140	7	13	%186
Yurt İçi Özel Sektör Aktif Proje Geliri (Bin TL)	4.000	1.533	%38	5.200	3.085	%59
Uluslararası Boyutlu Aktif Proje Sayısı	12	20	%167	15	24	%160
Uluslararası Boyutlu Aktif Proje Geliri (Bin TL)	4.541	2.825	%62	5.904	42.753	%724
Doktoralı Araştırmacı Başına Aktif Proje Sayısı	1,11	1,83	%165	1,11	1,78	%160
Doktoralı Araştırmacı Başına Aktif Proje Geliri (Bin TL)	432,64	773,88	%179	471,77	2.193,12	%465
TZE Doktoralı Araştırmacı Başına Aktif Proje Sayısı	1,58	2,51	%159	1,55	3,87	%250
TZE Doktoralı Araştırmacı Başına Aktif Proje Geliri (Bin TL)	614,80	1.061,33	%173	660,47	4.767,66	%722

	2022			2023		
	Planlanan	Gerçekleşen	Gerçekleşme Yüzdesi	Planlanan	Gerçekleşen	Gerçekleşme Yüzdesi
Etki Değeri Yüksek Makale Sayısı (Q1)	66	40	%61	70	45	%64
Doktoralı Araştırmacı Başına Etki Değeri Yüksek Makale Sayısı	1,22	0,83	%68	1,25	0,90	%72
TZE Doktoralı Araştırmacı Başına Etki Değeri Yüksek Makale Sayısı	1,74	1,14	%66	1,75	1,96	%112
Toplam Makale Sayısı	110	73	%66	115	93	%81
Doktoralı Araştırmacı Başına Makale Sayısı	2,04	1,52	%75	2,05	1,86	%91
Tescil Edilen Uluslararası Yeni Patent Sayısı	1	0	%0	2	0	%0
Uluslararası Yeni Patent Başvuru Sayısı	2	5	%250	3	7	%233
Tescil Edilen Ulusal Yeni Patent Sayısı	2	2	%100	4	0	%0
Ulusal Yeni Patent Başvuru Sayısı	4	5	%125	4	6	%150
Lisanslanan Yeni FSMH Sayısı	1	0	%0	1	0	%0
FSMH Geliri (Bin TL)	1.853	€ 177	%190	2.470	489	%20
Yeni Hizmet Sayısı	3	5	%167	4	8	%200
Kullanım Oranı	0,50	0,50	%100	0,60	0,50	%83
Tekil Dış Kullanıcı Sayısı	40	87	%218	45	66	%147
Dış Kullanım Sayısı	300	340	%113	350	99	%28
Dış Kullanım Kaynaklı Hizmet Geliri (Bin TL)	6.740	1.751	%26	9.180	2.195	%24
Düzenlenen Uluslararası Katılımlı Bilimsel Etkinlik Sayısı	2	3	%150	2	1	%50

Diğer Hususlar

İBG araştırmacılarının 2023 yılı içerisinde almış olduğu ulusal/uluslararası ödüller listelenmiştir.

İBG Araştırmacılarının 2023 yılında aldığı ulusal & uluslararası dller

ARAşTIRMACILAR	ÖDÜLLER	VEREN KURULUş
Arif Engin ÇETİN	1. Dünyanın 10 Başarılı Genci Programı 2022 (TOYP International) Finalisti 2. Yılın Sağlık Profesyoneli dlleri, Yenilikçi Sağlık Profesyoneli Kategorisi Finalisti	Junior Chamber International (JSI) Doctorclub
Serap ERKEK	1. Teşvik dl	TÜBİTAK
Sibel KALYONCU	1. L'ORÉAL Türkiye Genç Bilim Kadınlarına Destek Bursu 1. Genç Bilim İnsanları dl Programı (BAGEP)	L'ORÉAL UNESCO Bilim Akademisi
Devrim GÖZÜAÇIK (İBG Yönetim Kurulu yesi)	1. Teşvik dl	TÜBİTAK



Kurumsal Kabiliyet ve Kapasitenin Değerlendirilmesi

Üstünlükler

Teknolojik Altyapı ve İnovasyon Yetkinliği: İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG), sağlık biyoteknolojisi alanında üstün bir teknolojik altyapıya sahiptir. Hem temel araştırma hem de ürün geliştirme süreçlerinde son teknolojileri kullanarak yenilikçi çözümler üretebilmektedir.

İşbirlikleri ve Ağ Oluşumu: İBG, geniş bir işbirliği ağına sahiptir. Hem ulusal hem de uluslararası düzeyde, kamu, özel sektör ve üniversitelerle işbirliği içinde çalışarak ortak projeleri yürütmekte, bilgi üretmekte ve paylaşmaktadır.

Personel ve Yetenek: İBG, uzmanlaşmış ve deneyimli bir personel kadrosuna sahiptir. Multidisipliner yaklaşımıyla farklı alanlardan gelen yetenekler, merkezin genel başarısına katkı sağlamaktadır.

Ürün Geliştirme Yetkinliği: İBG, özellikle aşı, biyolojik ilaç ve hücresel tedaviler gibi stratejik ürünlerin geliştirilmesinde öncü bir konumdadır. İleri teknolojiye sahip ürünlerin geliştirilmesindeki başarısı, merkezi sektörde lider konuma getirmektedir.

Hızlı Adaptasyon ve Tepki Yeteneği: COVID-19 pandemisi gibi beklenmedik durumlara hızlı bir şekilde adapte olabilme yeteneği, İBG'nin güçlü yanlarından biridir. Salgın döneminde hızlı ve etkili aşı ve ilaç geliştirme çalışmaları, merkezin esnekliğini ve hızlı adaptasyon yeteneğini göstermiştir.

DEÜ - iBG-izmir

İnsan Gücü ve Deneyim Eksikliği: Bazı kritik alanlarda uzman ve deneyimli personel eksikliği bulunmaktadır. Özellikle uluslararası rekabet gücü yüksek, sanayi deneyimi olan personel temini konusunda zorluklar yaşanmaktadır.

Finansman ve Yatırım Zorlukları: Ürün geliştirme süreçlerinin yüksek bütçe gerektirmesi ve finansman kaynaklarının sınırlı olması, bazı projelerin yavaş ilerlemesine neden olmaktadır.

Ticarileşme ve Pazarlama Stratejileri: Ürünlerin ticarileşme süreçlerinde ve pazarlama stratejilerinde belirgin bir eksiklik bulunmaktadır. Patent tescili oranlarının düşük olması ve ticari pazara sunma süreçlerinde zorluklar yaşanmaktadır.

Altyapı Tamamlanması ve Kapasite Artırımı: İBG'nin kurulumundan bu yana hedeflenen bazı altyapıların tamamlanamamış olması, merkezin kapasite artırımını sınırlamaktadır. Özellikle genomik ve BSL3 altyapılarındaki eksiklikler öne çıkmaktadır.

Değerlendirme

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG), sağlık biyoteknolojisi alanında önemli başarılar elde etmiş ve ülkemizin bu alandaki potansiyelini temsil etmektedir. Üstün teknolojik altyapısı, geniş işbirliği ağı ve yetenekli personeliyle İBG, gelecekteki inovatif teknolojik ürünlerin geliştirilmesinde lider bir rol oynamaya adaydır. Ancak, yukarıda belirtilen eksikliklerin tamamlanması gerekmektedir.

Ar-Ge ve bilimsel araştırmalardan vergi alınması, ülkemizdeki bilimsel çalışmaların ve yenilikçi projelerin maliyetini artırabilmektedir. Bu durum, Ar-Ge faaliyetlerinin ve bilimsel araştırmaların teşvik edilmesi gerektiğini ve vergi politikalarının bu alanda destekleyici olması gerektiğini vurgulamaktadır.

Finansman ve ticarileşme süreçlerindeki zorluklar İBG'nin daha ileriye gitmesini engelleyen faktörler olarak öne çıkmaktadır. Bu zorlukların üstesinden gelmek için stratejik planlama ve yatırım yapılması gerekmektedir.

İBG, ülkemizin birçok üniversitesi ve araştırma merkezinde yer alan araştırma gruplarıyla işbirliği yapmaktadır. Bu işbirlikleri, İBG'nin geniş bir perspektiften bilgi birikimine erişmesini ve çeşitli alanlarda derin deneyim kazanmasını sağlamıştır. Özellikle bu ortaklıklar, İBG'nin önemli uluslararası projelere hazırlanmasına ve ilgili araştırma alanlarında başarılı projelerin tamamlanmasına katkı sağlamıştır.

Sanayi ile üniversite arasındaki işbirliklerinin artması, katma değeri yüksek ürünlerin

geliştirilmesine olanak sağlamıştır. İBG'nin liderliğinde oluşturulan bu ekosistem, ülkemizin biyoteknolojik ürün ithalatını azaltarak ulusal bağımsızlığını güçlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu sayede, ülkemizin yurtdışına bağımlılığını azaltarak, biyoteknoloji sektöründe daha rekabetçi ve sürdürülebilir bir yapı oluşturulması hedeflenmektedir.

İBG'nin bu işbirlikleri ve liderliği, ulusal düzeyde bilimsel ve teknolojik gelişmelerin hızlanmasına, yenilikçi teknolojilerin ve ürünlerin geliştirilmesine önemli katkılar sunmaktadır. Böylelikle, biyoteknoloji alanında uluslararası düzeyde bilgi ve teknoloji üretebilecek ve rekabet edebilecek araştırma altyapısı sağlanmaktadır.





İZMİR BİYOTİP VE
GENOM MERKEZİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Kampüsü Mithatpaşa Cad. 58/5 35340 Balçova, İzmir/Türkiye
w: www.ibg.edu.tr t: 0(232) 299 41 00