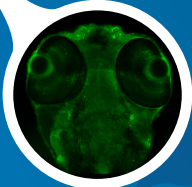
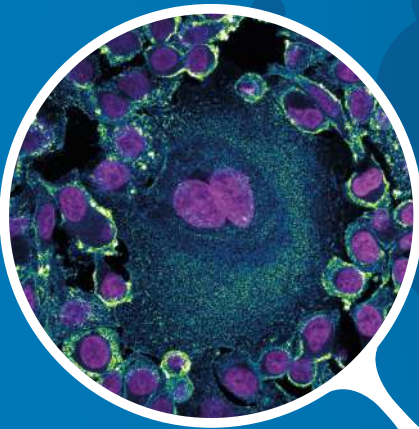




İZMİR BİYOTİP VE
GENOM MERKEZİ

FAALİYET RAPORU — 2019 —



Hayal Et

Araştır

İcat Et





İZMİR BİYOTIP VE
GENOM MERKEZİ

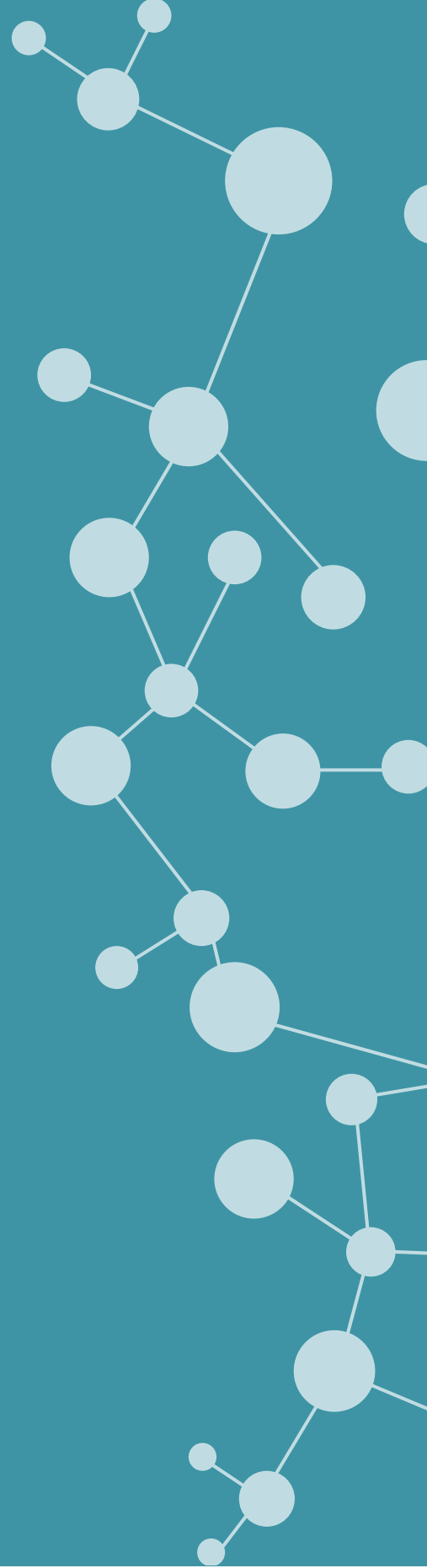
İÇİNDEKİLER

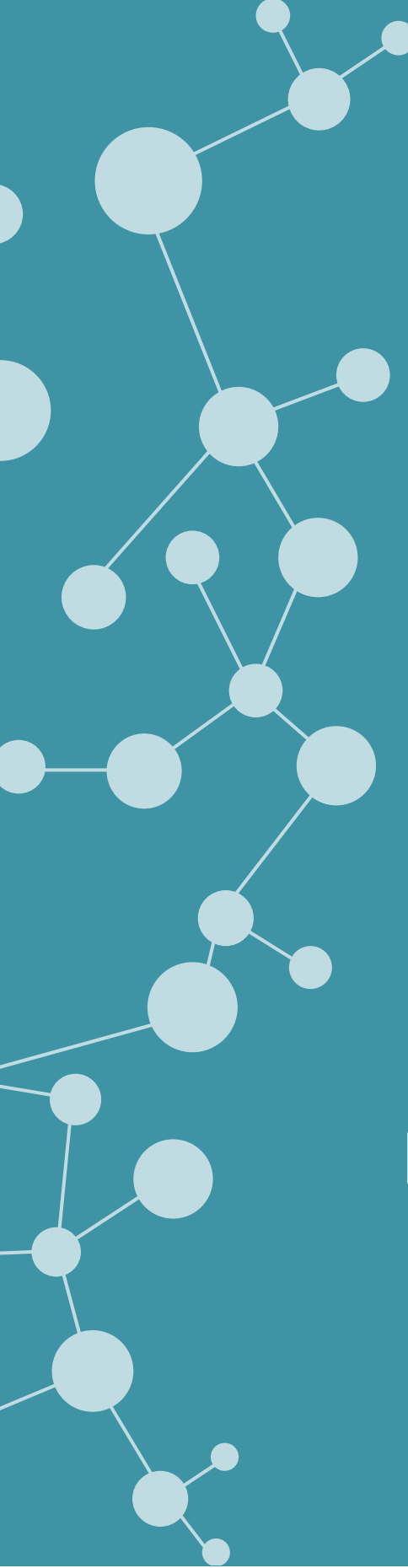
Genel Bilgiler

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

Amaçlar ve Hedefler

- 54 Araştırma Altyapısının Amaç ve Hedefleri
- 55 Temel Politikalar ve Öncelikler
- 57 Diğer Hususlar





Faaliyetlere İlişkin Bilgi ve Değerlendirmeler

Mali Bilgiler 60

Bütçe Uygulama Sonuçları **60**

Temel Mali Tablolara İlişkin Açıklamalar **61**

Mali Denetim Sonuçları **65**

Performans Bilgileri 66

Proje ve Faaliyet Bilgileri **68**

Performans Sonuçları Tablosu **176**

Performans Sonuçlarının Değerlendirilmesi **178**

Performans Bilgi Sisteminin Değerlendirilmesi **179**

Diğer Hususlar **180**

Kurumsal Kabiliyet ve Kapasitenin Değerlendirilmesi

Üstünlükler 182

Zayıflıklar 183

Değerlendirme 184

Sunuş



İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi yeni statüsü ile çalışmaya Ocak 2018’de başladı. 2019 yılı İBG’nin kuruluş evresinin ikinci basamağı oldu. 2018’de kurulmaya başlayan sistem, 2019’da eksiklerini büyük ölçüde tamamladı, olgunlaştı. Kuruluş evresinde olmasına rağmen, kurulum öncesi belirlediği performans hedeflerine ulaştı. İkinci yılın sonunda İBG sadece bilimsel yapılanmasında değil, aynı zamanda teknik altyapı, idari ve mali yapılanmasında da profesyonelleşmeyi öğrendi ve hayata geçirdi.

İBG’nin örgütlenme stratejisi, hem sivil hem askeri projelerde kullanılan ve 1’den 9’a aşamalı olarak ilerleyen Teknoloji Hazırlık Seviyelerinden (THS) oluşan bir yol haritasına göre şekillendi. İBG’nin ana felsefesi “temel bilimden güçlü teknolojiye” ekseninde ilerlemeyi öngördüğünden THS 1-6 arasında yer alan seviyelerde farklı araştırma ekipleri oluşturuldu. Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programı THS 1-3 arasını, Teknolojik Araştırmalar Programı ise THS 4-5 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 çıktılarından ise doğrudan sanayiye transfer edilmesi 2019 başındaki yaklaşımımız oldu. Ancak bir yıllık tecrübe bize gösterdi ki, İBG’nin ana teknolojik alanı olan sağlık biyoteknolojilerinde, özel sektörümüz yeterli endüstriyel Ar-Ge yapısına ve insan gücüne sahip değildir. Bu nedenle 2020 programına özel sektördeki bu açığı da kapatacak şekilde ek önlemler alınacak, muhtemelen İBG’nin kapsadığı THS alanları 6’nın ötesine de uzanacaktır.

İBG 2019 yılında, özellikle sanayi kontratlı yeni proje bütçesi, uluslararası kaynaklardan sağlanan yeni proje sayısı, yeni projelerin toplam bütçesi ve aktif proje ve etki değeri yüksek dergilerde makale sayısında hedeflerini büyük ölçüde aşmıştır. Yenilikçilik alanında İBG biyo-ilaçlar alanında uzmanlaşmaya öncelik vermiş, bu bağlamda özel sektör ortaklığı ile TÜBİTAK 1007 kapsamında biyobenzer ilaç geliştirme

alışmalarında önemli mesafe kaydedilmiştir. Ayrıca İBG, zel sektörle ortaklaşa olarak üç farklı biyobenzer ilacın geliştirme çalışmalarını aktif olarak sürdürmektedir. Bu faaliyetlerimizde 2019 yılında sağlanan ilerlemeler sayesinde İBG artık herhangi bir biyoteknolojik ilacı sıfır noktasından alıp, endüstrinin kullanabileceği bir formata kadar götürmek için gerekli olan teknik altyapıya ve yetkin insan gücüne sahiptir. Öyle ki, 2019 sonuna doğru birkaç yerli ilaç firması ile orjinal biyoteknolojik ilaçlar üretme konusunda teknolojik işbirliği görüşmeleri ivme kazanmıştır. 2020 yılında bu doğrultuda somut gelişmelerin olmasını bekliyoruz. İlaç bağlamında diğer önemli bir başlık, İBG’de lkemizin GLP sertifikalı ilk “İlaç Analiz Laboratuvarı”nın kuruluşunun tamamlanmasıdır. 2019 yılında TÜRKAK’a gerekli başvuru yapılmış, laboratuvarımız TÜRKAK ve OECD temsilcilerinden oluşan uluslararası bir denetim ekibi tarafından uygunluk açısından incelenmiştir. Bu laboratuvarımızın 2020 yılının başında akreditasyondan geçmesini ve sonuçları uluslararası düzeyde geçerli olan bir statüde hizmet vermeye başlamasını bekliyoruz.

İBG’nin diğer iki önemli projesinden birisi olan tedavi amaçlı hücrelerin üretildiği cGMP sertifikasına sahip bir altyapının kurulması çalışmaları da ilerlemekte, ancak kaynak darlığı nedeniyle açılışa kadar gerekli olan çalışmalar zamana yayılmaktadır. Benzer şekilde BSL3/ABSL3 altyapımız da kaynak yetersizliğinden dolayı henüz tamamlanamamıştır.

İBG, ulusal misyonunun yanında yerelde de çok önemli bir işleve sahiptir. Dokuz Eylül Üniveritesi başta olmak üzere İzmir ve çevresindeki üniversitelerle yakın ilişki içerisinde bölgenin bilimsel potansiyelini güçlendirmekte, niversite mezunlarına yaşam bilimleri ve

sağlık biyoteknolojileri alanında laboratuvar ve bilgisayar destekli eğitim alma, kariyer yapma imkanları sunmaktadır. Farklı niversitelerle bilimsel projeler hazırlanmakta uzun vadeli bilimsel işbirliği ağları geliştirilmektedir. Özellikle kurucu niversitemiz olan Dokuz Eylül niversitesi ile ilişkilerimizi genişletmek 2019 yılının önceliği olmuştur.

“Kanser” alanındaki araştırmalarıyla uluslararası bir statüye sahip olan İBG’nin ikinci stratejik alanı olan “Nadir Hastalıklar”dır. Bu nedenle, 2019 yılında nadir hastalıklar konusunda ulusal ve uluslararası düzeyde birçok girişimde bulunduk. Bu girişimlerin meyvelerinin de 2020’den itibaren alınacağı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak, İBG 2019 yılında 6550 sayılı Kanun’un öngördüğü ve zorunlu kıldığı bir statüye büyük ölçüde kavuşmuştur. 2020 yılında yeni statmzn sağlamlaşması ile ileriye yönelik atılımlarda daha güçlü adımlar atacağımızın göstergesi olacaktır.



Prof. Dr. Mehmet ztrk
Merkez Müdürü

Genel Bilgiler



Misyonu

“Yaşam süreçlerinin bilimsel temellerini aydınlatmak, bilimin yaratıcı gücünü insan sağlığına yönelik teknolojik araştırmalara uygulamak, teknoloji platformları ve araştırma destek birimleriyle kamuya ve sanayiye kaliteli hizmet sunmak, sanayi ile ortak ürün geliştirmek, teknoloji transferi yapmak, moleküler biyoloji ve biyoteknoloji alanında insan kaynaklarımızı zenginleştirmek ve uluslararası yenilikçilik ağıyla bütünleşmektir.”

Vizyonu

Bilimsel araştırmaları ile uluslararası alanda öncü, yenilikçi teknolojilere hakim, bilgiyi katma değeri yüksek ürünlere dönüştüren, biyoteknoloji merkezi olmaktır.

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, 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.

İBG, 6550 sayılı Kanun ve ilgili yönetmelikler doğrultusunda İBG'nin organları yönetim kurulu, danışma kurulu ve müdürlüktür. İBG'nin karar organı yedi kişiden oluşan Yönetim Kurulu'dur. İBG'nin Yönetim Kurulu; üç DEÜ öğretim üyesi, bir diğer üniversite öğretim üyesi, bir özel sektör yetkilisi ve bir kamu kurum yetkilisi ile bir sivil toplum kuruluşunda görev alan değerli bilim insanları ve alanlarında tecrübeli üst düzey yöneticilerden oluşmaktadır. Merkez Müdürü, Yönetim Kuruluna 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 bulunmak, her yıl İBG'de yürütülen bilimsel ve teknolojik faaliyetleri stratejik hedefler ve eylem planı çerçevesinde incelemek, değerlendirmek ve Yönetim Kurulu'na raporlamak, 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.

İBG Yönetim Kurulu, Müdür'ün, Müdür'e doğrudan rapor eden yardımcılarının ve Araştırma Grup Liderlerinin istihdamlarını ve görevlendirmelerini onaylar. Yönetim Kurulu,

"Yönetim Kuruluna ve Müdüre doğrudan rapor eden kadrolar dışında Araştırma Altyapısı personelinin görevlendirme veya istihdam yolu ile işe alım ve işten çıkarma ile ilgili tüm süreci yönetmesine, olağan toplantılarda Yönetim Kurulu'na bu konuda bilgi vermesine, İBG'de iş kanununa göre yeni istihdam edilecek olan personelin mali haklarına ilişkin Araştırma Altyapıları Kurulu tarafından belirlenen/belirlenecek olan alt ve üst limitlerin uygulanmasına, üniversitelerden ve diğer kamu kurumlarından tam veya yarı zamanlı görevlendirme ile çalıştırılacak olan personelin ek ödeme üst limitinin 6550 sayılı Kanun ile düzenlenen şekilde gerçekleştirilmesine karar vermek; Araştırma Altyapısının 2018 yılına ait 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; Taşınır mal alımı ve kiralanması ile hizmet alımına karar vermek" yetkilerini, 15/02/2021 tarihine kadar Müdür'e devretmiştir.

Devraldığı görevler dışında 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 kuruluna raporlamak, İBG'de görev yapacak araştırmacı, teknisyen ve destek personeliyle ilgili sayı, nitelik, ücret ve performans gibi çalışmaları yaparak yönetim kuruluna teklif etmek, İBG bütçesi ile eylem planı ve faaliyet raporunu hazırlamak ve yönetim kurulunun onayına sunmak, Yönetim kurulu tarafından belirlenecek

sınırlar içerisinde harcamaları yapmak, hizmet alımlarını gerçekleştirmek, 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 kurulunun aldığı kararları uygulamak ve verdiği diğer görevleri yerine getirmek"ten sorumludur.

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

İBG Yönetim Kurulu yukarıda açıklandığı şekilde geçici olarak Müdüre devrettiği görev ve yetkilere ilaveten aşağıdaki görev ve yetkilere de sahiptir:

- Araştırma altyapısının stratejik hedeflerini danışma kurulunun önerilerini de dikkate alarak belirlemek, bütçesini onaylamak,
- 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.

Yönetim Kurulu tarafından ilgili Müdür Yardımcısı, işveren vekili olarak 4857 Sayılı İş Kanunu'nun 2. maddesi ve 6331 Sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanununun 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.

Araştırma Altyapıları Bütçe ve Muhasebe Yönetmeliği:

6550 sayılı Kanun kapsamında yeterli 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 yeterli 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 yeterli almış, araştırma altyapılarının satın alma ve ihale sürecinde izleyecekleri yöntemler, bu yöntemleri uygulama şekil ve sırası ile uygulamayı gerçekleştirecek birimlerin rol ve sorumlulukları belirlenmiştir.

6550 Sayılı Araştırma Altyapılarının Desteklenmesine Dair Kanunun Uygulanmasına İlişkin Yönetmelik:

Kanunun uygulamaya nasıl yansıyacağını göstermek, bu kapsamda ilgili kurum ve kuruluşların rol ve sorumluluklarını netleştirmek ve araştırma altyapılarının kurulması, yeterli 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.

İBG'nin Organları



ARAşTIRMA ALTYAPISINA İLİşKİN BİLGİLER





Fiziksel Yapı

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG), DEÜ'nün Balçova'daki sağlık ekosistemi içerisinde yer almaktadır. Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Onkoloji Enstitüsü, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Sağlık Meslek Yüksekokulu, Bioizmir, DETTO ve DEPARC bu ekosistemin diğer önemli paydaşlarıdır.

İBG, yaşam bilimlerinde temel araştırmalardan, biyoteknoloji ve biyomühendislik uygulamalara kadar uzanan multidisipliner ve entegre bir merkez olarak tasarlanmış olup Türkiye'nin yaşam bilimleri alanındaki en büyük (yedi kat, 22.250 m²) merkezdir. Ayrıca çok iyi donatılmış bir araştırma altyapısına sahiptir. 6550 sayılı Kanun kapsamında Yaşam Bilimleri ve Sağlık Biyoteknolojisi alanında yeterlik alan ilk ve tek merkezdir.

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

- Temel, Translasyonel ve Teknolojik Araştırmalar yoluyla 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.

- Araştırma birimlerinin araştırma ve Ar-Ge faaliyetlerinde ortak kullandıkları cihazların yer aldığı 1.000 m² ortak laboratuvar alanı tüm araştırmacıların kolay erişime imkan sağlayacak şekilde zemin kat, 1. kat ve 2. katlarda yer almaktadır.

- Araştırma destek birimleri (Akış Sitometrisi, Elektron Mikroskopisi, Optik Görüntüleme, Histopatoloji, Genel Cihaz Laboratuvarları vb.) için ayrılan özel alan 6.600 m²'dir.

- İBG Kemirgen Vivaryumu, 1.200 kafes ve 4.800 kemirgen kapasitesindeki 3.800 m²'lik alanda kemirgen yetiştirmeye ve fare modelleri oluşturmaya yönelik çalışmalarını 4 ve 5. katlarda sürdürmektedir. Bir önceki yıl 1.400 kemirgen kapasitesi ile bodrum katta sürdürülen faaliyetler 2019 yılında kabul edilen ruhsat başvurusu ile kapasitesini yaklaşık 3 kat arttırarak hizmet vermeye başlamıştır. Zebrabalığı Vivaryumu 84 m²'lik alanı ile zemin katta yer almakta olup, 300 tank akvaryum kapasiteli üretim, 50 akvaryum kapasiteli karantina ve uygulama alanına sahiptir. Bu alanda 1 adet merkezi filtrasyonlu 6 rak akvaryum sistemi, 1 rak bağımsız akvaryum sistemi bulunmaktadır. Sistemler dijital kontrollü

olup sistem suyu 4 filtre (Mekanik x2, Biyolojik ve Karbon) ile temizlemekte, UV sterilizasyonu yapmakta ve sıcaklık, iletkenlik ve pH değerlerini optimum koşullarda tutmaktadır.

- Açık Laboratuvar alanı 50 m² olup bodrum katta yer almaktadır, 5 farklı kurum ya da kuruluşa kiralanabilecek cihaz ve teknik altyapıya sahiptir.
- 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. İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarları için 2019 yılında bu alanın fiziksel organizasyon ve ekipman parkı OECD kılavuzlarına uygun olarak yeniden düzenlenmiş ve GLP başvurusu yapılmıştır. Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) tarafından 4.11.2019–8.11.2019 tarihleri arasında gerçekleştirilen denetim, Türkiye'nin prelinik alanda ilk uluslararası GLP sertifikasına sahip olmaya aday olan İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarlarında 3 gün sürmüş ve başarı ile tamamlanmıştır. İBG İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarları sahip olacağı iyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP) sertifikası ile, klinik öncesi ilaç analizlerinde, ilaç otoritelerinin kabul edeceği uluslararası geçerliliği olan güvenilir deney ve analiz hizmetleri sunacaktır.
- NEVCELL Kök Hücre ve Gen Tedavi Merkezi 380 m²'lik terapötik hücre üretim birimi ve 280 m²'lik Ar-Ge laboratuvarından oluşmaktadır. İBG-NEVCELL, ilgili uluslararası kalite standartlarına sahip kalite yönetim sistemi, cihaz ve havalandırma altyapısı ve uzman personeli ile 2020 yılı üçüncü çeyreğinde, T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na, Resmi Gazete de 2010 yılında 27742 no ile yayınlanan "İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla

İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik" kapsamında değerlendirilmek ve faaliyet izni almak üzere başvuracaktır. İBG-NEVCELL 2019 yılı içerisinde kalite sistemi dokümanlarını tamamlamış olup, üretim ve üretim kalitesini test etmek amacıyla kullanılacak olan yöntemlerin validasyon deneylerine başlamıştır.

- 150 m² alana sahip olan, insan ve hayvan kaynaklı yüksek riskli patojen laboratuvarlarının (BSL3 ve ABSL3) kuruluş çalışmaları devam etmektedir.
- Ana binada ayrıca iklimlendirme, asansör makine dairesi, UPS alanı, pompa dairesi gibi teknik altyapı destek üniteleri bulunmaktadır.

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, GMP ve BSL3 düzeyindeki özellikli laboratuvarları destekleyecek şekilde 7/24 çalışmaktadır. Teknik binada yer alan insan ve cihaz altyapısı, bu alanların tamamında sıcaklık, hava değişim sayısı ve basınç değerleri sürekli izlenmekte ve merkezi otomasyon sistemi ile set edilen değerlerde tutulmasını sağlamaktadır. Sınır değerlerin bozulması durumunda otomasyon sistemi alarm bilgileri oluşturarak ilgili teknik personele uyarı vermektedir. GMP ve BSL3 düzeyindeki laboratuvarlarda alanlar 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 tasarlanmıştır.

Teşkilat Yapısı

Ana uğraş alanları araştırma ve yenilikçilik olan İBG'nin etkin ve verimli yönetimi oldukça sofistike bir sistemi gerektirmektedir. Bu sistemin en üst düzeyinde yer alan yönetim kurulumuz konularında yetkin, ulusal ve uluslararası düzeyde önemli görevler yürütmüş kişilerden oluşmaktadır. Ana karar alma organı olan yönetim kurulu, yasayla belirlenmiş bir danışma kurulundan araştırma, yenilikçilik ve girişimcilik alanlarında danışmanlık hizmeti alma gücü ile de donatılmıştır. Bu genel çerçevede içerisinde İBG'nin müdürü Dünyadaki birçok araştırma merkezinde olduğu gibi, özellikle araştırmacı personelin saygı duyduğu ve güvendiği, bilimsel yetkinliği ve uluslararası bilim camiasında görünürlüğü ile öne çıkan bir lider baş araştırmacıdır. Merkezin temsiliyeti ve makro düzeyde stratejik kararların alınmasında önemli sorumlulukları olan, ancak akademik yönü ağır basan bir yöneticinin İBG'nin kapsama alanında giren ve çok farklı uzmanlıklar gerektiren yönetim faaliyetlerini tek başına yürütmesi mümkün değildir. Dolayısı ile, uğraş alanı nedeniyle haftada 7 gün 24 saat faal olması gereken İBG'nin optimal koşullarda çalışabilmesi için, bir makinanın dişlileri gibi entegre ve uyumlu bir organizasyon gereklidir. Yaşayan ve kurulum döneminde olan İBG'nin aynı zamanda statik olmayan, dinamik ve esnek bir organizasyon yapısına da sahip olması gerekir. Aşağıda sunulan ve 2019 yılında revize edilen İBG yönetim organizasyonu yukarıdaki hususlar göz önünde bulundurularak şekillendirilmiştir.

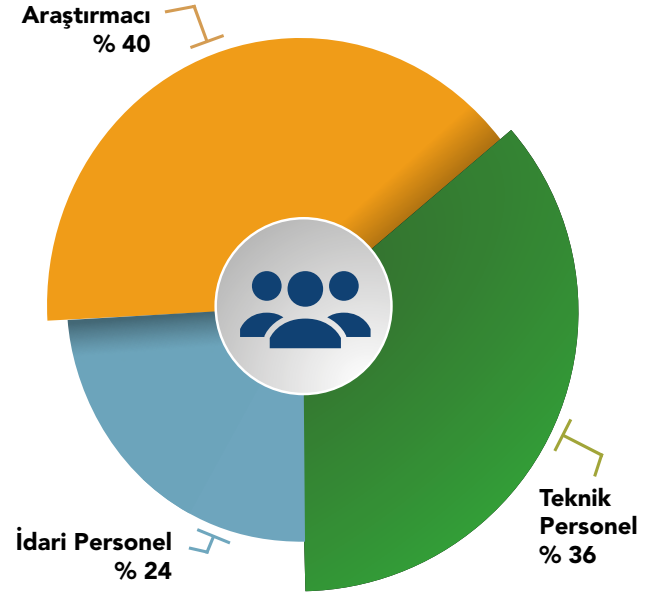
2019 yılında İBG'de 15'i biyotıp ve genom bilimi alanında araştırmalar yapan Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programında, 10'u sağlık biyoteknolojilerinde yenilikçi hizmetler,

teknolojiler ve ürünler geliştirmeye yönelik araştırmalar yapan Teknolojik Araştırmalar Programında olmak üzere toplam 25 araştırma grubu yer almaktadır. Her iki araştırma programında, koordinasyonu sağlamak, entegrasyonu ve ekip çalışmasını desteklemek, daha etkin ve verimli araştırmalar yapılmasını sağlamak amacıyla bir program direktörü ve bir direktör yardımcısı yer almaktadır. Araştırma Programları, Direktör ve Direktör Yardımcıları vasıtasıyla müdüre bağlı olarak faaliyet göstermektedir. Bu yapılanma ile Merkez Müdürlüğü ile araştırma programları ilişkilendirilmiş, idari yapılanma ile araştırma yapılanmasının birbirinden ayrılması yoluyla araştırmacı bağımsızlığının korunması sağlanmıştır. Ayrıca İBG-BİYOBANKA, İBG-FARMA, İBG-NEVCELL ve İBG-BİP Teknoloji Platformları olarak organizasyon şemasında müdüre bağlı birimler olarak yer almaktadır. Araştırma ekiplerinin grup liderleri baş araştırmacılar veya lider baş araştırmacılar olup, çoğunluğu (%80) beyin göçü ile yurtdışındaki saygın kurumlardan ülkemize dönen/gelen bilim insanlarından ve ülkemizde farklı üniversitelerde araştırmalarını sürdürmekte olan alanlarında yetkinliğini kanıtlamış akademisyenlerden (%20) oluşmaktadır.

Müdürlüğe bağlı olarak görev yapmakta olan müdür yardımcılarının yönetiminde olan (i) idari ve mali işler; (ii) altyapı; ve (iii) arge destek ve teknoloji transfer birimleri ile bilgi teknolojileri, insan kaynakları ve yönetim bilişim sistemleri birimleri, yönetimin ihtiyacı olan insan kaynakları ve teknolojik altyapının oluşturulması, geliştirilmesi ve raporlanması sürecine diğer idari

birimlerden bağımsız birimler olarak aktif olarak katkı sağlamaktadırlar. 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.

Geliştirilen organizasyonda araştırmacı, teknik personel ve teknik destek personel sayısı toplam personelin %80'lik dilimini oluşturmaktadır. İdari personel oranı %20 civarında tutulmaya çalışılmaktadır. İBG'nin stratejik hedeflerine ve eylem planına uygun olarak yürütülmesi, çalışmaların düzenli ve etkin bir şekilde sürdürülmesi için, ilgili yasa ve yönetmelikler çerçevesinde, hukuksal konularda danışmanlık sağlayan hukuk müşavirliği hizmeti, tüm mali hesapların denetlenmesi konusunda yeminli mali müşavirlik hizmeti alınmaktadır. Altyapının biyogüvenlik, çevre sağlığı ve güvenliği, iş sağlığı ve güvenliği, hayvan etik kurulları ise ilgili yasa ve yönetmelikler kapsamında yapılandırılan bağımsız komisyonlar ile sağlanmaktadır. 2019 yılı sonlarına doğru Girişimsel Olmayan Etik Kurul kurulmuş ve ilk toplantılarını gerçekleştirmiştir. Biyobanka Etik Kurulu da kurulum çalışmalarını tamamlamış 2020 yılı içerisinde toplantılarını gerçekleştirmesi planlanmaktadır. Ayrıca disiplin komisyonları yapılandırma çalışmaları devam etmektedir.



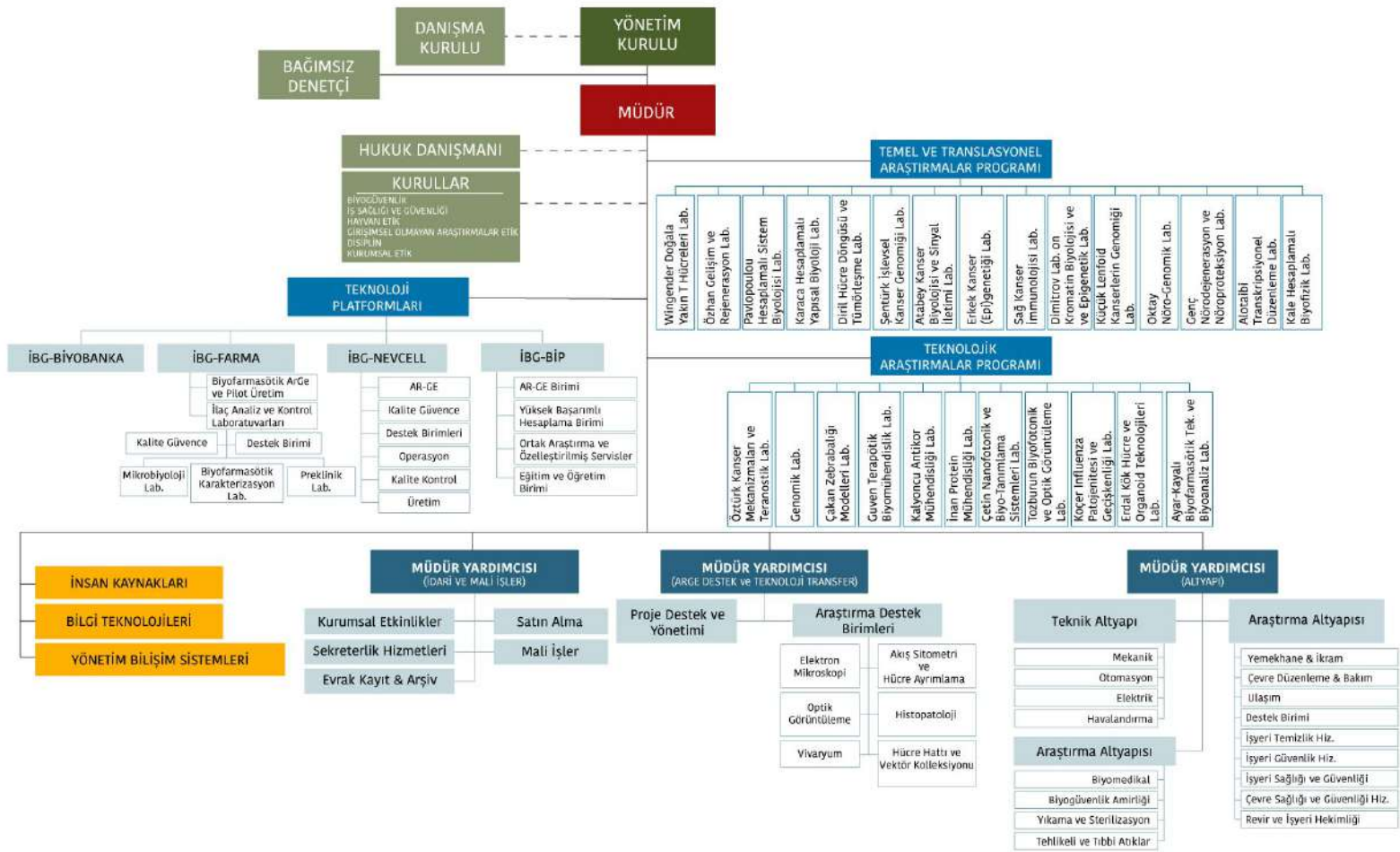
%80

Beyin Göçü

%20

Ülkemizde farklı üniversitelerde araştırmalarını sürdürmekte olan akademisyenler

İBG Organizasyon Şeması



Yönetim Kurulu

İBG ana karar organı olan ve yönetim kurulu başkanı ile 2019 yılında İBG’de görev yapan üyelerinin kısa özgeçmişleri bu bölümde yer almaktadır.



Prof. Dr. Mehmet ÖZTÜRK, YK Başkanı

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi Müdürü

Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA), Avrupa Moleküler Biyoloji ve Genetik Organizasyonu (EMBO) ve Dünya Bilimler Akademisi (TWAS) üyesi olan Prof. Öztürk, 1974 yılı Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi mezunudur. 1977-1985 yılları arasında Fransa’da Eczacı intern olarak çalışmış ve Paris Üniversitesi’nden Biyokimya uzmanlığı ile Doktora diplomalarını almıştır. 1985-1992 yılları arasında ABD’de Harvard Tıp Fakültesi’nde ve Massachusetts General Hospital’da Araştırmacı ve Öğretim Üyesi olarak çalışmıştır. 1992 yılında

Fransa-Lyon’daki Centre Leon Berard Kanser Merkezi’nde Moleküler Onkoloji Laboratuvarı’nın Kurucu Müdürlüğü’nü üstlenerek INSERM Araştırma Direktörü olarak çalışmıştır. 1995 yılında Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü’nü kurmak üzere Bilkent Üniversitesi’ne davet edilerek Kurucu Bölüm Başkanı ve BilGen Genetik ve Biyoteknoloji Merkezi Kurucu Müdürü olarak görev almıştır. Eş-zamanlı olarak Fransa-Grenoble’da Institut Albert Bonniot’da INSERM Araştırma Direktörü olarak çalışmıştır. 2013 yılının Eylül ayında İBG-izmir’i kurmak üzere Dokuz Eylül Üniversitesi’ne davet edilmiş ve halen İBG Müdürü olarak görev alan Prof. Öztürk, kanserin genetik ve moleküler özelliklerini anlamaya, yeni tanı ve tedavi yaklaşımları geliştirmeye yönelik araştırmaları ile tanınmaktadır. 100’den fazla bilimsel makalesine 8.000’in üzerinde atıf yapılmıştır. Kanseri genetiği ve moleküler biyoloji alanında uzmanlaşan Prof. Öztürk, biyoteknolojik ilaçların ülkemizde üretilebilmesi için uzun yıllar emek vermiş ve İBG’de biyobenzer ilaçların geliştirilmesi ve pilot üretimi için yenilikçi projeler başlatmıştır. 2017 yılında yaşanan idari ve teknik nedenlerle Prof. Dr. Mehmet Öztürk 2018 ve 2019 yıllarında Yönetim Kurulu Başkanlığı ve Müdürlük görevlerini bir arada yürütmek zorunda kalmıştır. 2020 yılında bu durumun değişmesi planlanmaktadır.



Prof. Dr. M. Volkan ATALAY, Üye

*Orta Doğu Teknik Üniversitesi (ODTÜ) Bilgisayar
Mühendisliği Bölümü Öğretim Üyesi*

ODTÜ Öğretim Üyesi olan Prof. Atalay biyoinformatik için makine öğrenmesi, makine öğrenimi uygulamaları ve veri kümelemesi alanlarında araştırmalar yapmaktadır. Paris, Fransa'daki Université Paris Descartes'ten "Bilişim alanında Doktora Diploması almış olup, 2004 yılında Virginia Tech, VA, Virginia'daki Virginia Biyoinformatik Enstitüsü'nde, 2010'dan 2016'ya kadar ODTÜ'de Araştırmadan sorumlu Rektör Yardımcısı ve ODTÜ Teknokent Yönetim Kurulu Başkanı olarak görev yapmıştır. Bu süreçte araştırma ve üniversite-sanayi ortaklığı için stratejiler ve politikalar hem kamu hem de özel kuruluşlarla ilişkiler geliştirmeye ve kurumsal strateji yönetimine yönelik çalışmalar gerçekleştirmiştir. 2011'den 2018'e kadar, Türk Havacılık ve Uzay Sanayii Teknoloji Danışma Kurulu Üyesi olarak yapmış olup, halen Arçelik'te Uluslararası Teknik Danışma Kurulu üyesi (Ar-Ge Müdürü) olarak yer almaktadır. İBG Kurucu Yönetim kurulu üyesidir.



Dr. Faruk GÜLER, Üye

*Ege Serbest Bölge Kurucu ve İşletici A.Ş.
(ESBAŞ) Genel Müdürü*

1950 tarihinde Antalya'da doğdu. 1975 yılında Orta Doğu Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü'nden mezun olan Dr. Faruk GÜLER, aynı üniversitede 1978 yılında Master, 1980 yılında da Doktora derecelerini aldı. 1974-1980 tarihleri arasında ODTÜ, TÜBİTAK ve İngiltere Exeter Üniversitesi'nde Araştırmacılık ve Asistanlık yaptı. 1980-1984 tarihleri arasında ODTÜ'de Öğretim Görevlisi ve Kanada Alberta Üniversitesi'nde Araştırmacı olarak çalıştı. 1984-1986 yıllarında Sabancı Holding'e bağlı KORDSA Kord Bezi Sanayi ve Ticaret A.Ş.'de Araştırma & Geliştirme Departmanı ve ARGESA'dan sorumlu Kısım Müdürlüğü yaptı. 1986-1991 yıllarında Endonezya'da, Amerika-Endonezya iş birliği ile kurulan Branta Mulia Kord Bezi ve Endüstriyel İplik Fabrikalarında, 1991-1996 yıllarında da aynı grubun Tayland'daki şirketinde Üst Düzey Yöneticilik görevinde bulundu. 1996 yılında Türkiye'ye döndü ve ÇBS Boya Kimya Sanayi ve Ticaret A.Ş.'de Genel Müdürlük görevini aldı. 1999 yılında Abalıoğlu Holding A.Ş.'de Genel Koordinatörlük görevine başlamış olan Dr. Güler, 2003 ile 2013 yılları arasında Abalıoğlu Holding CEO'su -Yürütme Kurulu Başkanı- olarak görev yaptı. Er-Bakır Elektrolitik Bakır Mamulleri A.Ş., Dentaş Ambalaj ve Kağıt Sanayi A.Ş. Abalıoğlu Tekstil Sanayi A.Ş., CSA Textile Egypt S.A.E., Filidea Tekstil Sanayi ve Ticaret A.Ş. ve SC Dental Romania SRL'de Yönetim Kurulu Üyeliği yaptı. 2013 yılı Ocak ayından itibaren ESBAŞ-Ege Serbest Bölge Kurucu ve İşleticisi A.Ş.'nin Yürütme Kurulu Başkanı ve MOPSAN İnşaat Yürütme Kurulu Başkan Vekili ve CEO'su olarak görevini sürdürmektedir. İBG Kurucu Yönetim kurulu üyesidir.



Uzm. Ecz. M. Vedat EĞİLMEZ, Üye

İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası (İEİS) Kamu ve Akademik İlişkiler Danışmanı

1974 yılında Gazi Ü.Eczacılık Fak. den mezun olan Vedat Eğilmez, 1980 yılında Tababet Uzmanlık Sınavı'nı kazanarak Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsünde Farmakoloji ihtisasına başlayarak, 1984 yılı Farmakoloji Uzmanı olmuştur. 1980-1993 Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsünde Farmakoloji bölümünde, laboratuvar şefliği, farmakoloji laboratuvarları grup başkanlığı görevlerini yürütmüştür. Aynı dönemde ek görev olarak; 1984-1993 yılları arasında Sağlık Bakanlığı GMP müfettişliği, 1988-1993 yılları arasında Sağlık Bakanlığı İlaç Ruhsatlandırma Komisyon üyeliği görevlerini yapmıştır. 1993 yılında özel sektöre geçerek 1993- 1997 arasında Promed İlaç Sanayi Genel Müdür Yardımcılığı, 1998-2000'de Sanovel İlaç Yönetim Kurulu Başkan danışmanlığı, 2000- 2015'de Abdi İbrahim İlaç'ta İş Geliştirme, Ar-Ge, Medikal ve Ruhsatlandırma Direktörü olarak çalışmıştır. 2015'den bu yana çalışmalarına İEİS Kamu ve Akademik İlişkiler Koordinatörü olarak devam etmektedir. İBG Kurucu Yönetim kurulu üyesidir.



Prof. Dr. Murat ÖZGÖREN, Üye

DEÜ Tıp Fak. Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi mezunudur. Aile Hekimliği Uzmanlığı aldıktan sonra Biyofizik doktorası yapmıştır. Doktorasının bir bölümü NATO bursuyla ABD'de University of Miami'de Biyomedikal alanda geçmiştir. AB Araştırma Altyapıları Kurumu ESFRI'de Ulusal Delegedir. AB'nin Araştırma Altyapıları alanında Sağlık Gıda Strateji Grubu Başkanlığı ve Sağlık alanı AB Stratejik Yol Haritaları görevini üç yıl boyunca icra etmiştir. Halen ESFRI Forum Üyesi, Sağlık Gıda Çalışma Grubu Üyesi ve Avrupa Üniversiteler Birliği Doktora Konseyi Yönetim Kurulu üyesidir. 2012-2016 yılları arasında DEÜ Araştırma ve Teknolojiden sorumlu Rektör Yardımcısı görevini yürütmüştür. Bu dönemde; Dokuz Eylül Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Bölgelerinin (DEPARK) ve dolayısıyla Türkiye'nin ilk hastaneye tam entegre Sağlık Teknoparkı DEPARK-Sağlık'ın kuruculuğunu yapmıştır ve Yönetim Kurulu başkanlığı görevlerini yapmıştır. Uluslararası Sağlık Teknolojileri Hızlandırıcısı Bio-İzmir kuruculuğunu yapmış, Ulusal Biyomedikal Konseyi üyeliği yapmıştır. 6550 sayılı kanun ve ihtisas teknoparkları kavram çatılarının oluşturulmasında yer almıştır. İBG Kurucu Yönetim kurulu üyesidir. 2019 yılında Yönetim Kurulu üyelik görevi sona eren Prof. Dr. Murat ÖZGÖREN'e İBG'ye yapmış olduğu değerli katkıları için teşekkür ediyoruz.



Prof. Dr. H. Fahrettin KELEŞTEMUR, Üye

Türkiye Sağlık Enstitüleri (TÜSEB) Başkanı

1955 yılında Elazığ'da doğan Prof. Dr. H. Fahrettin Keleştemur, 1979 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuştur. 1980-1984 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasını tamamladıktan sonra 1988 yılında aynı üniversitede Yardımcı Doçent olarak çalışmaya başlamıştır. 1990 yılında Doçent ve 1995 yılında da Profesör ünvanı kazanmıştır. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Londra Üniversitesi St. Bartholomew's Hastanesi Endokrinoloji Bölümlerinde çalışmıştır. 1993 yılında Endokrinoloji Bilim Dalı'nı kurmuştur. "Trier" Üniversitesi Psikoloji Bölümü, Oxford Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bölümü, Cleveland Klinik Endokrinoloji Bölümü'ne Misafir Öğretim Üyesi olarak davet edilmiştir. 2006-2008 yılları arasında Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Başkanlığı yapmıştır. 2002-2006 yılları arasında Avrupa Nöroendokrin Derneği (ENEA), 2005-2009 yılları arasında Avrupa Endokrinoloji Derneği (ESE)'nin Yönetim Kurulu Üyeliğinde bulunmuştur. 2008 yılında Türk Nöroendokrinoloji Derneği'nin kurucuları arasında ve yönetiminde yer almıştır. Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (ENETS) Danışma Kurulu Üyeliği yapmıştır. 2013 yılından itibaren Avrupa Endokrinoloji Derneği PCOS Çalışma Grubu Üyesi olarak görev almaktadır. 2015 yılında "Pituitary Society" Yönetim Kurulu Üyeliği'ne seçilmiştir. 2012 yılında Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) Asli Üyeliği'ne getirilmiş ve halen TÜBA Konsey Üyesi olarak çalışmaktadır. 2013 yılında Bayındır Tıp Ödülü, 2014 yılında da TÜBİTAK Bilim Ödülü almıştır. 2008-2015 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Rektörü olarak görev yapmıştır. 2015 yılı Haziran ayında ülkemizde ilk kez kurulan Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) görevine atanmıştır. 2019 yılında Yönetim Kurulu üyelik görevi sona eren Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR'a İBG'ye yapmış olduğu değerli katkıları için teşekkür ediyoruz. İBG Kurucu Yönetim kurulu üyesidir.



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, yaşam bilimleri ve teknolojileri alanında uluslararası alanda tanınan bilim insanlarını, yüksek öğretim kurumları, özel sektör ve kamu kurum ve kuruluşlarında görev yapmakta olan dokuz üyeden oluşmaktadır. Danışma Kurulu ilk toplantısını 2019 yılı Mart ayında gerçekleştirmiş ve İBG'de yürütülen araştırma faaliyetlerini denetleyerek Yönetim Kurulu'na raporlamıştır. İkinci toplantısını ise Kasım ayında gerçekleştirmiştir.



Prof. Dr. Aziz SANCAR

Nobel Ödüllü

University of North Carolina
Chapel Hill, USA
DNA onarımı, biyolojik saat



2015 Nobel Kimya Ödülü sahibi Prof. Dr. Aziz Sancar, ABD’de North Carolina Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Biyofizik Bölümü öğretim üyesidir. DNA Onarım Mekanizmaları alanındaki araştırmaları ile tanınan Prof. Sancar 1969’da İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden Tıp Doktoru olarak mezun olmuş, yüksek lisans ve doktora eğitimini Teksas Üniversitesi’nde Moleküler Biyoloji ve Biyokimya alanında tamamlamıştır. DNA hasar yanıtının moleküler mekanizmaları ve biyolojik saatin düzenlenmesine yönelik araştırmaları Dünya’nın etki faktörü en yüksek dergilerinde yaklaşık 400 makaleye ve patente konu olmuş, Dünya’daki en prestijli bilimsel ödül olan Nobel Ödülü’nün yanı sıra, TWASCO, Koç Ödülü, Türkiye ve ABD Bilimler Akademisi Ödülleri, ABD Akademisi Ödülleri gibi çok sayıda ödül almıştır.



Prof. Dr. Banu ONARAL

Drexel University
Philadelphia, USA
Biyomühendislik, girişimcilik

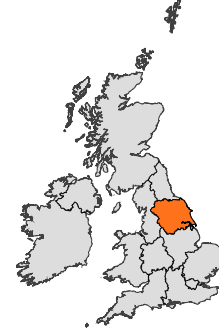


Drexel Üniversitesi Biyomedikal Mühendislik Okulu, Sağlık Sistemleri Fakültesinde H.H. Sun Kürsü Profesörü’dür ve Biyomedikal Mühendisliği, Bilimleri ve Sağlık Sistemleri Fakültesi’nin kurucusudur. Prof. Onaral Biomedikal Mühendislik Doktora’sını 1978’de Pennsylvania Üniversitesi’nden almıştır. Biyomedikal mühendisliğinde dünyada ilk doktora alanlardandır. “IEEE-Fellow” ünvanını alan üçüncü Türk Profesör’dür. Ocak 2015’den itibaren “Küresel İnovasyon Ortaklıkları” Rektör danışmanlığı görevini sürdürmektedir. Banu Onaral’ın araştırma ve öğretim alanında akademik çalışmaları işlevsel beyin görüntüleme, ultrason ve optik yoğunluklu biyomedikal sinyal işlenmesi ve kompleks sistemler ağırlıklı bilgi ve sistem mühendisliğine odaklanmıştır. Araştırma grubuyla işlevsel optik beyin görüntüleme konusunda öncü ve geniş kapsamlı Ar-Ge programları yürütmektedir. Üniversite laboratuvarlarında geliştirilen biyomedikal teknolojilerin hızla ticarileşmesi konusunda “çevrimsel araştırma ve girişimci teknoloji aktarımı” akımının önderlerindendir.



Prof. Dr. Bazbek DAVLETOV

University of Sheffield,
Sheffield, UK
Nörobilimler, ilaç biyoteknolojisi



Sheffield Üniversitesi Biyomedikal Bilimler Bölüm Başkanı olan Prof. Dr. Bazbek Davletov, lisans eğitimini Moskova Devlet Üniversitesi'nde Biyokimya alanında, doktora eğitimini Teksas Üniversitesi Dallas Southwestern Merkezi'nde Moleküler Biyoloji alanında tamamlamıştır. Doktora sonrası çalışmalarını ABD ve sonrasında Londra Imperial Collage'da tamamlayan Prof. Devletov, nörotransmitterlerin moleküler mekanizmaları, ilaç taşıma sistemleri ve multifonksiyonel biyomolekül tasarımı konularında araştırmalar yapmaktadır. Kronik ağrı ve nörodejenerasyon tedavisine yönelik yeni tedavi yaklaşımları geliştirmektedir. Çalışmalarını konu alan 100 kadar yayın ve çok sayıda patent bulunmaktadır.



Prof. Dr. Evren ALICI

Karolinska Enstitüsü
Stockholm, İsveç

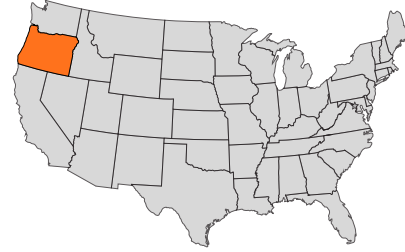


2008'den bu yana Karolinska Enstitüsü'nde Hücre ve Gen Tedavisi Merkezi'nin başında bulunan Prof. Dr. Evren Alıcı, hücre ve gen terapisi alanında çalışan 25 profesyonelden oluşan bir takıma liderlik yapmaktadır. Son teknolojiye ve çığır açan kirlere ulaşmak için dünyanın önde gelen enstitüleri ile iş birlikleri yapan Dr. Alıcı, Karolinska Enstitüsü'nde görev yaptığı sırada genetik olarak modifiye edilmiş hücrelerle İsveç'te gerçekleştirilen ilk klinik çalışmayı dizayn etmiş ve bu çalışmanın yayını hazırlamıştır. Evren Alıcı, ayrıca ilk allojenik ve otolog NK-hücreleri terapisi klinik denemelerinden sorumlu olmuştur. Bağışıklık sisteminin (özellikle de NK hücrelerinin) kanser hücrelerini tanıma özelliğini yeni, kendini geliştiren bir strateji ile kullanmaya devam etmek isteyen Dr. Alıcı tarafından geliştirilen stratejinin ürünleri şimdi erken klinik çalışmalarda uygulanmaktadır. Dr. Evren Alıcı, NK hücre bazlı hücre ve gen terapileri konularında endüstri ile iş birliği yapmaktadır. Ayrıca, her ikisi de NK hücreleri ve gen terapi ürünleri üzerine odaklı olan iki start-up firmasının kurucusudur.



Prof. Dr. Sadık C. ESENER

Oregon Health and Science
University, Oregon, USA
Kanser, biyomühendislik,
girişimcilik

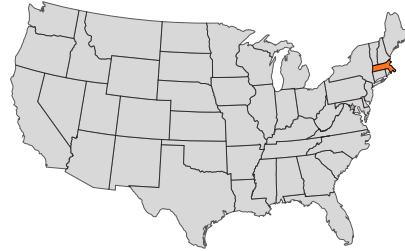


Oregon Sağlık ve Bilimler Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Wendt Erken Tanı bölüm başkanı olup Knight Kanser Enstitüsü'nde yeni kurulan Kanserde Erken Tanı İleri Araştırma Merkezi'nin Müdürü'dür. Aynı zamanda Kaliforniya Üniversitesi, San Diego kampüsünde (UCSD), Jacobs Mühendislik Fakültesi'nde Nanomühendislik ve Elektrik ve Bilgisayar Bölümlerinde Profesör'dür. Prof. Esener, Elektronik ve Telekomünikasyon Mühendisliği derecesini İstanbul Teknik Üniversitesi Elektrik Fakültesi'nden almış, daha sonra yüksek lisans derecesini Michigan Üniversitesi'nden, doktorasını Uygulamalı Fizik ve Elektrik Mühendisliği dalında Kaliforniya Üniversitesi'nden almıştır. Esener'in liderliğinde öncül katkılarda bulunmuştur. Optik iletişim, hacimsel optik bellek, biyofotonik ile hücre ayırımı ve manipülasyonu ve fotonik ve elektronik çoktörel entegrasyon alanlarında 500'den fazla bilimsel makale yayınlamıştır. Prof. Esener ayrıca Güney Kaliforniya'da Nanogen (NGEN), OMM, Genoptix (GXDX) gibi 10'dan fazla şirketlerin kurucusu olup bu şirketlerin yönetim ve bilimsel danışma kurulu üyeliğini yapmaktadır.



Prof. Dr. Gökhan HOTAMIŞLIGİL

Harvard School of Public Health
Boston, USA
Metabolizma, ilaç keşfi

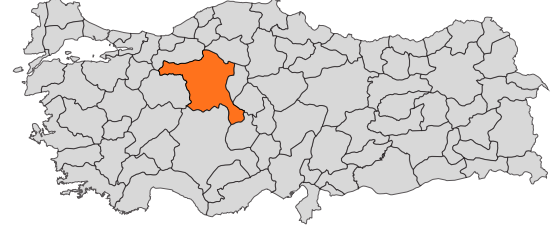


Harvard Üniversitesi Halk Sağlığı, Genetik ve Kompleks Hastalıklar Bölüm Başkanı ve Sabri Ülker Metabolik Araştırmalar Merkezi Müdürü'dür. Dr. Hotamışlıgil aynı zamanda MIT Harvard Broad Enstitüsü, Harvard Kök Hücre Enstitüsü ve Joslin Diyabet Merkezinde görev yapmaktadır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Tıp Doktoru olarak mezun olduktan sonra Harvard Tıp Fakültesinde Biyolojik Kimya ve Moleküler Farmakoloji doktorasını tamamlamıştır. Obezite ve Diyabet mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik yaklaşık 200 yayını olan Dr. Hotamışlıgil, İBG'nin kuruluş sürecinde de bilimsel danışman olarak önemli katkılar sağlamıştır.



Dr. Hakkı GÜRSÖZ

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz
Kurumu, Ankara
Tıbbi cihaz ve ilaçta kamu
politikaları ve uygulamaları



Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı olan Dr. Hakkı Gürsöz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Tıp Doktoru olarak mezun olduktan sonra İktisat lisans eğitimini tamamlamıştır. Hacettepe Üniversitesi Halk Sağlığı Enstitüsü'nde ve Barselona Pompei Fabra Üniversitesi'nde Sağlık Ekonomisi alanında yüksek lisans eğitimi almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölgesi, Yürütme Kurulu Üyesi olan Dr. Gürsöz'ün özellikle sağlık politikaları, sağlık sistemi ve farmosötik market analizleri ile ilgili araştırmaları ve yayınları bulunmaktadır.



Dr. Mehmet BEKTUR

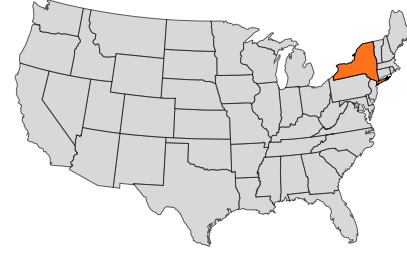
Özel Tınaztepe Hastanesi, İzmir
Hastane hizmetleri, girişimcilik



İzmir Tınaztepe Üniversitesi Yönetim Kurulu Başkanı ve Genel Müdürü'dür. Özel Tınaztepe Hastanesi, Tınaztepe Galen ve Torbalı Hastaneleri ve Buca Tıp Merkezi kurucusudur. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi mezunu olup, yüksek lisansını Dokuz Eylül Üniversitesi İşletme alanında tamamlamıştır. Hastane kurulması, yönetimi ve hastane işletmeciliği, toplam kalite yönetimi alanlarında yaklaşık 20 yıllık deneyimi bulunmaktadır.

**Dr. Cem ELBİ**

Bayer Healthcare
New York, USA
İlaç endüstrisi, kanser



Bayer'in Kanser Tedavisi için İlaç Geliştirme ve Klinik Araştırmalar Bölümü'nde yönetici ve araştırmacıdır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olduktan sonra, Amerika Birleşik Devletleri'nde Maharishi Uluslararası Üniversitesi'nde Kanser Moleküler ve Hücre Biyolojisi alanında doktora yapmıştır. Doktora sonrası araştırmalarını Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ve Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü'nde (NCI) yaptıktan sonra, Boston'daki Merck Araştırma Laboratuvarları Onkoloji Bölümü'nde grup başkanı olarak çalışmış, daha sonra Boston Merrimack Pharmaceuticals Onkoloji Bölümü'nde Müdür olarak görev yapmıştır. Karsinogenez mekanizmaları ve kanserde hedeflenmiş terapötikler, kişiselleştirilmiş tıp alanında bilimsel yayınlarının yanı sıra, kanser ilaçlarının keşfi, geliştirilmesi, preklinik ve klinik biyobelirteçlerin keşfi, hedef validasyonu optimizasyonu ile klinik faz çalışmaları konusundaengin deneyimleri bulunmaktadır.

**Ecz. Elif Neşe ÇELİK**

ThreeD danışmanlık, İstanbul
İlaç endüstrisi sağlık sektörü



İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun olduktan sonra, önce Deva Holding'de Ürün Müdürü, daha sonra Eczacıbaşı Sağlık Grubu bünyesindeki değişik kuruluşlarda, farklı tedavi alanlarında, yerel ve çok uluslu pek çok markanın pazarlama, satış ve iş birimi yönetim sorumluluğunu üstlenmiştir. Daha sonra sırasıyla Eczacıbaşı İlaç'ta İş Birimi Müdürü, Eczacıbaşı-Zentiva Genel Müdürü, Zentiva-Sanofi Ülke Müdürü ve Eczacıbaşı-Baxter Genel Müdürü olarak görev yapmıştır. Türkiye'de Eczacıbaşı-Baxalta adlı yeni bir biyoteknolojik iş ortaklığının kurulumunu ve yönetimini sürdürmüş ve Eczacıbaşı Sağlık Grubu Başkanlığı görevini yapmıştır. İlaç ve sağlık sektörlerindeki deneyiminin yanı sıra Elif Çelik, Harvard Business School, London Business School ve Sabancı Üniversitesi gibi üniversite ve kurumların farklı Stratejik Yönetim ve Liderlik programlarını tamamlamıştır. Şu anda, İstanbul'da ThreeD Stratejik Yönetim ve Liderlik Danışmanlığı yapmakta olan Elif Çelik, Türk sağlık sektöründeki deneyimi ile özel sektör ve kamu ilişkileri alanında, ortak stratejik danışma ve çalışma platformlarında görev almaktadır.

Yönetim Birimi

İBG'nin farklı yönetsel birimleri arasındaki koordinasyonun yapılabilmesi, insan, cihaz ve bina altyapısı, satın alma, araştırma destek birimleri, temel, translasyonel ve teknolojik araştırmalar arasındaki eşgüdümün sağlanması amacıyla bir yönetim birimi oluşturulmuştur. Bu birimde İBG'nin işleyişinde önemli role sahip farklı yönetsel birimlerin yöneticileri ve araştırma program direktörleri yer almaktadır. İlgili temsilciler ve görevleri aşağıda listelenmiştir.



Prof. Dr. Mehmet ÖZTÜRK
Merkez Müdürü/Teknolojik Araştırmalar
Programı Direktörü



Prof. Dr. Mehmet İNAN
Teknolojik Araştırmalar Programı
Direktör Yardımcısı



Dr. Stefan DIMITROV
Temel ve Translasyonel Araştırmalar
Programı Direktörü



Prof. Dr. Neşe ATABEY
Temel ve Translasyonel Araştırmalar
Programı Direktör Yardımcısı



Asuman ÖCAL
Müdür Yardımcısı (İdari ve Mali)



Melih Güçlü AYDEMİR
Müdür Yardımcısı (Altyapı)



Dr. Soner GÜNDEMİR
Müdür Yardımcısı (Ar-Ge Destek ve
Teknoloji Transfer)



Dr. Özlem DALAN
Yönetim Bilişim Sistemleri
Birim Yöneticisi



Ömür Deniz DALAN
Bilgi Teknolojileri Birim Yöneticisi



Tülay KAYA
İnsan Kaynakları Birim Yöneticisi

Makine-Teçhizat ve Bilgi-İletişim İmkanları

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.

Araştırma destek / Ar-Ge birimlerinde bulunan ve sunulan hizmete yönelik makine-teçhizat



Makine-Teçhizat

Elektron Mikroskopisi Birimi

Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM)	Zeiss - Sigma 500
Işık Mikroskopu	Olympus - CX41RF
Zoom Stereo Mikroskop	Olympus - SZ61
Ultramikrotom	Leica - EM UC7
Blok Kesici	Leica - EM TRIM2
Bıçak Yapıcı	Leica - EM KMR3
Kaplayıcı	Quorum - Q150RS
Kritik Nokta Kurutucu	Quorum - K580

Kullanım Amacı

Doku Takibi, Örnek Hazırlama ve Görüntüleme Hizmeti Vermektedir.



Makine-Teçhizat

Akış Sitometrisi ve Hücre Ayırılama

Akış Sitometrisi	BD LSR Fortessa X20
Hücre Sıralama Cihazı	BD Facsaria III

Optik Görüntüleme

Konfokal Mikroskobu	Zeiss LSM880 with Airyscan
Canlı Görüntüleme Sistemi	Olympus IX81
Upright Floresan Mikroskobu	Olympus BX61
Inverted Floresan Mikroskobu	Olympus IX71 Olympus CKX41
Sterio Floresan Mikroskobu	Olympus SZX10

Histopatoloji

Doku Gömme Cihazı	Zenontec 1020
Rotary Mikrotom	Leica RM2245
Kriyostat	Leica Ag Protect CM1950
Lam Kapama Cihazı	Leica CV5030
Otomatik Boyama Cihazı	Leica Stainer XL
Doku Takip Cihazı	Sakura Tissue-Tell VIP6
Mikroskop	Olympus CX41
Mikroskop	Olympus Trinoküler BX53
Stereo Mikroskop	Olympus SZ61

Kullanım Amacı

Çeşitli Mikroskop Sistemleriyle Araştırmacılara Görüntüleme Hizmeti Vermektir

Makine-Teçhizat

Zebrabalığı Vivaryumu

300 Akvaryum Kapasiteli,
Merkezi Filtrasyonlu Sistemi

Zebtec Merkezi Filtrasyonlu Zebrabalığı Akvaryum Sistemi
(Techniplast) Millipore RiOs Ters Ozmoz Su Arıtma Sistemi

50 Akvaryum Kapasiteli Bağımsız
Karantina Akvaryum Sistemi

Zebtec Bağımsız Akvaryum Sistemi (Techniplast)

4 Adet Mikroenjeksiyon ve
Manipülasyon İstasyonu

Zeiss Stemi 508 Stereomikroskop,
WPI PV830 Pnömatik Pompa, Narishige Mikromanipülatör
Olympus SZX10, SC50 Kamera (12 bit, 15-70 fps)
Olympus SZX16, Floresan Ataçman (GFP, RFP), XC50 Kamera
Sutter P-97 Needle Puller

Kemirgen Vivaryumu

Bireysel Havalandırılmalı 1234 Fare Kafesi

Bireysel Havalandırılmalı 120 Sıçan Kafesi

7 Adet Hava Besleme Ünitesi

Konvansiyonel 90 Fare Kafesi

Konvansiyonel 150 Fare Kafesi

Kafes Değiştirmek için 10 Adet Biyogüvenlik Kabini

Kullanım Amacı

Bu Kafesler Çalışmaların
Tamamen Dış Çevreden
İzole Bir Şekilde
Gerçekleştirilmesini
Sağlamaktadır.

Oda Şartlarında Hayvanların
Barındırılmasını Sağlar

Kafeslerin Temiz Koşullarda
Değiştirilmesi Amacıyla
Kullanılır



Makine-Teçhizat

İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarları (GLP Sertifikalı)

Kullanım Amacı	İklimlendirme kabini	Memmert /HPP260 (1adet) Memmert /HPP 750 (1 adet)
Test Maddesi/Standart Madde Muhafaza	Derin Dondurucu	Bosch / KG GSUU37A
	Buzdolabı	Uğur / USS 374DTKE (2 adet)
Kağıt ve Elektronik Materyal Arşivlenmesi	Kağıt ve Elektronik Materyal Arşiv Dolabı	Orçelik
	Açılı Çalkalayıcı	Thermo Scientific/Compact Digital Rotator
Biyofarmasotik Karakterizasyon -Test Ön Hazırlık	Analitik Terazi	Sartorius/Quintix 224-1S
	Kaba Terazi	Sartorius/Entris 8221S
	Buzdolabı	Bosch/KSV36Al31 (1 adet), Uğur/USS 748DIKL (1 adet)
Materyal Saklama Koşullarının Sağlanması	Derin Dondurucu	Bosch/GSN51AW
	Blok Isıtıcı	Boekel/113002 (2 adet), Stuart/SBH130D (1 adet)
Biyofarmasotik Karakterizasyon -Test Ön Hazırlık	Çalkalamalı Blok Isıtıcı	Thermo Scientific/ Digital Heating Shaking Dry Bath
	Çeker Ocak	Kötterman/2-401-GAAAAY
	Elektroforez Güç Kaynağı	BioRad/PowerPac Basic (1 adet), Consort/EV 3610 (1 adet)
Primer Yapı Analizleri/ Biyo-Farmasötik Karakterizasyon	Elektroforez Tankı	BioRad/ MiniProtean TetraCell (1 adet), Serva/BV-104 (1 adet)
	İzoelektrik Fokuslama Cihazı	BioRad/ Protean i2 IEF Cell
	Western Blotter	BioRad/ Trans-Blot Turbo
	Isıtıcıli Manyetik Karıştırıcı	Thermo Scientific/Cimarec+
	Mikrodalga Fırın	Beko/200 EXN
Biyofarmasotik Karakterizasyon -Test Ön Hazırlık	Mini Santrifüj	Thermo Scientific/MySpin 6
	Orbital Çalkalayıcı	Thermo Scientific/Compact Digital Mini Rotator
	pH Metre	Mettler Toledo/Seven Excellence

Makine-Teçhizat

Soğutmalı Santrifüj	Thermo Scientific/MicroCL 17R
Su Banyosu	Nüve/NB9
Tüp Çevirici	Thermo Scientific/Tube Rovelver/Rotator
Vorteks	Thermo Scientific/LP
Vakum Pompası	KNF/N840
Ozmometre	Gonotec/Osmomat 3000D
Kütle Spektrometresi	Waters/Xevo G2 XS QTOF MS
Ultra Performans Sıvı Kromatografi (UPLC) Sistemi	Waters/Acquity H-Class Bio
UV-Vis Spektrofotometre	Shimadzu/UV1800
Otoklav	Hırayama/HG50 (1 adet)
Çalkalamalı Su Banyosu	Memmert/WNB14 (1 adet)
Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı	Thermo/SP131320-33Q (1 adet)
Hassas Terazi	Sartorius/ENTRIS822-1S (1 adet)
Analitik Terazi	Kern/ABT220-5DM (1 adet)
Vorteks	Thermo/LP (1 adet)
Membran Filtrasyon Düzeneği/Vakum Pompası	EZFITBASE3 (1 adet) Knf/N840 FT18 (1 adet)
Biyogüvenlik Kabini	Thermo/S2020 1.2 (1 Adet)
Soğutmalı Inkübatör	Memmert/IPP110 (1 Adet)
Inkübatör	Thermo/51028718 (2 Adet)

Kullanım Amacı

Biyofarmasotik
Karakterizasyon
-Test Ön Hazırlık

Ozmolalite Tayini

Primer Yapı Analizleri/
Biyo-Farmasötik Karakterizasyon

Miktar Tayini, Biyolojik
Aktivite, *in-vitro* Testler

Mikrobiyoloji Lab-Buhar ile
Sterilizasyon

Mikrobiyolojik Testler için Ön
Hazırlık İşlemleri

Mikrobiyolojik Testler için Sıvı
Örneklerin Filtrasyonu

Mikroorganizma Ekim Alanı

Mikroorganizma Gelişimi için
Uygun Sıcaklığın Sağlanması

Kullanım Amacı

Materyal Saklama
Koşullarının Sağlanması

Atıkların Dekontaminasyonu

Kuru Hava Sterilizasyon

Mikoplazma Gelişimi için
Uygun Sıcaklığın Sağlanması

Mycoplasma Analizi
-Ön Hazırlık İşlemleri

Mikroorganizma Tespiti

Sterilite Testi

Histopatolojik Çalışmalarda
Dokuyu Hazır Hale Getirmek

Histopatolojik Deneylerde Kesit
Alınması

Histopatoloji
-Test Ön Hazırlık

Histopatolojik
Boyama Çalışmaları

Histopatolojik Deneylerde Doku
Takibi İşlemi Gerçekleştirmek

Materyal-Saklanma Koşullarının
Sağlanması

Histopatoloji
-Test Ön Hazırlık

Histopatolojik Çalışmalar ve
Ön Hazırlık

Makine-Teçhizat

Buzdolabı	Uğur/USS 374 DTKE (2 Adet)
Atık Otoklavı	Getinge/VS90(1 Adet)
Etüv	Binder/ED 53(1 Adet)
Karbondioksitli İnkübatör	New Brunswick/Galaxy 170S (1 Adet)
Su Banyosu	Nüve/NB 9 (1 Adet)
Mikroskop	Olympus/CX23LED RFS1 (1 adet)
Kapalı Sterilite Test Sistemi	Sartorius/16419 (1 adet)
Doku Gömme Cihazı	Zenontec 1020 (1 ADET)
Rotary Mikrotom	Leica RM2245 (1 ADET)
Etüv	NÜVEFN400 (1 ADET)
Su Banyosu	Leica HI1210 (1 ADET)
Otomatik Boyama Cihazı	Leica Stainer XL (1 ADET)
Doku Takip Cihazı	Deksan- Sakura Tissue-Tell VIP6 (1 ADET)
Buzdolabı	Bosch (2 ADET)
Derin Dondurucu/-80 °C	İncekaralar- Dikey Tip Premium HEF U410024 (1 ADET)
Analitik Terazi	Antest- Sartorius/GE512-OCE (1 ADET)
Çeker Ocak	Koterman (1 ADET)
Makroskopi Kabini	MC100/Ser-Med (1 ADET)

Makine-Teçhizat

Derin Dondurucu -20 °C

Bosch/KG GSUU37A (1 ADET)

Buzdolabı +4 °C

Uğur/KSV36AI31 (1 ADET)

Bireysel Havalandırmalı Sıçan Kafes Sistemi-Kafesler ve Rakları

Tecniplast/Blueline IVC

Kafes Değişirme İstasyonu

Tecniplast/CS5 Evo Plus

Çift Taraflı Hayvan Transfer Kabini

Threeshine

Altık Boşaltma Kabini

Nuaire/AllerGard™ ES NU-607

Altık Doldurma İstasyonu

SteelCo/SBD Easy

Hassas Terazı

Sartorius

Elektronik Terazı

Sartorius

Oda Tipi Otoklav

Getinge/GEV102222

Oda Tipi Kafes Yıkama Cihazı

Getinge/9122

Suluk Yıkama Cihazı

Tecniplast/E-Line

+4 °C Buzdolabı

Uğur

Class IIA Biyogüvenlik Kabini

Thermo Holter Lamin Air

+4 °C Buzdolabı (Tıbbi Atık)

Beko

Kullanım Amacı

Biyolojik Arşiv Materyallerinin
Saklanması ve Uygun
Koşullarının Sağlanması

Preklinik Testler Deney
Hayvanları Bakım ve
Barındırma

Preklinik Testler
-Ön Hazırlık

Preklinik Testler
-Yıkama ve Sterilizasyon

Materyal Saklama
Koşullarının Sağlanması

Preklinik Testler Test
Maddesi Hazırlanması

Preklinik Testler
-Biyolojik Atıkların Kısa Süreli
Depolanması

Kullanım Amacı

Saflaştırma
-Biyofarmasötik Arge ve Pilot Üretim

Biyofarmasötik Arge ve Pilot Üretim
-Test Ön Hazırlık

Biyofarmasötik Arge ve
Pilot Üretim Amplifikasyon

Biyofarmasötik Arge ve Pilot Üretim
-Örnek Saklama

Biyofarmasötik Arge ve Pilot Üretim
-Primer Yapı Tayini

Makine-Teçhizat

İBG-FARMA Platformu

Akta Avant	GE Healthcare/150/2239812
pH Metre	Mettler Toledo/S400-Bio (1 adet), Hanna Instruments Inc./Edge (1 adet)
Vortex	Thermo Sci./LP Vortex Mixer (3 adet)
Terazi	Sartorius/Entris822-1S
Hassas Terazi	Kern/ABT 220-5DM
Santrifüj	ThermoSci./Micro CL17R
Rotatör	Thermo Sci./Compact Digital Mini Rotator
Micro Santrifüj	Thermo Sci./MYSPIN6 SPROUT
Ultrasonik Banyo	İsolab SN2018UC10B0049
Ultrasaf Su Sistemi	Sartorius/Arium Pro UF 35905942
İletkenlik Ölçer	Mettler Toledo/Seven2GoS3-Field Kit B813628905
Mikrodalga Fırın	Beko/MWB 2000EXN 1510054-601
Isıtcılı Karıştırıcı	Thermo Sci./SP131320-33Q C1768141045152
Biyogüvenlik Kabini	Thermo/S2020 1.1841649300
Çeker Ocak	Köttermann Systemlabor/2-401-GAAAAAY 2-401-018865
Santrifüj	Eppendorf/Centrifuge 57025702DR136894
Su Banyosu	Nüve/NB 9 7Lt 03.3327(2 adet)
Mini Santrifüj	Thermo Sci./MySPIN 6HSC35272
PCR Cihazı	Applied Biosystems/SimpliAmp Thermo Cyclor
Derin Dondurucu	Bosch
Buzdolabı +4°C	Bosch/(2 adet)
SDS Cihazı	Biorad/042BR16809

Makine-Teçhizat

Vi-Cell	Beckman Coulter/MetaFLEX B93017
Cell Metric	Solentim CM1072
Biyoreaktör 7Lt	EZ2/Applikon P182472-86
Biyoreaktör 3Lt	MyControl/Applikon S30022983-252 (4 adet)
İnkübatör	Memmert/INCO153 (2 adet)
Biyogüvenlik Kabini	Thermo Sci./S2020 1.2 (2 adet)
Transfeksiyon Cihazları	Lonza/4D-Nucleofector Core Unit 817B1176 (1 adet) Lonza/4D-Nucleofector X Unit 817X0361 (1 adet)
Vi-Cell XR	Beckman Coulter AY52628
Optik Mikroskop	Carl Zeiss/Axio Vert.A12849001056
Mobius Single Use Bioreactor, Merck 50L	Merck
Mobius Single Use Bioreactor, Merck 200L	Merck
Sıvı Azot Örnek Depolama Tankı (-196 °C)	Worthington, LABS20K
Derin Dondurucu (-80°C)	Eppendorf Premium HEF U410 24
Ultra Performans Sıvı Kromatografi (UPLC) Sistemi	Waters/Acquity H-Class Bio UPLC
SPR	GE/Biacore T200
Kapiler Elektroferez	Beckman Coulter/PA800Plus
Buzdolabı	Uğur
Derin Dondurucu	Bosch

Kullanım Amacı

Biyofarmasötik Arge ve Pilot Üretim
-Metabolik Aktivite Ölçüm Cihazı

Monoklonalite Kanıtlayan Hücre
Görüntü Cihazı

Memeli Hücre Büyütme Sistemi

Biyofarmasötik Arge ve Pilot Üretim
- Memeli Hücre Büyütme Sistemi

Biyofarmasötik Arge ve Pilot Üretim
-Hücre Kültürü Büyütme Cihazı

Biyofarmasötik Arge ve Pilot Üretim
-Hücre Kültürü Ön Hazırlık

Biyofarmasötik Arge ve Pilot Üretim
-Elektroporasyon

Biyofarmasötik Arge ve Pilot Üretim
-Hücre Sayım Cihazı

Biyofarmasötik Arge ve Pilot Üretim
-Hücre Görüntüleme Cihazı

Biyofarmasötik Arge ve Pilot Üretim
- Büyük Ölçek Memeli Hücre
Büyütme Sistemi

Biyofarmasötik Arge ve Pilot Üretim
-Örnek Saklama

Biyofarmasötik
Karakterizasyon

Materyal Saklama
Koşullarının Sağlanması

Kullanım Amacı

Biyofarmasötik
Karakterizasyon Testleri
-Ön Hazırlık

Saklama Koşullarının
Sağlanması

Ön Hazırlık

Kalitatif/Kantitatif Analiz

Hücre Kültürü Uygulamaları

Makine-Teçhizat

Vakum Pompası	GAST/DOA-P504A
Vakumlu Fırın	Nüve/EV018
Isıticılı Manyetik Karıştırıcı	Thermo Scientific/Cimarec+
Vorteks	Thermo Scientific/LP
Çeker Ocak	Köttermann
Soğutmalı Santrifüj	Thermo Scientific/MicroCL 17R

Biyobanka ve Biyomoleküler Kaynaklar

Derin Dondurucu -86 °C Dikey Tip	Eppendorf Premium HEF U410 24 (2 Adet)
Derin Dondurucu	Bosch (-20C)GSN51AW30
Buzdolabı	Uğur (+4) USS 748 Lt.Dikey (4adet)
Derin Dondurucu	Siemens -20 (GS26DN10NE)-Bosch
Derin Dondurucu	+4Siemens(Bosch+4 328 Lt.)
Buzdolabı	İndesit İki Kapılı
Buzdolabı	İki Kapılı Beko B 8459 SMN 70 cm.
Vortex Cihazı	Thermo Scientific Eled-88880018 model (2adet)
Rototör Cihazı- (Tube Revolver)	Thermo Scientific Eled 88881002
Yüksek Akımlı Güç Kaynağı	Biorad-Power Pac Universal
Standart Güç Kaynağı	Biorad-Power Pac Basic
Su banyosu	Nüve/N9
Mikroskop	Olympus CKX41
PCR Cihazı	SimpliAmp ThermalCycler

Makine-Teçhizat

Mini Horizontal Elektroforez Sistemi	Thermo OWL OWL-B1A
Soğutmalı Mikro Santrifüj	Hettich Mikro 200 R
Karbondiyoksit İnkübatörü	Thermo Forma TF-371 (2 adet)
Sınıf II Biyogüvenlikli Hava Kabini	Thermo Scientific-Safe 2020
Sıvı Azot Örnek Depolama Tankı (-80 °C)	MVE Vario1539R-MDD (2 adet)
Sıvı Azot Örnek Depolama Tankı (-196 °C)	Worthington, LABS40K (4 adet)
Sıvı Azot Örnek Depolama Tankı (-196 °C)	Worthington, LABS20K (2 adet)
Hız Kontrollü Programlanabilir Dondurucu	Planer, KRYO560-16-M (1 adet)

Kullanım Amacı

Kalitatif/Kantitatif Analiz

Ön Hazırlık

Hücre Kültürü
Uygulamaları

Saklama Koşullarının
Sağlanması

Ön Hazırlık

Bilgi-İletişim İmkanları

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG)'nde personel kayıtları, görevlendirme, performans değerlendirme, hizmet birimleri rezervasyon işlemleri ve akademik yayın, patent gibi faaliyetlerin takibi gibi kritik süreçler için ihtiyaç duyulan bilgi sistemleri merkezimizde çalışmakta olan yazılım ekibi tarafından üretilmektedir. Yazılım geliştirme süreci modüler olarak tasarlanmıştır. 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 ve böylece veri tekrarı engellenmektedir.

Bu süreçte merkezimizde aşağıda listelenen bilgi sistemleri oluşturulmuştur:

- Personel Bilgi Sistemi
- Rezervasyon Bilgi Sistemi
- Personel Değerlendirme Bilgi Sistemi
- Akademik Faaliyetler (Yayın, Patent) Bilgi Sistemi
- İçerik Yönetim Sistemi
- Proje Bilgi Sistemi
- Sorun Takip Sistemi
- Duyuru Bilgi Sistemi
- Etik Kurul Bilgi Sistemi
- Eğitim Faaliyetleri Bilgi Sistemi

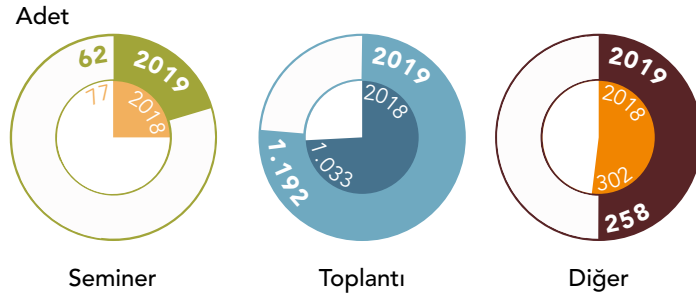


Personel Bilgi Sistemi; İBG’de iş ilanlarının duyurulması, iş başvurularının kabulü, yeni personel talebi, stajyer başvuruları, personelin yurtiçi/yurtdışı görevlendirmelerinin yapıldığı bir sistemdir. İnsan Kaynakları Birimimiz tarafından oluşturulan personel kaydı, İBG resmi websitemizin rehber menüsünde ve ilgili departman sayfasında çalışan olarak anında görüntülenmeye başlamaktadır. Yeni personel, Araştırma Grubu lideri ise ilgili personelin iletişim bilgileri ile Araştırma Grubu sayfası websitemizde otomatik olarak oluşturulmaktadır.

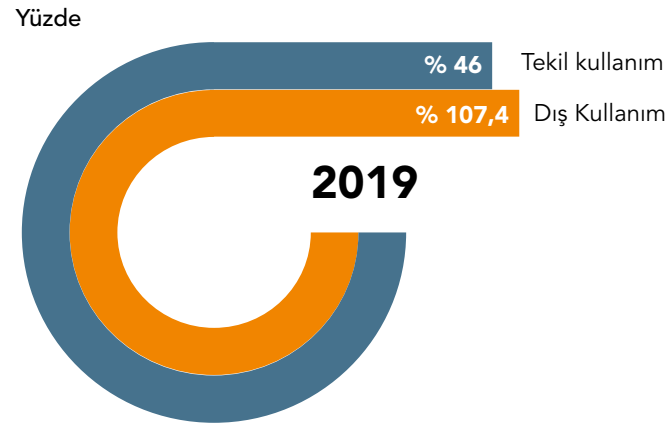
Rezervasyon Bilgi Sistemi; Sınırlı sayıda bulunan toplantı salonlarının (11 adet) etkin kullanılması ve İBG’de yürütülen internal, iş birliği ya da eğitim seminerleri ile bilgilendirme, iş veya grup toplantılarının kayıt altına alınarak takip edilebilmesi için oluşturulan bir sistemdir. 2019 yılında 1.512 adet toplantı odası rezervasyonu yapılmıştır. Rezervasyonların 62’si seminer, 1.192 toplantı ve bunların dışında 258 rezervasyon yapılmıştır.

2019 yılı Mart ayında hizmet birimleri rezervasyonlarının yönetilmesi için websitesi üzerinden online başvuru alan ve randevuların birim yöneticisi tarafından onay/red verilebildiği tüm rezervasyon sürecinin izlenebildiği modül rezervasyon sistemine eklenmiştir. Bir önceki yıl ile kıyaslandığında tekil kullanıcı sayısı %46 oranında, dış kullanım ise %107,4 oranında artmıştır. Günde ortalama 7 saat hizmete açık olan birimlerimizin kullanımı %44 oranındadır. 2019 yılında bu altyapıda bulunan hizmet ve cihazların dış kullanım sayısı 2.024 olmuştur. Sisteme ilerleyen dönemlerde cihaz bakım-onarım sürelerinin takip edilebileceği ve bakım süreleri yaklaştığında otomatik uyarı veren bir yapıya dönüşmesi planlanmaktadır.

Bir önceki yıla göre yapılan rezervasyonlar



2018 yılıyla kıyaslandığında tekil ve dış kullanıcı artış oranı



%44
Kullanım Oranı

Personel Değerlendirme Bilgi Sistemi; 2018 yılında ilk defa hayata geçirdiğimiz Performans Değerlendirme modülü ile 2019 yılında bir hafta içerisinde toplam 119 personelimiz mesleki becerileri üzerinden değerlendirilmiştir. Değerlendirmeyi yapabilmek için minimum 2 ay çalışma şartı aranmıştır. Personale yürüttükleri işin kalitesi, işe yaklaşımı, iletişim becerileri ve eğer yönetici pozisyonunda ise yönetim becerileri ile ilgili sorular yöneltilmiştir. Öncelikle çalışanın kendisini değerlendirmesi beklenmiş sonrasında bağlı olduğu yöneticisinin çalışanın değerlendirilmesi sağlanmıştır. Yönetici değerlendirmesinden sonra çalışana tekrar geri bildirim yapma imkanı sağlanmıştır. Böylece çalışan değerlendirmesi şeffaf bir şekilde yürütülmüştür. Değerlendirme sonuçları Komisyon tarafından incelenip kişilerin pozitif gelişimleri yönünde kararlar alınması planlanmaktadır. Araştırma grup liderleri için farklı bir değerlendirme modülü oluşturulmuştur. Toplam 25 grup lideri 2019 yılı içerisinde yürüttükleri projeler, tezler, sahip oldukları ödüller, yayınlar, bildiriler, davetli konuşmacı oldukları sözlü bildiriler, kitap/kitap bölümleri, hakemlikler, editörlükler, akademik ve/veya idari görevleri, akademik üyelikleri üzerinden değerlendirilecektir.

Akademik Faaliyetler (Yayın, Patent) Bilgi Sistemi; Araştırmacıların h-index, atıf, yayın, proje, yürüttükleri tezler vb. araştırma faaliyetlerini barındıran hem proje bilgi sistemi ile hem grup lideri performans değerlendirme sistemi ile entegre çalışan bir sistem olarak tasarlanmıştır. Yıl boyunca yürütülen akademik faaliyetler grup lideri tarafından girilmekte, girilen veriler grup liderinin yine sistem üzerinden işaretlemesi ile kendi websayfasında anlık olarak yayınlanabilmektedir. Performans değerlendirme esnasında buraya girilen bilgiler çekilmekte

ek olarak geleceğe ilişkin planları ve ilgili yılda gerçekleştirdiklerinin kayıt altına alınması beklenmektedir. Ayrıca sisteme her girildiğinde İBG'nin toplam akademik faaliyetlerine yaptığı katkıyı izleyebilmektedir.

İçerik Yönetim Sistemi; İBG'de yer alan araştırma gruplarının kendi websayfalarını yönetebilmeleri için oluşturulan sistemdir. Bu alanda araştırma grup lideri, bursiyer ilanı verebilmekte, kendi araştırmaları hakkında haber yayınlatabilmekte ve akademik faaliyetler modülünü kullanarak yayınlarını vb. çalışmalarını websayfalarında listeleyebilmektedir.

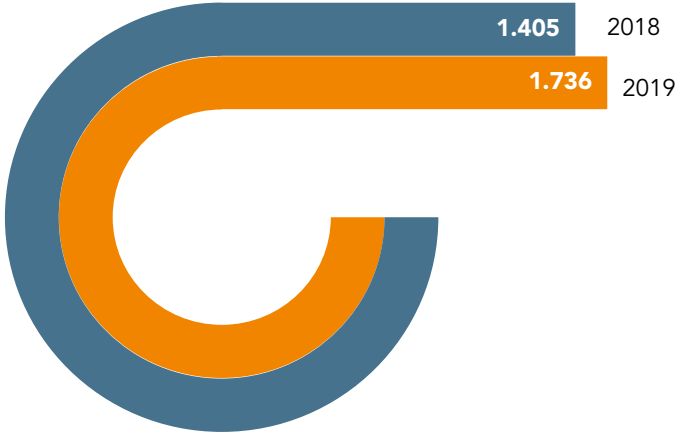
Proje Bilgi Sistemi; İBG araştırmacılarının dahil oldukları tüm projelerin bütçe, çalışan, fon sağlayıcı ve işbirliği kapsamında takiplerinin yapılması ve yönetilmesi için oluşturulmuş bir sistemdir. Sözleşme ile belirlenen tutarların gerçekleşen tutarlar ile karşılaştırması, projelerde bursiyer olarak çalışan kişilerin çalışma süreleri boyunca takibi gibi işlemler yürütülmektedir.

Etik Kurul Bilgi Sistemi; İBG'de faaliyette olan Hayvan Deneyleri Etik Kurulu ile Girişimsel Olmayan Etik Kurullar için online başvuru alma ile başlayan sekreteryaya onayı, başvuruya danışman atama ve kurul onayı ile devam eden süreçlerin takibi ve yönetilmesi için oluşturulan sistemdir. Danışman onayından geçen başvuruların toplantı gündemine alındığı ve toplantı kararlarının yine sistem üzerinden oluşturulduğu ve çıktılarının alındığı bir sistemdir.

Sorun Takip Sistemi; İBG'de karşılaşılan sorunları kayıt altına alarak soruna cevap verme ve çözme sürelerini takip edebilmek için oluşturulmuş bir sistemdir. 2019 yılında binanın teknik ve bilişim altyapısı ile laboratuvar cihazları hakkında oluşturulan 1.736 destek/onarım talebine

2018 ve 2019 yıllarında cevap verilen STS talepleri

Adet



cevap verilmiştir. Yine 2019 yılı içerisinde İBG-BİP tarafından HPC için talep takip sistemi oluşturulmuştur. Buna göre 84 talebe çözüm üretilmiştir.

Duyuru Bilgi Sistemi; İBG’de planlanan ve gerçekleşen aktiviteler bina içerisinde yer alan LCD ekranlar üzerinden yapılan duyurularla personel ile paylaşılmaktadır.

Eğitim Faaliyetleri Bilgi Sistemi; İBG kurulduğu tarihten başlayarak her düzeyde araştırmacıya eğitim alma imkanı sağlamaktadır. Sistem üzerinden yapılan eğitim talepleri 2018 yılında güz ve yaz olmak üzere toplam başvuru yapan 345 lisans öğrencisinden 45’i, 2019 yılında sadece yaz döneminde başvuran 149 lisans öğrencisinden 45’i İBG’de eğitim almıştır.

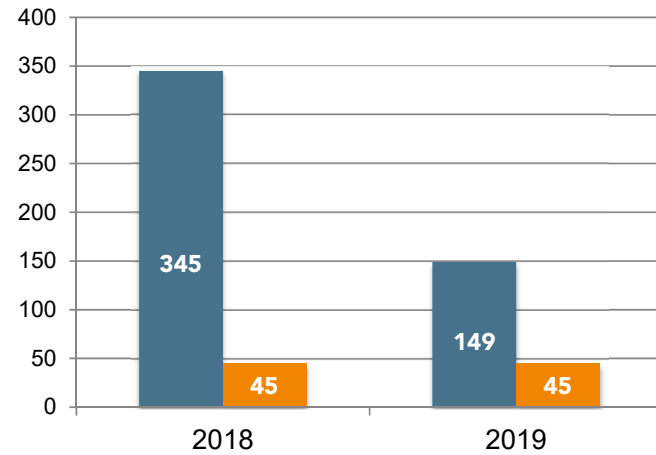
Etkinlik Yönetimi Modülü Ocak 2018 tarihinden itibaren kullanılmaya başlanmıştır. 2018’den itibaren kayıt yaptıran kişilerin bilgilerinin kontrolünün yapılması ve doğrulanması, bildiri kabulü ve değerlendirme süreçlerinin de dahil edildiği bir yapıya kavuşmuştur. 2019 yılında düzenlenen Biyomedikal Optik ve Biyofotonik

Kurs Serisi – I, Workshop on Research Integrity, HIBIT 2019, 10 Kasım İBG Bilim Günü etkinlik kayıtları ve kabulleri bu sistem kullanılarak yapılmıştır.

Staj Başvuru ve kabul sayısı

Adet

■ Başvuru ■ Kabul



İBG Bilgi Teknolojileri Altyapısı, merkez çalışanlarını ve merkezde sürmekte olan araştırmacılara destek sağlayacak şekilde kurgulanmıştır. Birim cihazların 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 Biriminin 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 ve DECT telefonlar
- Yazdırma, tarama ve fotokopi özellikli ağ yazıcıları

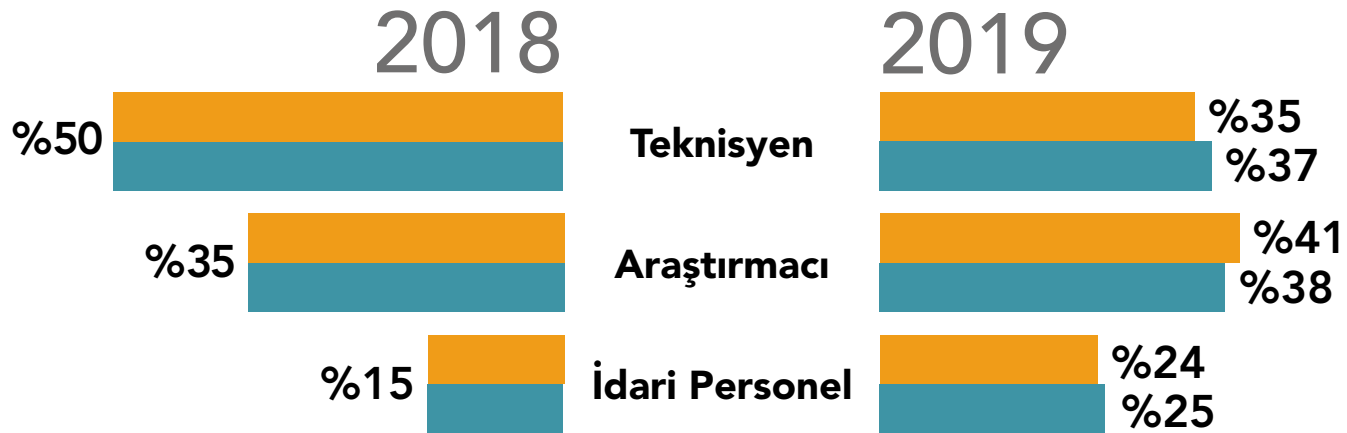
Bina güvenliği ve sürdürülebilirliği için teknik destek;

- Koridor, özellikli oda (GLP, GMP vs.), dış alan güvenlik kameraları ve sayısal kayıt sistemleri
- Bina girişleri ve özellikli oda erişim kontrol (kimlik doğrulamalı kilitler) kapı, turnike ve bariyerler
- İnternet üzerinden veri transferinin güvenliğini sağlayan güvenlik duvarı
- İnternet 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
- DEÜ üzerinden ULAKNET çıkışlı internet bağlantısı
- 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



%52
Kadın

%48
Erkek

%53
Kadın

%47
Erkek

İnsan kaynakları birimi 6550 sayılı Kanun kapsamındaki hükümler uyarınca organizasyon şemasının iyileştirilmesi ve güncellenmesi, personel performans ve gelişim sürecinin yapılandırılmasını sağlamıştır. Bu kapsamda tüm çalışanlar İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG) organizasyonu ve performans sistemi hakkında bilgilendirilmiş ve tüm çalışanların performans ve yetkinlik değerlendirilmesi sağlanmıştır.

Personel sözleşme ve görevlendirme protokollerinin revizyonları tamamlanmış, görev tanımları her bir birimde çalışan üyeler ve yöneticiler için ayrı ayrı hazırlanmış, personel işe alımı sürecinde gerekli olan "Personel Talep Formu" gibi formlar, personel özlük dosyaları, İnsan Kaynakları alanında gerekli olan diğer formlar (izin, fazla mesai, ilişik kesme formu, görevlendirme vb.) oluşturulmuş ve kullanılmaya başlanmıştır.

Personel alımı İşkur üzerinden "Kurum Dışı Kamu İşçi Alımı İlan Formu" ile veya vasıfsız personel alma işlemi Kamu İlanı kapsamında gerçekleştirilmiştir. Ayrıca ilanlar fırsat eşitliği sağlamak ve daha çok kişiye erişebilmek amacıyla İBG resmi web sitesi ve ilgili profesyonel web sitelerinde duyurulmuştur.

İBG'ye işe alım sürecinde adaylar önce başvuru dosyası üzerinden incelenmekte, aranan koşulları taşıyan adaylar mülakata davet edilmekte, işe alım talebinde bulunan birim yöneticisi ile İnsan Kaynakları Yöneticisinin ortak mülakatı ve değerlendirmesi ile adaylar sıralanmaktadır. Adayın alacağı ücret yasal kurallar ve adayın diplomaları ile tecrübesi dikkate alınarak belirlenmekte, insan kaynakları biriminde yürütülen süreç, müdürün onayı ile finalize edilmektedir. Daha önce belirtildiği gibi bazı merkez çalışanlarının işe alımı Yönetim Kurulu

onayı ile gerçekleştirilebilmektedir.

İBG'de çalışan sağlığı ve güvenliği konusunda bilgilendirme ve ilgili mevzuatlara uyum kapsamında İş Sağlığı ve Güvenliği Eğitimleri verilmiştir.

Yabancı çalışanların çalışma izinlerine yönelik süreçler tanımlanmış ve yabancı personellerin işe alınması sağlanmıştır.

İBG'de çalışmaya başlayan her yeni personel için İş Sağlığı ve Güvenliği eğitimi ile birlikte İşyeri Sağlık Eğitimi düzenlenmektedir. İş Sağlığı ve Güvenliğine yönelik 2018 yılında oluşturulan Acil Durum Koordinatörlüğü, Yangın Mücadele, Koruma ve Haberleşme, Arama-Kurtarma-Tahliye ve İlk Yardım ekiplerine ilk yardım, arama kurtarma ve yangın eğitimleri verilmiş ve 2019 yılı içerisinde iki kez tatbikat düzenlemiştir.

Yaşam bilimleri alanında güçlü araştırma, sağlık biyoteknolojisi alanında yenilikçi uygulamalar ve kaliteli insan gücü yetiştirme gibi önemli ulusal hedef ve misyonları yüklenmiş bir kurum olan İBG'nin kuruluş protokolünde planladığı İnsan Kaynağı ile 2019 yılı sonu itibarıyla gerçekleşen İnsan Kaynağı dağılımı grafikleştirilmiştir.

Bu plana göre 2019 yılı hedeflerimizde 4 yönetici, 99 araştırma personeli, 98 teknik personel ve 26 destek (idari) personel olmak üzere toplam 227 kişiye ulaşan bir kadro inşa etmek vardı. Ancak tahsis edilen bütçe kaynaklarının gecikmeli olarak kullanıma açılması ve döviz kurlarında yaşanan farkların gelen bütçeye yansımaması sonucunda zorunlu yatırım olarak planlanan kalemleri aksatmamak adına personel planlamamızın sadece %67'sini başarabilmiş durumdayız. Bu nedenle İnsan Kaynakları hedeflerimizi güncelleyerek 2025 yılı sonunda toplamda

yaklaşık maksimum %30'luk bir büyüme öngörülmüştür ki bu rakam 2021 yılı planlanan rakamın dahi %37 oranında altında kalmaktadır. İBG'nin performans hedefleri açısından, bu hedeflerin ana aktörü olan araştırmacı kadroların yarı yarıya oluşturulabilmiş olması önemli bir eksiklik olarak görülmektedir.

İnsan Kaynağı önlemleri olarak görevlendirme ile diğer kamu kurumlarından işe alımların yapılmasına öncelik verilmeye başlanmıştır. Ayrıca 2019 yılı sonu itibarıyla doğrudan kurum bütçesinden maaş almayan, ancak dış kaynaklı projelerden finanse edilen 60'ı Doktora, 52'si Yüksek Lisans ve 1'i Lisans öğrencisi olmak üzere toplam 113 öğrenci araştırma faaliyetlerine destek vermektedir.

2019 yılı sonu itibarı ile dış kaynaklı projelerden finanse edilen öğrencilerin dağılımı

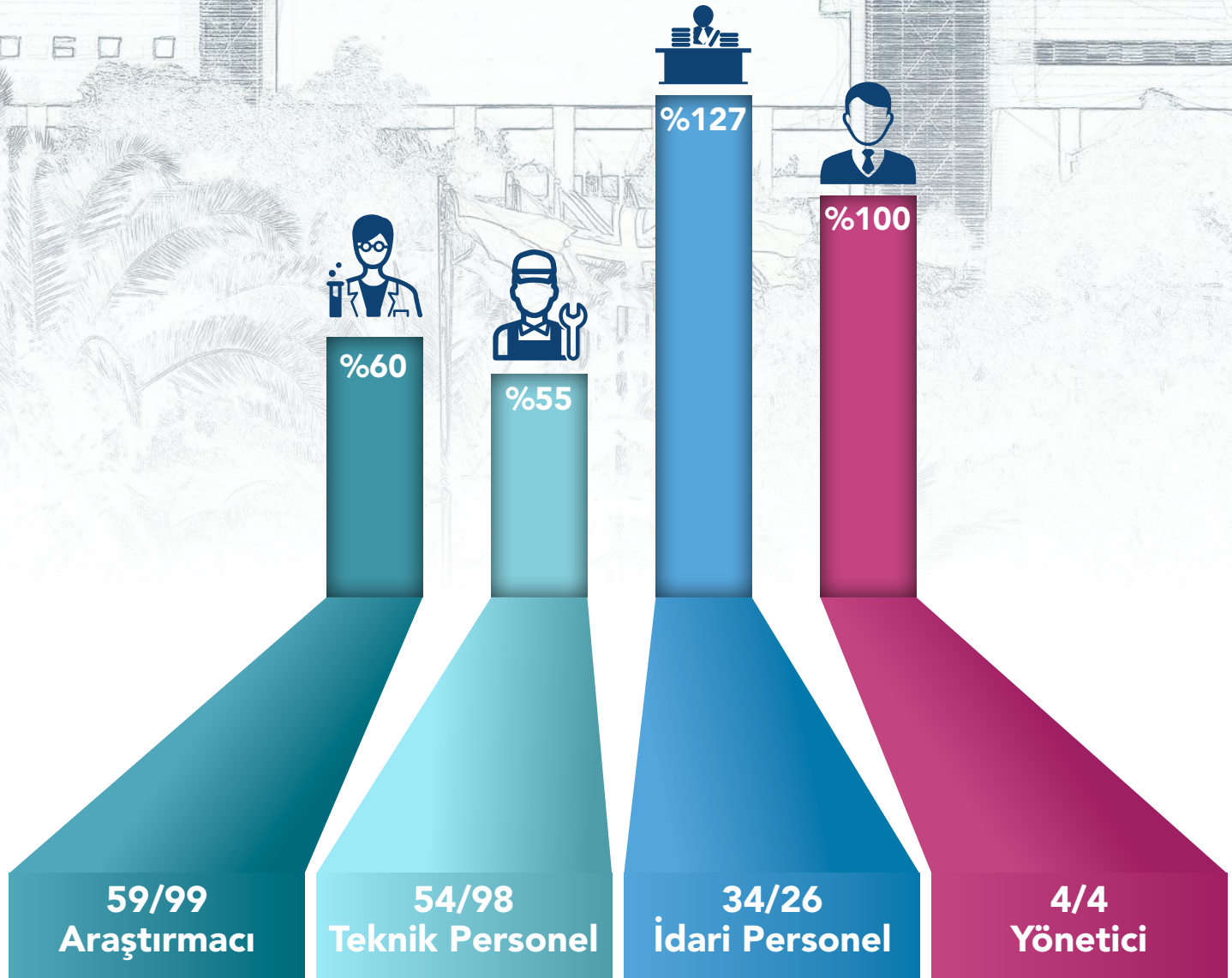
Öğrenci Sayısı	
Doktora	60
Yüksek Lisans	52
Lisans	1
TOPLAM	113

Geçtiğimiz yıllarda da bahsedilen İBG'de görevlendirilmelerinde YÖK nezdinde veya DEÜ'de döner sermaye ödemelerinden kaynaklanan devam etmekte olan sorunlar nedeni ile İBG'de yer alan 2 yabancı uyruklu araştırma grup lideri İnsan Kaynağı tablomuzda yer almamaktadır. Özellikle görevlendirme ile gelen akademik personelle ilgili olarak finansal

anlamda ve bu kişilerin tez yöneticisi olabilmeleri konularında henüz çözülmemiş olan sorunların var olması araştırma insan gücü konusunda birçok belirsizliği de gündeme getirmektedir.

2019 yılı içerisinde National Institutes of Health (NIH)'ten tersine beyin göçü ile bir grup lideri çalışmalarına başlamıştır. Daha önce Fransa'da CNRS'te kıdemli araştırmacı olarak çalışmakta olan Dr. Stefan Dimitrov TÜBİTAK 2232 Uluslararası Lider Araştırmacılar Programı kapsamında destekli olarak İBG kadrosunda yer almıştır. Ayrıca Akdeniz Üniversitesi'nden görevlendirme ile Protein Mühendisliği alanında çalışmalar yürüten bir grup lideri daha laboratuvarını kurmuştur. University of Nebraska'da 8 yıl öğretim üyesi olarak çalışan Mehmet İNAN, İBG'de aynı zamanda Teknolojik Araştırmalar Programı Direktör Yardımcısı olarak görev almaktadır.

Gerçekleşme Oranları



Gerçekleşen / Planlanan Personel Sayıları

Sunulan Hizmetler

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG)'nde iç ve dış kullanıcıların kullanımına sunulan hizmetler Araştırma Destek Birimleri kapsamında veya Ar-Ge laboratuvarlarında gerçekleştirilmektedir. Araştırma Destek Birimlerinde 2019 yılında gerçekleştirilen hizmetler aşağıda sıralanmıştır:

a) Elektron Mikroskopi Birimi

- Taramalı Elektron Mikroskopi (SEM) ile çeşitli örnek takipleri, biyolojik veya biyolojik olmayan numuneler için örnek hazırlama, kritik Nokta Kurutma, Altın kaplama, SEM inceleme ve görüntüleme
- EDX analizi
- Taramalı Geçirimli Elektron Mikroskobu ((S)TEM) ile STEM için örnek hazırlama, biyolojik veya biyolojik olmayan numuneler için örnek hazırlama, çözeltiler için grid üzerinde örnek hazırlama, yarı ince kesit alma, yarı ince kesit için toluidine boyama, grid üzerine ince kesit alma, grid üzerinde ince kesitte kontrast boyama, (S)TEM inceleme ve görüntüleme

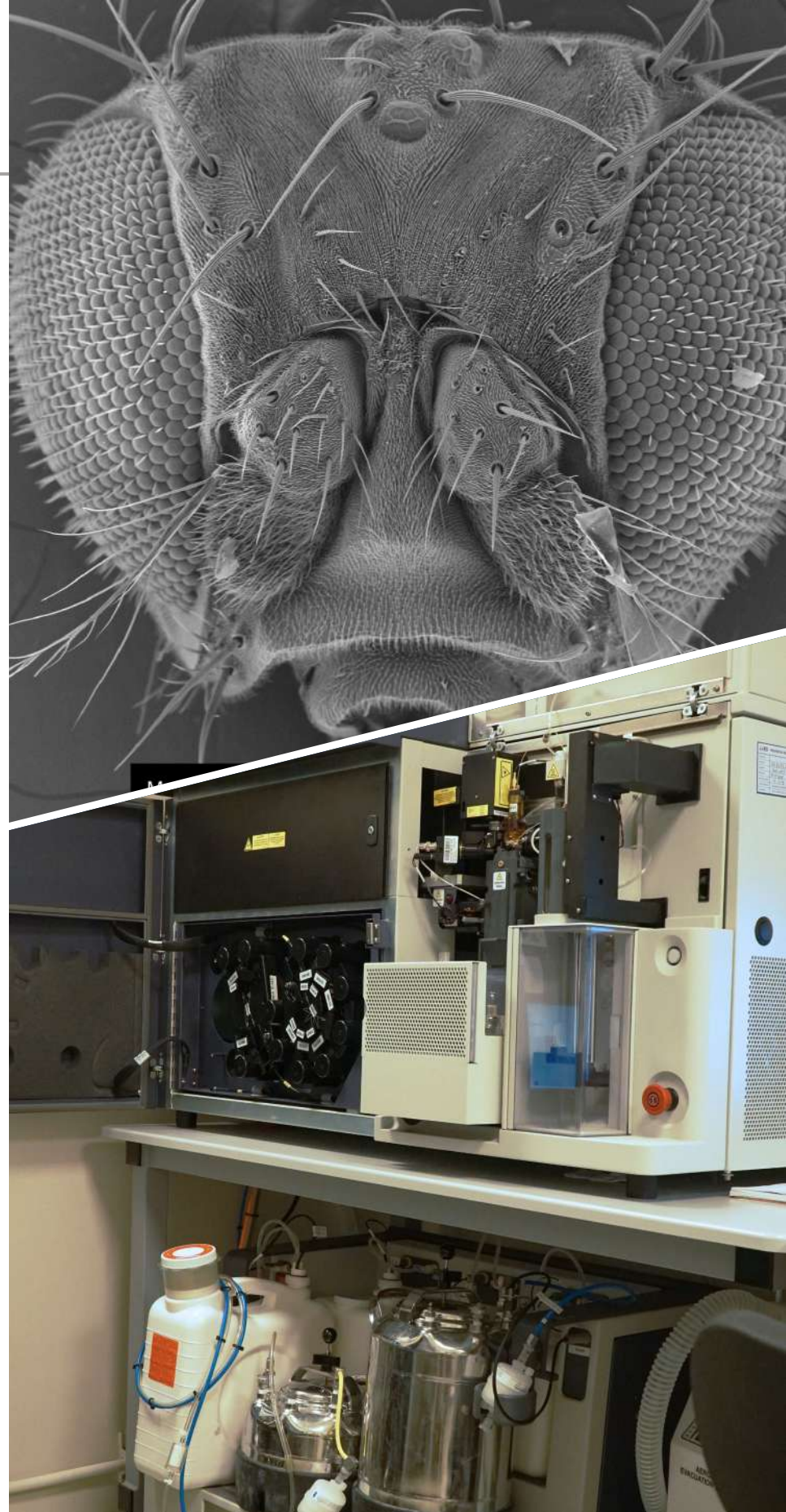
b) Akış Sitometrisi ve Hücre Ayrılama Birimi

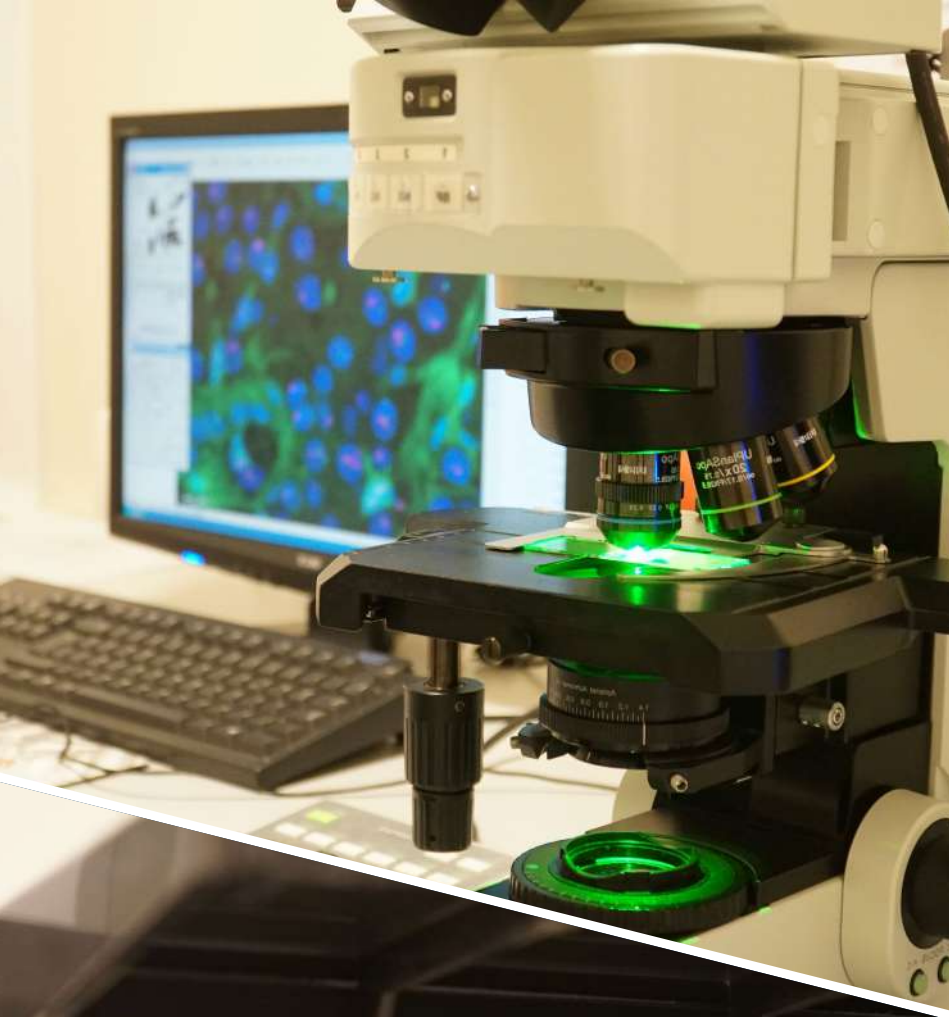
- Akış sitometrisi
- Hücre sıralama

c) 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 probalar 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 sistemine 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 malzeme yüzeyindeki 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.



- 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.

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 büyütmelerde görüntüleme çalışmaları yapılabilmektedir.

-Aydınlık Alan Görüntüleme Hizmeti

- Birimde Olympus CKX41 inverted ışık mikroskopları bulunmaktadır. Olympus DP25 kamera ile 4X, 10X, 20X ve 40X objektifler kullanılarak farklı büyütmelerde aydınlık alan görüntüleme hizmeti verilmektedir.

d) Histopatoloji

-FFPE (Formalin Fixed Paraffin Embedding) dokudan boş kesit hazırlama hizmeti: Parafine gömülü İnsan veya Hayvan dokularından mikrotom ile istenilen kalınlıkta kesit alma işlemidir.

-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.

-Frozen kesit hazırlama hizmeti: İnsan veya Hayvan dokularına ait örnekleri kriyostat cihazında





medium içerisine gömülüp istenilen koşullarda dondurulur. Kriyostat mikrotomunda istenilen kalınlıkta kesitler alınarak, kesitler adhesivli lam üzerine aktarılır.

-İmmunfloresan boyama hizmeti: Dondurulmuş dokudan cryostat cihazı ile alınan kesitlere floresanla işaretli antikor uygulanmasıdır.

-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 incelenmesi yapılmış, İnsan veya Hayvan dokuları, Formalin ile fikse edilerek, istenilen alanlar veya dokunun tamamını doku takip kasetlerine yerleştirme süreci Makroskopik Örnekleme 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.

-Doku takip cihazı kullanımı hizmeti: Histopatoloji biriminde bulunan otomatik doku takip cihazının araştırmacılar tarafından kullanılması hizmetidir.

-Mikrotom kullanımı hizmeti: Parafine gömülü dokulardan kesit hazırlanması için mikrotom kullanım hizmetidir

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

-Cryostat cihaz kullanımı hizmeti: Araştırmacıların dondurulmuş dokularından Cryostat cihazı ile kesit alma hizmetidir.

-H&E boyama ve kapama cihazı kullanımı hizmeti: Lam üzerine alınmış kesitlerin H&E ile boyanma ve lamel ile kapatılma sürecini yürüten cihazın kullanım hizmetidir.

e) Vivaryum

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

- Kemirgen Vivaryum

Kemirgen Vivaryumunda mikrobiyolojik bariyerli koşullarda hayvan bakım, barındırma ve üretim hizmeti verilmiş, Veteriner Hekim gözetiminde rutin sağlık ve refah kontrolü yapılmıştır. Araştırmanın niteliğine göre transgenik, immunsupresif vb. gibi farklı özellikteki 23 fare hattı için özel bakım ve üretim koşulları sağlanmış ve üretim-bakım hizmeti verilmiştir. Bu hayvan hatlarından bir kısmı yıl içerisinde yapılan 3 farklı canlı hayvan ithalatı sayesinde İBG'ye kazandırılmıştır. İBG araştırmacılarının yürüttüğü 10 projede kemirgen modeli kullanılmıştır. Bu çalışmalarda araştırmacılara teknik destek sağlanmış, toplam 53 farklı kullanıcıya yaklaşık 600 kere hizmet verilmiştir. 2019 yılında toplam 2 personel (temizlik personeli) istihdam edilmiştir. Böylece Kemirgen Birimi'nde toplam personel sayısı 7'e ulaşmıştır. 2019 yılı içerisinde 4 ve 5. katlar için Tarım ve Orman Bakanlığı'ndan Çalışma izni alınmıştır. Fare, sıçan ve zebrabalığı'na ek olarak iznin kapsamına tavşan, kobay, gerbil ve hamster'da eklenmiştir. İzin alınmasının ardından İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU, GLP) prelinik çalışmaları bu laboratuvarlarda yapılmıştır ve Kasım ayında tüm personeliyle birlikte OECD-Türkak ortak denetimine girerek GLP onayının alınmasında katkıda bulunmuştur. Kemirgen biriminde bulunan hayvan hatlarının

sağlık takibini yapabilmek için yıl sonuna doğru satınalma süreci başlatılmıştır.

- Zebrabalığı Vivaryumu

Zebrabalığı vivaryumu 2018 yılında tam kapasitede çalışmış, balık üretimi, balık bakımı, genotipleme ve fenotipleme ve sistem bakımı zebrabalığı vivaryum ekibi tarafından yürütülmüştür. 2018 yılında 2 personel istihdam edilmiş ve eğitimleri tamamlanmıştır. Birim, zebrabalığı modelinin kullanımını desteklemek ve yaygınlaştırmak için araştırmacılara stereomikroskop ile görüntüleme, mikroenjeksiyon, mikromanipülasyon, transgenik hatlar ile kanser modellemesi, zenograft yöntemi ile kanser modellemesi ve metastaz kapasitesi ölçümü yöntemlerinde eğitim ve destek vermiş, deneylere katılmıştır. Bunun yanı sıra ülkemizde bulunan diğer zebrabalığı birimlerine (İstanbul, Ankara, Erzurum) zebrabalığı kullanım teknikleri eğitimi ve zebrabalığı satışı ile destek sağlamıştır.



Yönetim ve İç Kontrol Sistemi



Ana uğraş alanları araştırma ve yenilikçilik olan İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG)'nin etkin ve verimli yönetimi oldukça sofistike bir yönetim sistemi gerektirmektedir. Bu sistemin en üst düzeyinde yer alan yönetim kurulumuz konularında yetkin, ulusal ve uluslararası düzeyde önemli görevler yürütmüş kişilerden oluşmaktadır. Ana karar alma organı olan yönetim kurulu, yasayla belirlenmiş bir danışma kurulundan araştırma, yenilikçilik ve girişimcilik alanlarında danışmanlık hizmeti alma gücü ile de donatılmıştır. Bu genel çerçeve içerisinde İBG'nin Müdürü'nün bilimsel açıdan yetkin ve uluslararası bilim camiasında görünürlüğü ile öne çıkan bir lider baş araştırmacı olması Merkezin temsiliyeti ve makro düzeyde stratejik kararların alınmasında önemli sorumluluklar alma konusunda, İBG'nin araştırma faaliyetleri alanında çok farklı uzmanlıklar gerektiren yönetim faaliyetlerine hakim olabilmesi açısından önem taşımaktadır.

İç Kontrol sistemi gerçekleştirilme aşamasındadır.

Bunlara ek olarak İBG'nin toplam kalite yönetimi anlamında bütüncül bir yaklaşıma olan ihtiyacını karşılamak üzere bir planlama yapılmıştır. Müdürlüğe bağlı Kalite Yönetim Birimi adı altında bir yapılanma planlanmış ve İBG'nin Kalite Yönetim Sistemi üzerinde çalışacak bu birimi kurmak üzere bir çalışan istihdam edilmesi kararlaştırılmıştır. Bu bağlamda öncelikle İBG içerisinde parça parça gerçekleştirilmekte olan süreçlerdeki kalite unsurlarının yeterliliklerinin ve geliştirilmesi gereken alanların belirlenmesi ve önümüzdeki 5 yıl içerisinde ilgili tüm iç ve dış paydaşlarla işbirliği içerisinde İBG'yi daha verimli ve üretken kılabilecek çözüm önerilerinin ortaya konması, uygun önceliklendirme ile kalite iyileştirici faaliyetlere bir an önce başlanması ve bu yaklaşımların bir kurum kültürü haline getirilmesi, tüm bunlar yapılırken ulusal ve uluslararası güvenilirliği artırmak ve içeride kalite iyileştirme yaklaşımının sürdürülebilirliğini sağlamak üzere belirlenecek kalite akreditasyon programı veya programlarından tescil alma hedefine uygun adımlar atılması ve nihayetinde İBG'nin tüm alanlarda ilgili kalite akreditasyon belgeleri ile tescillenmesi amaçlanmaktadır.

AMAÇLAR VE HEDEFLER



Araştırma Altyapısının Amaç ve Hedefleri

Yaşadığımız yüzyıl, insan genom bilgilerinin çözülmesi ile başlamıştır. Özellikle, genombilim ve moleküler biyolojideki bilimsel buluşlar ile biyomühendislik ve biyoinformatik alanındaki teknolojik gelişmelere paralel olarak, biyoteknoloji küresel düzeyde kritik bir teknoloji haline gelmiş ve bu teknolojinin 2030'lu yıllarda küresel bir biyoekonomiyi tetikleyeceği konusunda somut veriler elde edilmiştir (*The Bioeconomy to 2030: designing a policy agenda, 2009, OECD*). Modern biyoteknoloji şimdiye kadar en çok sağlık alanında büyümüş ve geleceğin tıbbını biyotıp olarak şekillendirmiştir. Biyoteknoloji ürünü ilaçlardan kök hücre tedavisine, genom temelli risk analizlerinden yeni patojenlerin hızlı tanısına kadar çok geniş bir yelpazede uygulama alanı bulan sağlık biyoteknolojisi, insan sağlığının korunması ve hastalıkların tedavisinde, inovasyon ve nitelikli endüstriyel ürünlerin geliştirilmesi için vazgeçilmez bir teknolojidir.

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG)'nin misyonu yaşam bilimleri alanında güçlü temel ve translasyonel araştırmalar yaparak, hastalıkların önlenmesi, tanısı ve tedavisi için yenilikçi teknolojilerin ve ürünlerin geliştirilmesine öncülük etmektir.

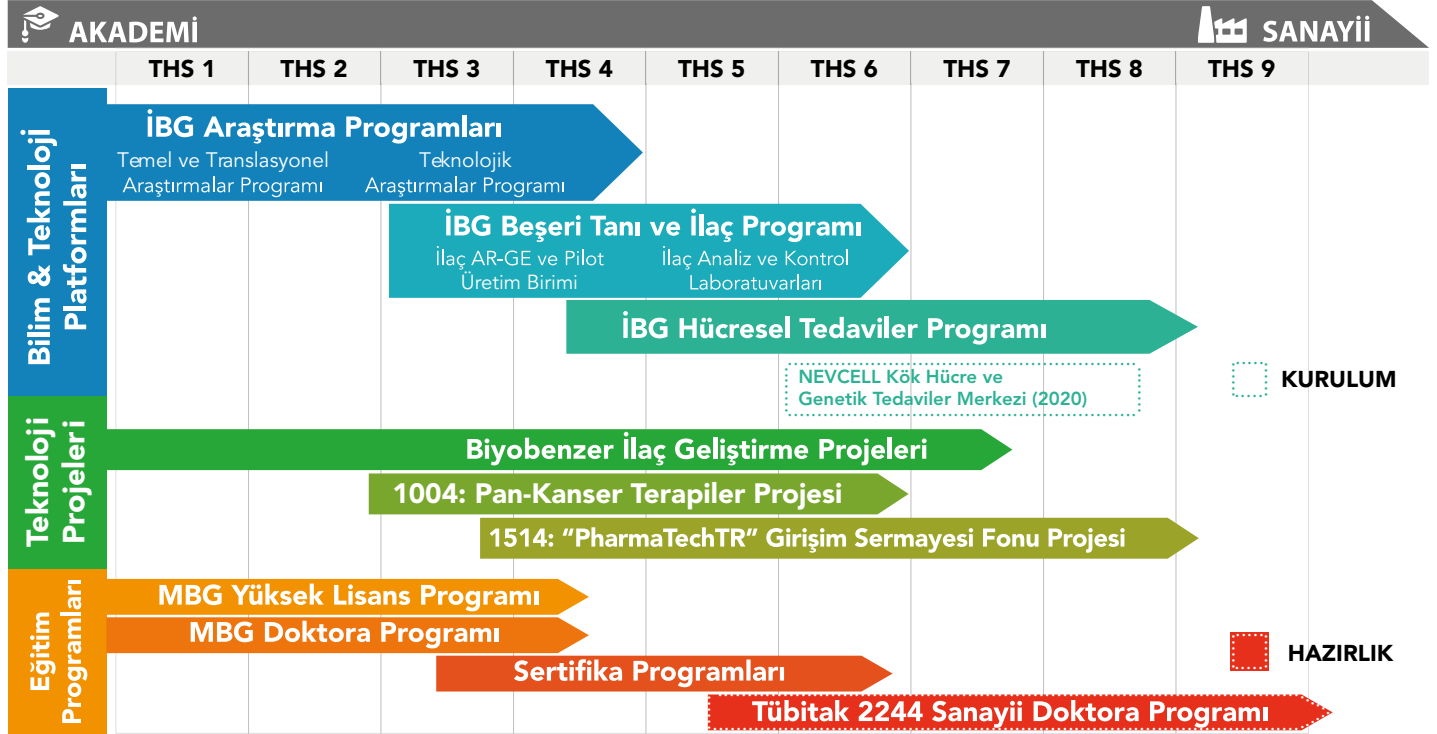
Bu misyon doğrultusunda İBG'nin başlıca amaçları:

- Biyotıp ve genom bilimlerinde güçlü temel, translasyonel ve teknolojik araştırmalar, endüstriyel Ar-Ge çalışmaları gerçekleştirmek,
- Sahip olduğu insan gücü ve teknik altyapısı ile hastalıkların önlenmesi, tanısı ve tedavisi için yenilikçi teknolojiler ve ürünler geliştirmek,
- Böylece evrensel bilime katkı sağlamak ve milli sanayimizi dönüştürmektir.

Bu amaçlara ulaşabilmek için belirlenen stratejik hedefler:

- Dinamik ve sürdürülebilir bir araştırma altyapısı yönetim modeli oluşturmak ve işletmek,
- Teknik açıdan kesintisiz ve sorunsuz çalışma olanağı sağlayan bir araştırma altyapısı olmak,
- Temel ve translasyonel araştırmalarda bilimsel mükemmeliyet sağlamak,
- Endüstriyel Ar-Ge çalışmaları yaparak sağlık biyoteknolojilerinde yenilikçi hizmet, teknoloji ve ürünler geliştirmek,
- Yaşam bilimleri alanındaki araştırmaları destekleyici hizmetlerde mükemmeliyet sağlamak,
- Yaşam bilimleri ve sağlık biyoteknolojilerinde nitelikli bilim insanı ve Ar-Ge personeli yetiştirmek,
- Ulusal ve uluslararası paydaşlarla entegrasyon sağlamaktır.

Temel Politikalar ve Öncelikler



Sanayimizin biyoteknolojide bir atılım yapabilmesinin önünde ciddi engeller vardır. Bu engellerin ortadan kaldırılması için İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG) yukarıdaki şekilde tanımlandığı gibi Teknoloji Hazırlık Seviyesi (THS) 1-9 düzeylerinin tamamını kapsayacak şekilde yapılandırılmıştır. İBG'deki Bilgi ve Teknoloji geliştirmeyi hedefleyen birimlerin entegre bir şekilde çalışacağı bu yapılanma ile, ülke önceliklerine uygun sağlık biyoteknolojileri alanında araştırma ve geliştirme çalışmalarının sürdürülebilirliğinin sağlanması önceliklendirilmiştir.

Bu bağlamda İBG'nin öncelikleri:

- Yaşam bilimleri, biyotıp ve genom alanında **güçlü temel bilimsel araştırmalarla, inovasyona ilham veren buluşlar** yapmak,
- Translasyonel ve teknolojik araştırmalar ile **yenilikçi ürün ve teknolojiler** geliştirmek, bunlarla ilgili **fikri ve sınai mülkiyet haklarını korumak**, bunların **ticarileştirilmesi için altyapı kurmak** dahil olmak üzere girişimlerde bulunmak,
- Özellikle nadir hastalıklar, kanser ve kişiye özgü hassas tıp (*precision medicine*) alanında yoğunlaşan araştırmalarla **yenilikçi ürün ve teknolojiler** geliştirmek,
- **Endüstriyel Ar-Ge araştırmaları yaparak hedefe özgü biyoteknolojik ilaçların**, geliştirilip ticarileştirilmesinde sanayicimizin ihtiyaç duyduğu teknik bilgi (know-how) transferi, ürün sertifikasyon analizleri, prelinik çalışmalar ve pilot üretim optimizasyon hizmetlerini sunmak,
- Ülkemizdeki diğer yükseköğretim ve kamu kurumları ile özel sektör kuruluşları başta olmak üzere, bilim ve teknoloji alanında faaliyet gösteren kişi ve kurumlara, uzman olduğu alanlarda **kaliteli hizmet ve danışmanlık** sunmak,
- Lisansüstü eğitim etkinlikleri ve sertifikalı kurslar başta olmak üzere, çeşitli eğitim enstrümanlarını kullanarak moleküler biyoloji, genetik ve sağlık teknolojileri için gerekli **nitelikli araştırmacı ve uzmanların** yetiştirilmesine destek vermek,
- Biyotıp ve genom bilimleri alanlarında ve bunlara dayalı teknolojik uygulamalarda etik değerler çerçevesinde **bilimsel özgürlüğün geliştirilmesi ve toplumun aydınlatılmasına** katkı sağlamak,
- Yukarıdaki öncelikler doğrultusunda, biyotıp ve genom bilimleri alanlarında küresel bir aktör olabilmek için **ulusal ve uluslararası araştırma ve inovasyon merkezlerine entegre** olmaktır.

Diğer Hususlar

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG)'nde araştırma birimleri ve teknik/idari alt yapı planlanırken performansın sürekli izlendiği bir sistem kurularak yeni temel bilgi üretimine özel bir önem verilmiş, İBG'de üretilen bu temel bilgilerin sağlık teknolojilere, tanı ve tedaviye yönelik ürünlere dönüşmesini sağlayacak platformlar kurgulanmıştır. Bu platformlar gerek İBG'deki araştırmacılar kapsamında geliştirilecek temel bilgilerin ürüne dönüşmesine yönelik Ar-Ge çalışmalarının gerçekleşmesine katkı sağlayacak, gerekse sanayinin ihtiyaç duyduğu ilaç ve toksisite analizlerinin yapılmasına ve kliniğin ihtiyaç duyduğu terapötiklerin üretimine destek verecektir.

İBG ülkemizin dışa bağımlılığını ve sağlık harcamalarını azaltmaya yönelik biyobenzer ilaç geliştirme projeleri yürütülürken, 1004 çağrısı kapsamında faz 1 projesi sunulan Pan-Kanser terapiler projesi ile kanserin erken tanısına, prognoz ve tedavi öngörüsüne yönelik platformların ve yenilikçi ilaçların geliştirilmesine yönelik çalışmalara başlamıştır.

Buna ek olarak İBG Nadir Hastalıklar konusuna odaklanmış ve uluslararası seviyede ileri araştırma ve geliştirme düzeyine taşımak amacıyla Avrupa Komisyonu, Horizon2020 ERA-CHAIR programı çerçevesinde bir proje başvurusu yapmıştır. İBG'nin 'Nadir Hastalıkları Araştırma ve Klinik Ürün Geliştirme' kapasitesini büyütmek ve bu alanda ülkemizde bir mükemmeliyet merkezi yaratmak amacıyla sunulan proje kapsamında İBG'de istihdamı sağlanacak ve nadir hastalıklar konusunda uluslararası düzeyde yetkin bir Lider Araştırmacı ve ekibi istihdam edilecek, projeye İBG'den birçok araştırmacının ve İBG Proje Birimi'nin katkı sağlaması planlanmıştır.

İBG ayrıca biyotıp ve genom bilimleri ve sağlık biyoteknolojileri insan gücü yetiştirmeye yönelik sertifika programları, kurslar ve diğer eğitim etkinlikleri gerçekleştirilmektedir. DEÜ ile iş birliği halinde bir Moleküler Biyoloji ve Genetik yüksek lisans ve doktora programı yürütülmektedir.



6.722.994,39 TL

TÜBİTAK Proje Bütçesi



42.604.749,55 TL

Gelir



43.996.256,58 TL

Gider



1.736.755,34. TL

Uluslararası Fon Desteği

FAALİYETLERE İLİŞKİN BİLGİ VE DEĞERLENDİRMELER



Mali Bilgiler

Bütçe Uygulama Sonuçları

6550 sayılı Araştırma Altyapılarının Desteklenmesine Dair Kanunun Uygulanmasına İlişkin Yönetmeliğin "Madde 46 - (1) Araştırma altyapısı, harcamalarının altyapının tabi olduğu mevzuat ve kuruluş protokolü çerçevesinde gerçekleştirildiğine ve tahsis edilen ödeneye ilişkin harcama belgeleri, banka transferleri gibi mali unsurların ilgili mevzuata uygunluğuna ilişkin Yeminli Mali Müşavir (YMM) raporu hazırlatarak her yıl Kurula iletir." Maddesi uyarınca, Araştırma Altyapıları Komisyonuna¹ iletilmek üzere Merkezimiz tarafından YMM raporumuz hazırlanmış olup detaylar raporun ekinde sunulmuştur.

Merkezimizin 2019 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 kanatine Yeminli Mali Müşavir tarafından varılmıştır.

Usul İncelemeleri

İzmir 21. Noterliği tarafından 27.12.2018 tarih ve 53675 yevmiye numarası ile İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi adına tasdik ettirilen Yevmiye defter kayıtlarına dayanak teşkil eden belgelerin usulüne uygun olduğu, ilgili deftere yapılan kayıt düzeninin Araştırma Altyapıları Bütçe ve Muhasebe Yönetmeliğine uygun olduğu, Tasdike

tabi defterlerden olan Yevmiye Defterinin İzmir 21. Noterliği tarafından 27.12.2018 tarih ve 53675 yevmiye numarası, Envanter ve Bilanço Defterinin İzmir 21. Noterliği tarafından 27.12.2018 tarih ve 53677 yevmiye numarası, Defteri Kebirin İzmir 21. Noterliği tarafından 27.12.2018 tarih ve 53676 yevmiye numarası, İzmir 21. Noterliğinin, 10.11.2017 Tarih ve 37847 sayı ile tasdik ettirilen Yönetim Kurulu Karar Defterinin kullanımına devam edildiği için ara tasdik işleminin İzmir 21. Noterliği tarafından 09.01.2019 tarih ve 01019 yevmiye numarası ile tasdik ettirildiği, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi tarafından yıl içinde verilmesi Gereken Geçici Vergi, Katma Değer Vergisi ve Muhtasar Beyannamelerin süresinde verildiği YMM tarafından belirtilmiştir.

Muhtasar Beyannamelerde 6550 sayılı Kanun'un Diğer muafiyet, indirim ve istisnaların uygulanması başlıklı 38-(1) maddesinde belirtilen hükümler kapsamında İlgili Vergi Dairesi ve Gelir İdaresi Başkanlığına 17.01.2018 tarih ve 48891 sayılı yazı ve diğer yazışmalar ile Gelir Vergisi Muafiyetine ilişkin teknik düzenlemeler ve diğer bilgilendirmeler için Muafiyet Özeldeski kapsamında yazışmaların ve işlemlerin başlatılması sonucu, Gelir idaresi Başkanlığının, Muhtasar e beyanname programının ekler bölümüne 6550 sayılı yasa ile sağlanan ilgili istisna kısmını eklemesi ile Haziran 2019 ayından itibaren aylık Muhtasar Beyannameler bu doğrultuda düzenlenmiştir. Bu işlemler sonucunda toplamda 1.896.203,05 TL istisna sağlanmıştır.

¹ 703 sayılı KHK'nın 211 ve 2018/3 sayılı Cumhurbaşkanlığı Genelgesi uyarınca Araştırma Altyapıları Kurulu kaldırılarak 6550 sayılı Kanunda Kurula verilen görevleri yürütmek üzere Araştırma Altyapıları Komisyonu kurulmuştur.

Temel Mali Tablolara İlişkin Açıklamalar

Araştırma Altyapısı tarafından hazırlanan mali raporda yer alan harcamalara ilişkin belgeler ile kayıtlar üzerinde;

- 6550 Sayılı Araştırma Altyapılarının Desteklenmesine Dair Kanun ve ilgili mevzuatı²
- Araştırma altyapısının kuruluş protokolü
- Araştırma Altyapısı Komisyonu kararları
- Araştırma altyapılarının tabi olduğu diğer mali mevzuat çerçevesinde YMM tarafından yapılan inceleme sonucu tespit edilen hususlar aşağıdadır:

Bilanço Kalemleri:

Hazır Değerler içerisinde yer alan Kasa hesabı bakiyesinin yapılan fiili sayım sonucu 308,34 TL olduğu ve bu tutarın 31.12.2019 tarihli Kasa Sayım Tutanağı ile de kayıt altına alındığı, ayrıca Türk Lirası Bankalar hesabı bakiyesinin 33.502.700,08 TL olduğu, yıl sonu itibari ile banka mutabakatlarının yapıldığı, Döviz hesabının kalanının 2.009.501,11 TL olduğu, dövizli hesapların dönem sonu kur değerlemelerinin mevzuata uygun olarak 31.12.2019 tarihli merkez bankası döviz alış kuru ile değerlendirildiği,

Faaliyet Alacaklarının 31.12.2019 tarihli Mizan kayıtlarına göre 366.960,24 TL'lik hacme ulaştığı yıl sonunda ise bu alacakların kalan tutarının 9.512,00 TL düştüğü ve kalan bu tutarın 72,00 TL sinin İstanbul Medipol Üniversitesi ile, kalan 9.440,00 TL'lik kısmının ise Koç Üniversitesine yapılan hizmetten kaynaklanan alacak olduğu,

Gelecek Aylara Ait Giderler ve Gelir Tahakkukları hesabının kalanının 183.939,13 TL olduğu, bu tutarın sigorta, internet ve yazılım

hizmet giderlerinden oluştuğu,

Diğer Dönen Varlıklar toplamının 3.096.300,16 TL olduğu bu tutarında Devreden KDV olduğu,

Maddi Duran Varlıklar içerisinde yer alan kalemlerden Dokuz Eylül Üniversitesinden Kuruluş Protokolü kapsamında devredilmiş sayılanlardan İBG'nin hali hazırda kullandığı arsa ve binalar tahsis yolu ile İBG'ye devredilerek kullanımına sunulmuştur. Üniversiteden devredilen Taşınır bakımından 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 herhangi bir giriş henüz yapılamadığı, Merkezin yasal kayıtları üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda 31.12.2019 tarihi itibari ile Amortisman Tabi İktisadi Kıymet toplamının 19.786.220,29 TL buna ilişkin 2019 yıl sonu birikmiş Amortisman tutarının ise 3.077.909,42 TL olduğu,

Faaliyet Borçlarının 31.12.2019 tarihli Mizan kayıtlarına göre 26.318.555,15 TL'lik hacme ulaştığı yıl sonunda ise bu borçların kalan tutarının 2.397.151,27 TL'ye düştüğü ve kalan bu tutarın ise en büyük kalemini teşkil eden 325.000,00 TL'nin Sem Laboratuvar Cihazları Paz. San. Tic. A.Ş., 320.000,00 TL'si ELSA Bilişim Anonim Şirketi ve 311.837,99 TL'si 2H Mühendislik San. Tic.

² 6550 Sayılı Araştırma Altyapılarının Desteklenmesine Dair Kanunun Uygulanmasına İlişkin Yönetmelik, Araştırma Altyapıları Satın Alma ve İhale Yönetmeliği, Araştırma Altyapıları Bütçe ve Muhasebe Yönetmeliği.

Ltd. Şti.'den alınmış olan mal ve hizmetlerle ilgili olduğu,

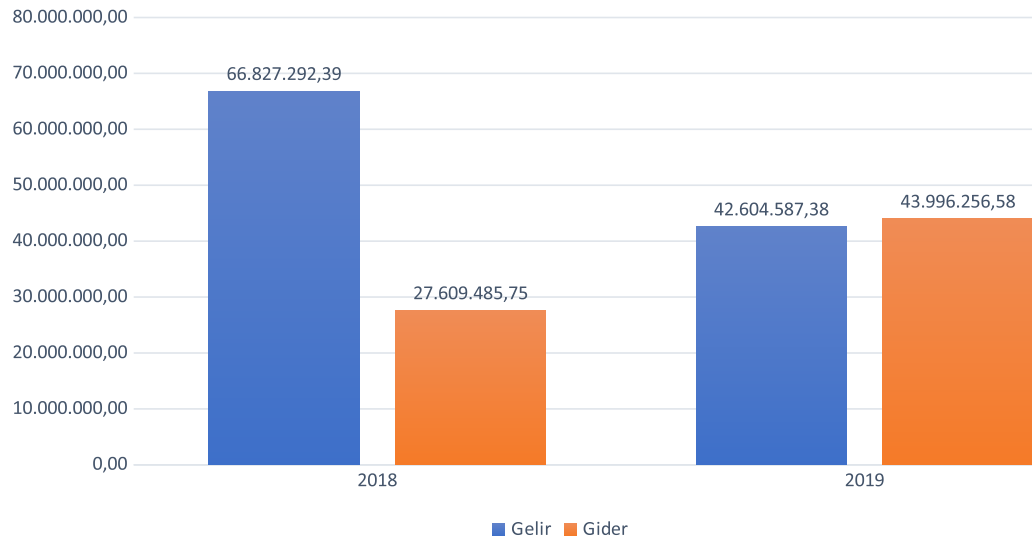
Ödenecek Diğer Yükümlülükler kaleminde yer alan 600.262,67 TL'nin 146.966,64TL'si Ödenecek Gelir Stopaj ve damga vergisin den, 344.940,25TL'sinin Ödenecek Sosyal Güvenlik Kesintilerinden oluştuğu, 106.902,88TL si Katma Değer Vergisi Tevkifat'ından kaynaklandığı diğer kalan tutar içerisinde yer alan 1.452,90TL. nin BES kesintilerinden kaynaklandığı, Merkezin çalışanlarına ödediği ücretlerin önemli bir kısmının Gelir Vergisi istisnasına tabi olduğu dolayısı ile 2018 yılında ve 2019 ilk 5 ayda fazladan ödenen ücret Gelir Vergisi stopajına ilişkin ilgili Vergi Dairesi nezdinde iade işlemleri başlatılmış ve 02.12.2019 tarih ve YMM-1743/42/2019-42 Sayılı YMM raporu 04.12.2019 tarih 1045832 sayı ile Balçova Vergi Dairesine teslim edilmiştir. Balçova Vergi Dairesi tarafından yersiz ve fazladan ödenen Ücret Gelir Stopajları ile Damga Vergileri tutarı 945.220,69TL'nin142.915,65TL. tutarı 11/2019 dönemi Muhtasar ve KDV tahakkuk tutarlarına, 2.913,86TL'si MTV'sine mahsup edilmiş, kalan 802.305,04TL'si Ziraat Bankası 9 Eylül Üniversitesi

/İzmir Şubesi nezdindeki 83969364-5001 no'lu Merkez hesabına 21.01.2020 tarihinde yatırılmıştır.

Bilançoda yer alan kalemlerin defter kayıtlarını doğru olarak yansıttığı, genel yönetim muhasebe yönetmeliğinde belirtilen ilkelere uygun olduğu YMM tarafından anlaşılmıştır.

Faaliyet Hesapları:

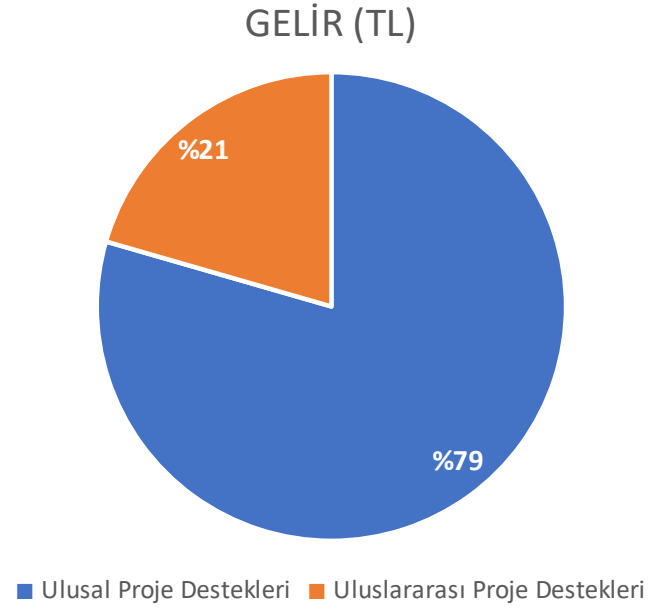
2019 döneminde araştırma altyapısının gelir ve gider hesaplarının "6550 Sayılı Araştırma Altyapılarının Desteklenmesine Dair Kanunun Araştırma Altyapıları Bütçe ve Muhasebe Yönetmeliğinde belirtilen hükümlere göre incelenmesi sonucunda altyapının, 2018 yılından hazır değerler (banka ve kasa toplamı) 35.313.307,49TL. nin 2019 yılına devir ettiği, 2019 yılında Merkezi Yönetim Bütçesinden Merkeze 29.000.000,00TL. aktarıldığı, TÜBİTAK projelerinden toplamda 6.722.994,39TL. destek sağlandığı ve Uluslararası kaynaklardan toplamda 1.736.755,34TL. Proje desteği sağlandığı, bunların toplamının 37.459.749,73TL. olduğu ayrıca aşağıda yer alan grafikte mal-hizmet gelirleri, bağış, faiz gelirleri ve diğer gelirler



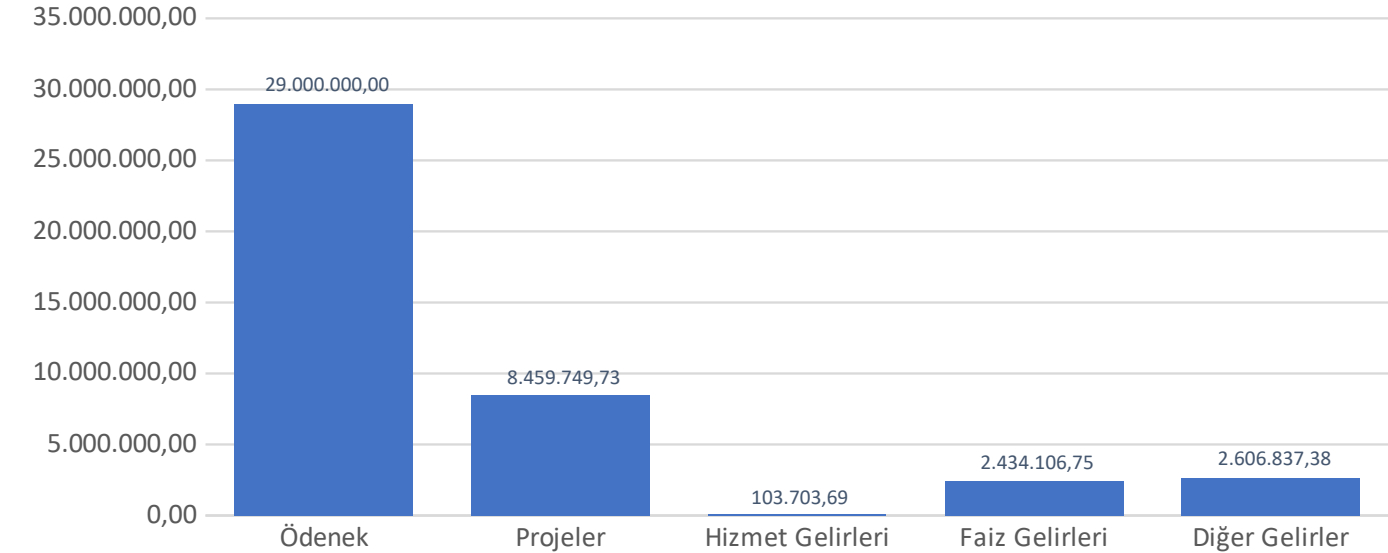
olmak üzere toplamda 5.144.647,82TL gelir elde ettiği, Gelir Kalemleri toplamının 42.604.749,55TL. olduğu, Amortisman Gideri (3.077.909,43) hariç 43.996.256,58TL giderinin olduğu görülmektedir.

Gelir-Gider Hesapları

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi Merkez Gelir Hesapları Araştırma Altyapıları Bütçe ve Muhasebe Yönetmeliği Hesap Planına göre 600-Gelirler Hesabı, 630-Giderler Hesapları kullanılarak kayıt edilmiştir. Merkez faiz geliri olan 1.752.923,98TL diğer gelirler alt hesabında takip edilmiştir. TÜBİTAK proje hesaplarına ait olan 681.506,97TL'lik tutar ve tek düzen hesap planı kurallarına uygun olarak 642 faiz gelirleri hesabında kayıt altına alınmıştır. Banka döviz hesapları ve döviz işlemlerine tabi satıcılar hesaplarından dolayı 497.517,01TL kur farkı geliri oluşmuş Değer ve Miktar değişimleri Gelirleri hesabında kayıt altına alınmıştır. 171.996,14TL. kur farkı hesabı da Değer ve Miktar değişimleri Giderleri hesabında kayıt altına alınmıştır.

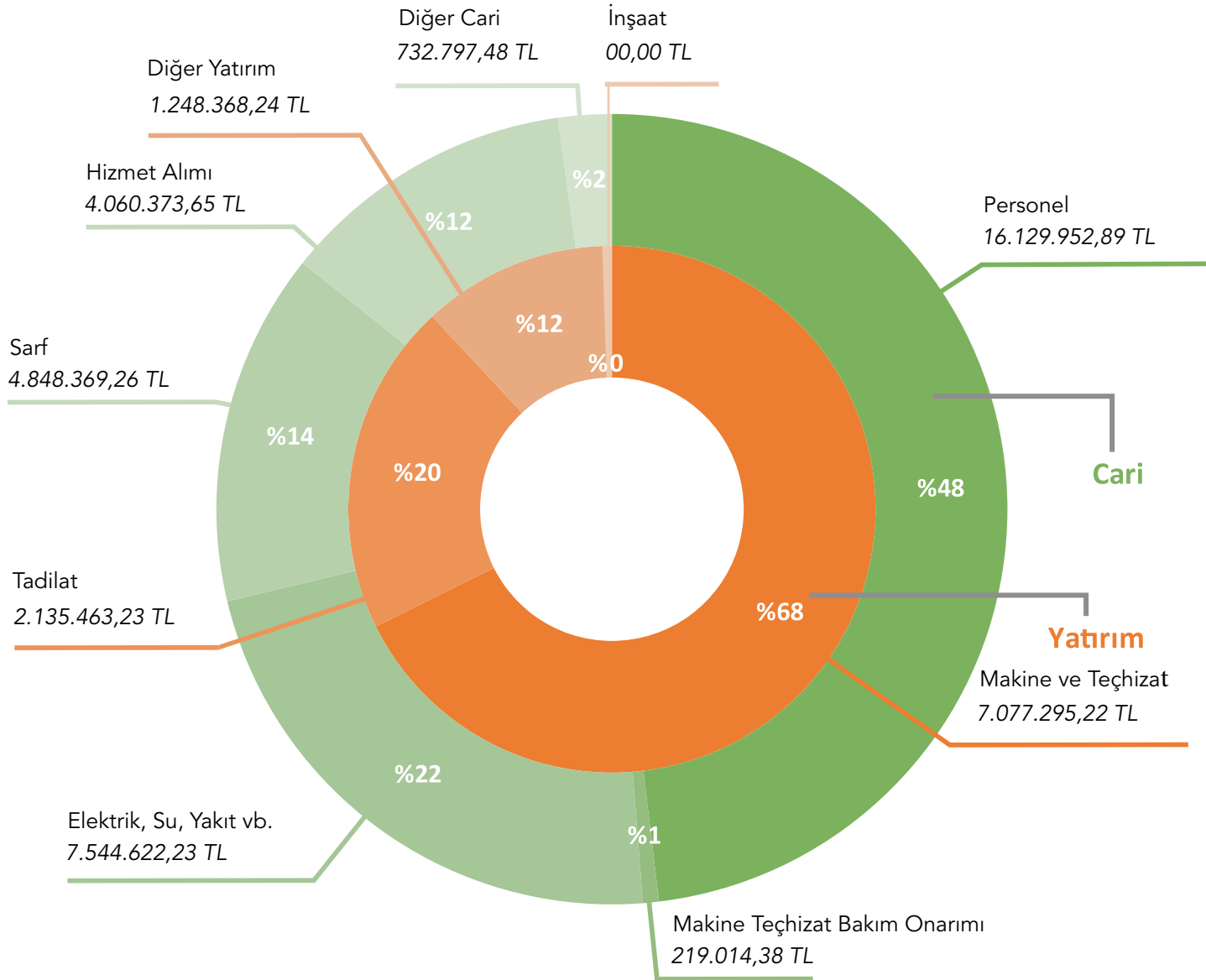


2019 yılı Gelir Dağılımı



Gelir kalemi bazında araştırma altyapısı gelirleri

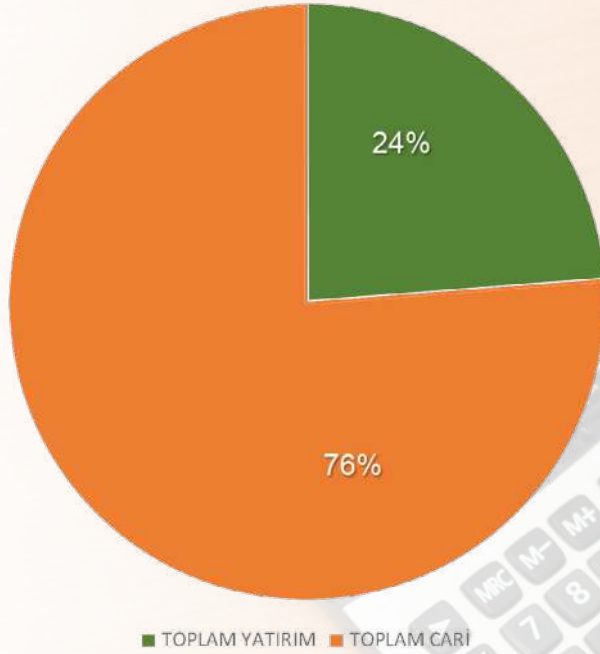
Araştırma Altyapısının Tüm (Merkez+TÜBİTAK+Diğer) Konsolide Harcama Kalemi Bazında Dağılımı³



³ 6550 Sayılı Kanun kapsamında aktarılan ödenek ve diğer tüm gelir kaynaklarından yapılan harcamaları gösterecek şekilde hazırlanacaktır.

Mali Denetim Sonuçları

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG) Harcamaların Uygunluğuna Dair Yeminli Mali Müşavir Raporunda yer aldığı üzere; 2019 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 varılmış ve Satın Almalar bakımından "2019 Yılı Eşik Değer Tablosu"na uyulduğu YMM tarafından belirtilmiştir.



Araştırma Altyapısı Komisyonu Tarafından Belirlenen Ücret Limitlerine Uygunluğun Değerlendirilmesi

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezinde T.C. Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı'nın 16.01.2019 tarih ve 35849109-050.01.04-8 sayılı yazısında belirtilen "Araştırma Altyapıları Personelinin Mali Haklarına İlişkin 2019 yılı Alt ve Üst Limitleri" Tablosunda belirtilen Ücret sınırları içerisinde personel ödemeleri yapıldığı;

Ayrıca "Yönetim Kurulu ve Danışma Kurulu Üyelerine 2019 Yılında Yapılacak Ödemeler" tablosu kapsamında Yönetim Kurulu üyelerine 2019'de toplam 630.01.05.01 hesapta yer alan brüt 91.997.77 TL'nin tahakkuk ettirildiği ve bu ödemelerin net tutarların limitler dahilinde üyelere ödendiği, 2019 yılında Danışma Kurulu üyelerine toplam 630.01.05.02 hesapta yer alan brüt 19.289,92 TL'nin tahakkuk ettirildiği ve bu ödemelerin net tutarların limitler dahilinde üyelere ödendiği YMM tarafından tespit edilmiştir.



12 241 364 TL

2019 yılında kabul edilen
projelerin toplam bütçesi



25 Araştırma Grubu

12 Tamamlanan Proje

54 Aktif Proje



6

Uluslararası
Fon Desteği

14

Uluslararası İşbirliği

18

Yeni Proje



38.106.649 TL

Devam Eden Projelerin Toplam Bütçesi

PERFORMANS BİLGİLERİ



Proje ve Faaliyet Bilgileri

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 bir bağlantı noktası olmayı, Teknolojik Araştırmalar programı kapsamında sağlığı korumaya ve tedaviye yönelik yenilikçi ürünlerin geliştirilmesini hedeflemektedir. Bu hedefe ulaşmak için İBG araştırma ekipleri, temel ve translasyon bilimler ile teknolojik bilimler alanlarında çalışan 25 bağımsız araştırma grubu ve 4 multidisipliner platformunun yapılanmasını sağlayacak şekilde düzenlenmiştir. Araştırma grupları Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programı ile Teknolojik Araştırmalar Programı olmak üzere iki program olarak yapılmış olup, bu ekiplerin 19'unu yöneten araştırma grup liderleri, İBG'ye ABD veya Avrupa'da yer alan saygın üniversiteler ve araştırma merkezlerinden tersine beyin göçü ile Türkiye'ye dönen araştırmacılar olup, 4'ü yabancı uyruklu araştırmacıdır. Araştırma grup liderleri/Platform direktörleri'nin 6'sı Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ), Akdeniz Üniversitesi gibi Türkiye'nin diğer değerli üniversitelerinden gelerek istihdam veya tam zamanlı görevlendirme ile İBG'de araştırma grubu/platformu yönetmekte olan, uluslararası araştırmayapmadeneyimleri olan, alanında yetkin araştırmacıdır. İBG'de yapılan araştırmaların toplum sağlığına ve ülkemize katkısını artırmak için İBG'de araştırma grup liderlerinin yanı sıra DEÜ'den veya diğer üniversitelerden (Ege Üniversitesi, Ekonomi Üniversitesi, Acıbadem Üniversitesi gibi) kısmi zamanlı görevlendirilen farklı klinik, temel tıp alanlarında uzman

araştırmacılar, istihdam yolu ile araştırma gruplarında ve hizmet birimlerinde çalışmakta olan araştırmacılar, araştırma teknisyenleri, Ar-Ge çalışanları da görev yapmaktadır. Tüm bu yapı bir arada değerlendirildiğinde İBG'de birbirini tamamlayan farklı alanlarda uzman genç ve deneyimli araştırmacılar ile klinisyenlerin birlikte çalıştığı özgün ve güçlü bir araştırma altyapısı bulunmaktadır. İBG'de araştırma gruplarında veya hizmet birimlerinde görev yapan araştırmacılar (59), teknisyenler ve teknik personel (54), idari çalışanlar (38) ile birlikte 151 çalışan ve lisansüstü eğitim araştırmalarını yürüten 100'den fazla öğrenci ile yaklaşık 250 kişilik bir kadro bulunmaktadır. Doktoralı araştırmacı sayısının 47 olduğu bu multidisipliner yapı kompleks bilimsel soruların yanıtlanabildiği, bilgi, teknoloji ve ürüne giden yolda sinerji oluşturmaktadır.

İBG'de devam etmekte olan bilimsel çalışmalar genel olarak özellikle nadir hastalıklar ve kanser alanlarına odaklanmış olup, bu alanlarda genomik, epigenomik, biyoinformatik, hesaplama yapısal biyoloji, immünoloji, sinirbilim, biyomühendislik gibi farklı alanlarda yetkin araştırmacılar ile nöroloji, metabolizma, gastroenteroloji, onkoloji, hematoloji gibi alanlarda uzmanlaşmış klinisyenler yeni bilgi ve ürünler geliştirmek için multidisipliner bir yaklaşımla çalışmaktadır. Bu araştırma gruplarını desteklemek ve kendi alanlarında özgün Ar-Ge çalışmaları yapmak üzere yapılandırılmış olan multidisipliner araştırma platformları ise Biyoinformatik analizler ve araçlar geliştirme (İBG-BİP), Biyoteknolojik ilaçlar (İBG-Farma) ve Hücresel tedavi ürünleri geliştirme (İBG-Nevcell), Biyobanka ve biyomoleküler kaynaklar (İBG-Biyobanka) oluşturma alanlarında

araştırma geliştirme ve hizmet faaliyetleri vermek üzere yapılanmakta, ülkemideki birçok kurum ve kuruluşa, özel sektöre danışmanlık ve hizmet vermektedir.

Bu nitelikli insan gücü ve altyapı desteği ile halihazırda İBG’de çalışmakta olan grup liderleri Aralık 2019 itibarıyla merkezimizde aktif olarak toplam 54 dış destekli proje yürütmektedir. Bunlardan 18’i 2019 yılında kabul edilen projelerdir (Bütçe: 12.241.364 TL). Aktif projelerin 14’ü uluslararası işbirliği içermektedir, bunların 6’sı uluslararası fonlarla desteklenmiştir. İBG de devam etmekte olan projelerin toplam bütçesi 38.106.649 TL’dir. Ayrıca 1 özel sektör destekli, 5 TÜBİTAK destekli ve 1 Fransa-Türkiye ikili işbirliği projesi desteklenmek üzere kabul edilmiştir, bunların bütçeleri henüz aktarılmamıştır. Bu projelerin tamamı İBG’de gerçekleşmesine karşın, bunlardan 4 TÜBİTAK projesi İBG envanterinde değildir. Çünkü bu projeler İBG’de yarı zamanlı çalışan araştırmacılarımıza ait olup, DEÜ rektörlüğü transferlerine onay vermemiştir. Ayrıca, İBG’de fiilen tam zamanlı olarak çalışan, ancak yasal nedenlerle İBG’de görevlendirilmesi mevcut durumda mümkün olmayan 2 yabancı uyruklu araştırmacının 6 projesi bulunmaktadır. Bunlara ek olarak, 2019’da 12 proje başarıyla tamamlanmış ve aktif proje envanterinden çıkarılmıştır.

Araştırma altyapımızın oluşturulmasında Türkiye dışından ülkemize beyin göçü sağlanması (Türk vatandaşı veya yabancı uyruklular) merkezin başarısı için çok önemlidir. Bu bağlamda özellikle TÜBİTAK tarafından ülkemize beyin göçünün önemi anlaşılmış olup, özel politikalar izlenmektedir. Bu kapsamda TÜBİTAK 2232 Uluslararası Lider Araştırmacı Programı kapsamında desteklenen bir lider baş araştırmacı

Kasım 2018’de İBG’de çalışmaya başlamıştır. TÜBİTAK programları kapsamında Türkiye’ye gelen yabancı uyruklu araştırmacıların çalışma izinlerine yönelik olarak yapılan yeni düzenlemelerin gelecek yıllarda yabancı araştırmacı istihdamına olumlu katkılar sağlayacağı öngörülmektedir. Ancak, özellikle yabancı uyrukluların Türkiye’de istihdamında yetkili olan Çalışma Bakanlığı gibi diğer kurumların konu ile ilgili tutumları açık olmayıp, bu tür personelin ülkemize ve merkezimize kazandırılmasında zaman kaybı yaşanmakta, çalışma izni alınmasında sorunlar yaşanmaktadır. Özellikle yabancı uyruklu doktoralı araştırmacıların merkezimize alımında izinlerin YÖK aracılığı ile elde edilmesi, ya da merkezimizin yer aldığı araştırma altyapılarında yabancı uyrukluları çalıştırma konusunda ayrıcalıklı politikaların geliştirilmesinde yarar olduğuna inanıyoruz.

Temel ve Translasyonel Araştırmalar Projeleri

The Role of TRAIL Mediated Signals on the Proliferation and Function of Human iNKT Cells (TRAIL Aracılığı ile Gerçekleşen Sinyallerin İnsan iNKT Hücrelerinin Proliferasyonuna ve Fonksiyonlarına Etkisi)
(Yürütücü: Gerhard Wingender, TÜBİTAK 1001, Ref: #118Z997; 2019 - 2021): Bu projenin temel amacı DR4/DR5 retrograd sinyalizasyonun insan İnvariant Doğal Öldürücü T (iNKT) hücreleri üzerindeki fenotipik ve fonksiyonel etkilerinin detaylı bir şekilde karakterize edilmesidir.

Wingender
Doğala Yakın T Hücreleri

Lab.

Grup Lideri: Gerhard Wingender

Death Receptor Signalling in Tumour Immune Editing (Tümör İmmün Düzenlenmesinde Ölüm Reseptörleri Sinyalizasyonu) (Koordinatör: Eva Szegezdi, Eş-yürütücüler: Gerhard Wingender, Duygu Sağ, Fabrice Peters, Philippe Krebs, Olivier Micheau, Aristotelis Chatziioannou, H2020, Marie Curie RISE, Ref: DISCOVER, 2018-2021):

İrlanda Ulusal Üniversitesi koordinatörlüğünde, beş ülkeden dokuz laboratuvarın oluşturduğu bu konsorsiyum bağışıklık hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşiminde ölüm ligandı-ölüm reseptörü sinyalleşmesinin rolünü belirlemeyi amaçlamaktadır. Mevcut pre-klinik ve klinik araştırmalarda TRAIL'in anti-kanser özelliği araştırılmaktadır, fakat TRAIL ve diğer ölüm reseptörleri ligandlarının tümör mikroçevresindeki immün yanıtta etkisi bilinmemektedir. Yurtdışından konsorsiyum ortakları ile yürütülen projenin amacı bu etkinin araştırılmasıdır. Bu projede, İBG Kanser İmmünolojisi Lab. ında gerçekleştirilecek çalışmaların amacı, TRAIL'in tümör mikroçevresindeki makrofaj polarizasyonuna etkisini araştırmaktır. Ortak-araştırmacı olarak İBG'de Wingender Lab. da gerçekleştirilen bölümün amacı, iNKT hücrelerinin genel biyolojisinde ve tümör mikroçevresindeki davranışında TRAIL/DR4/DR5 sinyalleşmesinin rolünün araştırılmasıdır. H2020 Marie Curie RISE programı bilim insanlarının bilgi ve becerilerin geliştirilmesi ve paylaşımı amacıyla farklı ülkelerdeki akademik dünyadaki bilim insanları ile endüstri arasındaki etkileşimi ve ağ oluşturmayı desteklemektedir. Bu amaçla RISE, araştırmacıların sadece farklı bir ülkede kalış süresince eğitilmesi ve araştırma yapması için fon sağlamaktadır. RISE, konsorsiyum ortaklarının araştırmalarına kendi ülkelerindeki kaynaklardan fon sağlamaları beklenmektedir. Bu nedenle, bu projeden elde edilen ön sonuçlarla Wingender

Lab olarak TÜBİTAK 1001 projesine başvuru yapılmış ve ilgili proje 2018 yılında 118Z997 ile kabul edilmiştir.

Regulation of Airway Inflammations by Invariant Natural Killer T (iNKT) Cells During Allergen Induced Hypersensitivity and Infection (Alerjen ile Uyarılan Hipersensitivitede ve Enfeksiyonda Havayolu İnflamasyonunun İnvaryant Doğal Katil T (iNKT) Hücreleri Tarafından Düzenlenmesi) (Yürütücü: Gerhard Wingender, EMBO (European Molecular Biology Organization); Installation Grant, Ref: #3073; 2015–2020):

Bu projede, havayolu inflammasyonunda ve alerjen ile uyarılan havayolu hipersensitivitesinde iNKT hücrelerinin rolü araştırılmaktadır.

Functional Characteristics and Transcription Factor Usage of Mouse NKT10 Cells (Fare Nkt10 Hücrelerinin Fonksiyonel Özellikleri ve Transkripsiyon Faktörü Kullanımı) (Yürütücü: Gerhard Wingender, TÜBİTAK 1001, Ref: #117Z216; 2017 – 2019):

Bu projede, fare NKT10 hücrelerinin fonksiyonel özelliklerinin detaylı bir şekilde aydınlatılması ve bu hücrelerin gelişimi için gerekli transkripsiyon faktörlerinin belirlenmesi hedeflenmektedir.

Cell-Cell Interactions of iNKT Cells During Airway Hypersensitivity Responses (iNKT Hücrelerinin Solunum Yolu Aşırı Duyarlılığı Tepkileri Sırasında Hücre-Hücre Etkileşimleri) (Yürütücü: Gerhard Wingender: TÜBİTAK 1001, Ref: #116Z272; 2017 – 2019):

Bu proje, inflamasyon varlığında akciğere infiltre olan iNKT hücre alt gruplarının belirlenmesini ve alerjen ile uyarılan hipersensitivite reaksiyonu esnasında akciğerdeki iNKT hücreleri ile antijen sunan hücrelerin (APC) arasındaki mekânsal ilişkinin saptanmasını kapsamaktadır.



Şentürk

İşlevsel Kanser Genomiği

Lab.

Grup Lideri: Şerif Şentürk

Egfr-Mutant Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri'nde Birinci Basamak Osimertinib Tedavisinde Gelişen Edinsel Dirençte Epigenetik ve Transkripsiyonel Faktörlerin Rolünün Araştırılması:

Şentürk Lab, 2019 yılının sonlarına doğru TÜBİTAK ve ABD-NSF arasında ikili iş birliğine imkan tanıyan TÜBİTAK destekli bir proje kazanmıştır. Bu proje Şentürk Lab ve Adli Lab (Northwestern Üniversitesi) arasındaki ortak bir çabanın ürünüdür. Bu projedeki özgün amacımız, epigenetik ve transkripsiyonel regülatörlerin EGFR-mutant KHDAK'li hastaların birinci basamak Osimertinib direncindeki rolünün ve EGFR yolağı ile sentetik letal etkileşimlerinin incelenmesidir. Son 10 yıldır, seçici olarak mutant EGFR'yi hedefleyen ve seleflerinde göre daha etkin üçüncü nesil inhibitörler geliştirilmektedir. Bunlar arasında Osimertinib, KHDAK hastalarının birinci basamak tedavisi için onaylanan ilk ve tek inhibitördür. Ne yazık ki, seleflerinde olduğu gibi, Osimertinib'e karşı da direnç gelişmektedir. Genetik direnç mekanizmaları iyi tanımlanmış olmakla beraber genetik olmayan direncin moleküler temelleri anlaşılamamıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, epigenetik yeniden programlama ve transkripsiyonel plastisite ile ilaç direnci arasında güçlü bir nedensel ilişki olabileceğini göstermiştir. Osimertinib direnci kapsamında bu yönde çalışma bulunmamaktadır. İlgili projemiz kapsamında nükleer proteinler, epigenetik düzenleyiciler ve transkripsiyon faktörleri yönünden zenginleştirilmiş bir "gRNA kütüphanesi" havuzu kullanarak yüksek verimli CRISPR-Cas9 tarama yaklaşımını kullanmayı planlıyoruz. Bu projede hali hazırda, yaklaşık 4-6 aylık bir doz artış rejimi uygulayarak Osimertinib dirençli HCC827 hücre hattı modelleri geliştirdik. Aynı zamanda, Sabatini Lab Nükleer kütüphanesini referans alan genişletilmiş bir

gRNA listesi (≈ 41.000 gRNA) hazırladık. Güncel ve özgün gRNA listesi yakında Custom Array firması aracılığıyla sentezlenecektir. Bu projede çalışacağımız sentetik letal etkileşimlerin ve gRNA kütüphanesi kapsamındaki genlerin rolünün araştırılması önemli kazanımlar sağlayacaktır. En başta, dirençli hücrelerde Osimertinib duyarlılığını geri kazandıran mekanizmalar aydınlatılabilecektir. Aynı zamanda, ilgili projemiz gelecekteki çalışmalar(ımız) için ön veriler üretecektir. Bu proje kapsamında elde edilecek sonuçların bir tarafta ilaçla hedeflenebilen epigenetik faktörlerin kombinasyon tedavisi yaklaşımlarını destekleyebileceğini diğer tarafta ise birinci basamak Osimertinib direnç farmakolojisinde önemli bir temel oluşturacağını öngörüyoruz. Son bir not olarak, bu proje desteği aynı zamanda verimli bir iş birliği geliştirmek için öğrencilerin laboratuvarlar arasında mobilitelerini sağlayacaktır. Bu proje aynı zamanda bir doktora tezini de finanse edecektir.

Malign Plevral Mezotelyoma Gelişiminde Rol Oynayan Esansiyel Genlerin ve Hücresel Yolakların CRISPR/Cas9 GÜDÜMLÜ TÜM GENOM Negatif Seçilim Tarama Yöntemiyle Sistemik Olarak Sorgulanması, Aydınlatılması ve Moleküler Karakterizasyonu:

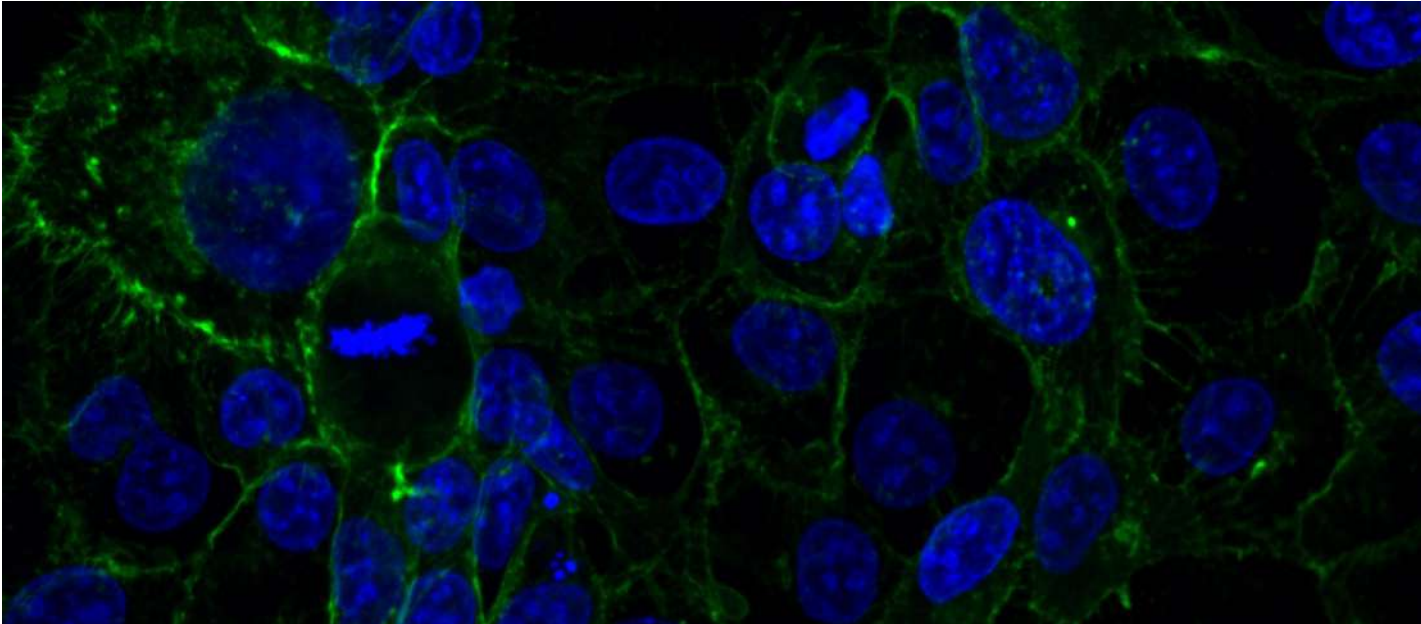
Bu proje TÜBİTAK 3501 desteği ile finanse edilmektedir. Malign plevral mezotelyoma (MPM) sınırlı tedavi seçeneklerine sahip nispeten nadir ancak agresif bir akciğer kanseri türüdür. İlerleyen 20-30 yılda görülme sıklığının artması beklenmektedir. Bu proje kapsamında, MPM'de kanser hücreleri için esansiyel özellikteki ve potansiyel olarak ilaçla hedeflenebilen genlerin tanımlanması hedeflenmektedir. Bunun için genom çapında gRNA kütüphanesi-temelli (≈ 80.000) CRISPR-Cas9 tarama stratejisi kullanılmaktadır. Bu projede 4 hücre hattı ile çalışılmaktadır. Bunlardan

3 tanesi MPM kanser hücre hatları, 1 tanesi ise karşılaştırma amaçlı kullanılan normal mezotel dokusundan elde edilmiş SV-40 transforme hücre hattıdır. Yakın zamanda, tüm hücre hatlarındaki taramalar ve her bir hücre hattındaki gRNA distribüsyonlarını gösteren yeni nesil dizileme çalışmaları tamamlanmıştır. İlk aşama biyoinformatik sonuçları tarama protokollerinin oldukça başarılı bir şekilde gerçekleştirildiğini göstermektedir. Öyle ki, bilinen ve her bir hücre için kaçınılmaz olarak esansiyel olan genleri hedefleyen gRNA'ların distribüsyonunda azalma dikkat çekmiştir. Benzer şekilde, tümör baskılayıcı genleri hedefleyen gRNA'larda zenginleşme tespit edilmiştir. İlerleyen zamanlarda, MPM kanser hücrelerinin hayatta kalması için gerekli olan genleri / yolları tanımlamayı umuyoruz. Genel olarak, bu proje Şentürk labı için yüksek-çıklı CRISPR-Cas9 taramalarda, özellikle de teknik olarak oldukça zor olan tüm genom çapında taramalarda teknik bilgi oluşturmak için inanılmaz bir fırsat olmuştur. Projede şu ana kadar elde edilen bulgular iki konferansta sunulmuştur.

Bunlardan bir tanesi aynı zamanda Türk Biyokimya Dergisi'nde özet olarak yayınlanmıştır. TÜBİTAK proje ilerleme raporları da herhangi bir kritik almadan kabul edilmiştir. Bu proje aynı zamanda bir doktora tezini desteklemektedir.

Tüm Genom Çapında CRISPR-Cas9 Tarama ile Mesane Kanseri Duyarlılıklarının Tanımlanması:

Bu projenin finansmanı, 2017 sonunda Dr. Şentürk'e verilen TÜBA-GEİP ve 2019 yılındaki BAGEP hibeleri ile sağlanmaktadır. Mesane kanseri yüksek nüks ve malignite oranına sahip genel bir ürolojik kanser türüdür. Dahası, ciddi morbidite ve mortalite gösteren bir hastalıktır ve çocukluk dahil her yaşta görülebilir. Bununla birlikte, genellikle orta ve ileri yaşların hastalığıdır. Ek olarak, mesane tümörü sanayileşmenin artması ve insan ömrünün uzaması ile birlikte artan kanser türlerinden biridir. Var olan tedavi yöntemleri yetersiz kalmaktadır ve hedefli tedavisi bulunmamaktadır. Bu proje kapsamında tüm genom CRISPR-Cas9 taraması aracılığıyla mesane kanseri duyarlılıklarını

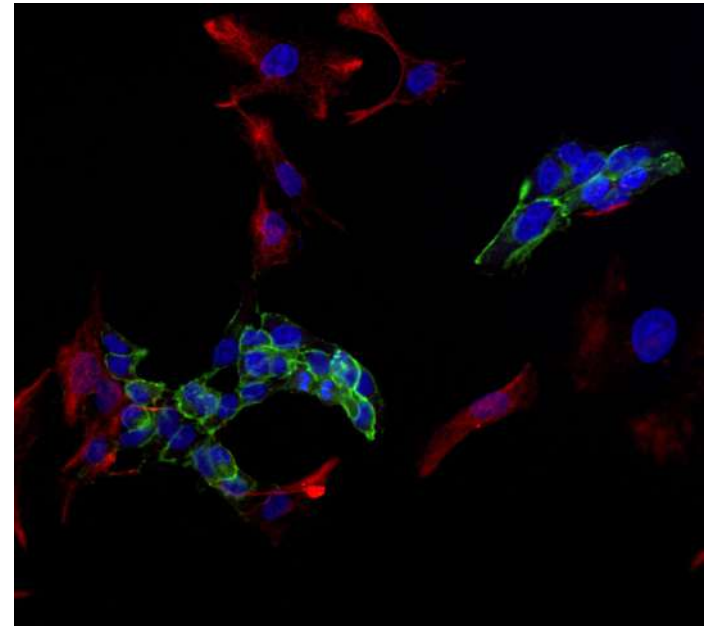


tanımlamayı planlıyoruz. Projemizde kasa-invaze olan ve kasa-invaze olmayan şekilde karakterize edilen iki kanser hücre hattı ve karşılaştırma amaçlı bir de SV40 ile transforme edilmiş üroepitel hücre hattı kullanılmaktadır. Şimdiye kadar, tüm genom çapında Brunello gRNA kütüphanesine dayanan CRISPR-Cas9 taramalar tamamlanmıştır. Şu anda sekanslamaya-hazır multipleks NGS kütüphaneleri oluşturulmaktadır. Yakın zamanda dizileme tamamlanacak ve ardından biyoinformatik analizlere geçilecektir. Devamında ise MPM projesine benzer yaklaşımlar kullanılacaktır.

Malt1 Parakaspazın Hepatoselüler Kanser Hücrelerinde Sağ Kalım ve Agresiflik Üzerine Rolünün Araştırılması: Bu projede, sistematik olarak HCC hücre hatlarında Malt1 inhibisyonunun etkilerini araştırıyoruz. Şimdiye kadar elde ettiğimiz sonuçlar, iyi diferansiye hücre hatları ile karşılaştırıldığında, kötü diferansiye HCC hücre hatlarında Malt1 ifade seviyelerinin (RNA ve protein) arttığını göstermektedir. HCC-spesifik TCGA ve GEO veri setlerinden elde edilen sonuçlar, Malt1 ifadesinin tümör evresine göre arttığını göstermektedir. Bu sonuçlar *in-vitro* bulgularımızı güçlendirmektedir. Öte yandan, lentiviral shRNA aracılı Malt1 inhibisyonu, çeşitli HCC hücre hatlarında hücre çoğalmasını ve migrasyonu azaltmaktadır. Hücre sayımı, koloni oluşturma kapasitesi ve yara iyileşme deneyleri bu sonuçları desteklemektedir. Malt1'in hücre çoğalmasını düzenleyen etkilerinin altında yatan moleküler mekanizmaları belirleme çabalarımız hücre döngüsünde bir bozulma olduğunu göstermektedir (G1'de birikme ve azalmış pRb fosforilasyonu). Henüz bu etkileri sistematik olarak gösterebilmiş değiliz. Ayrıca, Malt1 ifadesinin shRNA-aracılı baskılanması, regüle ettiği bilinen NF-kB yolağındaki hedef genlerin

ifadesinin azalmasına neden olmuştur. Bu çalışma kapsamında - tekrarlanabilirliği de gösterilen - pek çok anahtar deney tamamlanmıştır. Devam eden deneyler, hücre canlılığı ile Malt1 ve NF-kB yolağı arasındaki ilişkiyi HCC-spesifik olarak göstermeye odaklanmaktadır. Bu projenin ilk bulguları bir yüksek lisans tezinde özetlenmiştir. Aynı zamanda 2019 yılında katıldığımız üç konferansta sunulmuştur.

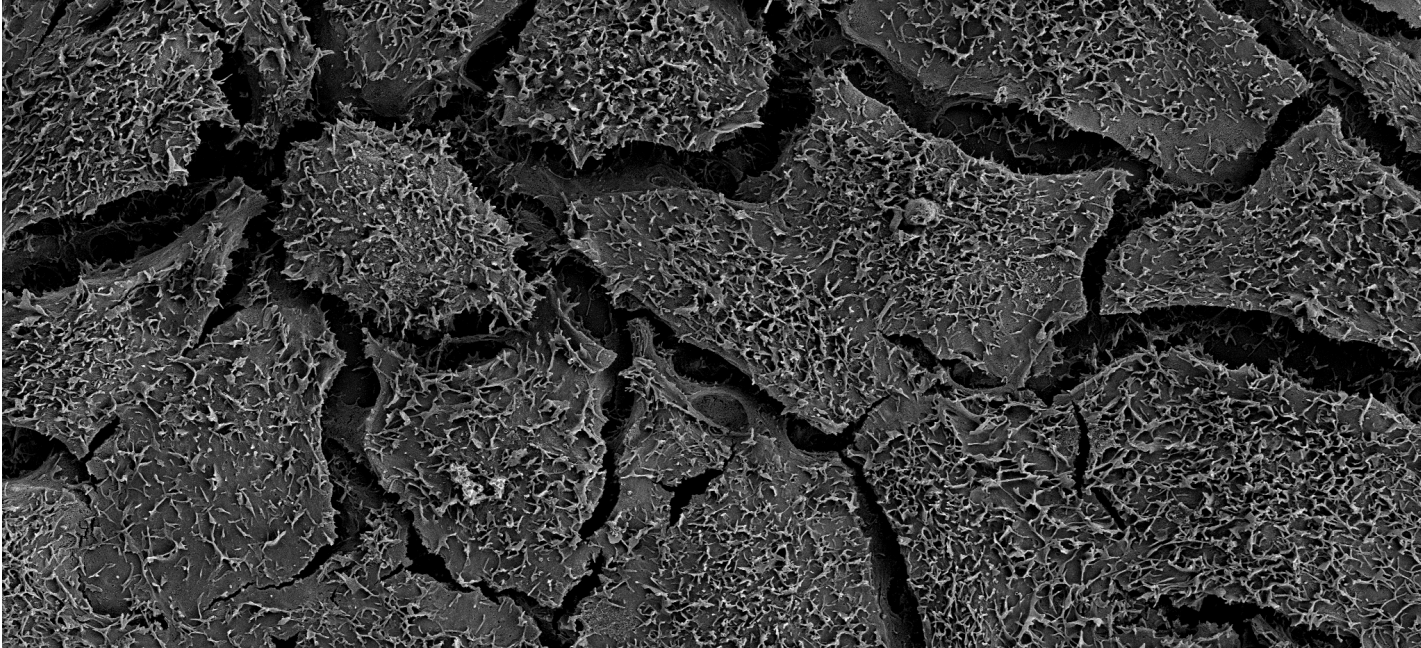
Hepatoselüler Kanserde Tgf-β Tarafından İndüklenen Senesans Karşıtı Direnç Mekanizmalarının Tüm Genom Transkriptom Analizi ile Araştırılması: Bu proje TÜBİTAK 3001 desteği ile finanse edilmektedir. TGF-β yolağının hepatoselüler kanserdeki etkileri daha önceki çalışmalarımızda incelenmişti. Bu çalışmaların birinde, iyi diferansiye HCC hücre hattı olan Huh-7, TGF-β aracılı büyüme durmasına inherent olarak çok duyarlı bulunmuştur. Bu yanıt tipik olarak güçlü bir yaşlanma/senesans fenotipi ile karakterize edilmektedir. İlginç bir şekilde, kısa süreli TGF-β maruziyetini takiben, çoğalmayan



hücrelerle birlikte düşük miktarda BrdU-pozitif yani de novo DNA sentezinin sergileyen Huh-7 hücrelerinin varlığı tespit edilebilmiştir. Çoğalma belirtisi gösteren bu hücrelerin uzun süreli TGF- β yanıtı bilinmemektedir. Bu gözlemden hareketle, uzun süreli TGF- β muamelesi uygulanmıştır. Yaklaşık 6-8 haftalık bir muameleyi takiben TGF- β -dirençli hücre hattı elde ettik. Halen ontogenisi tam olarak bilinmeyen bu hücrelerde, öncelikle direnç mekanizmalarına odaklandık. İlk olarak, RNA-sekanslama ve genom çapında transkriptom verileri elde ettik. Buna göre, parental Huh7 hücrelerini TGF- β -dirençli (Huh7-TR) klonuyla karşılaştırarak diferansiye ifade edilen genleri listeledik. Gen Seti Zenginleştirme Analizi (GSEA) ile Huh7-TR hücrelerinin, EMT ve Fokal Adhezyon yolları yönünden zenginleşmiş moleküler imzalar taşıdıklarını ve oldukça mobil bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Direnç kısmı için, negatif bir inhibitör mekanizmanın yukarı yönlü fosforilasyona bağlı bir mekanizma ile Smad'ların nükleer/sitoplazmik hücresel kompartmanlar

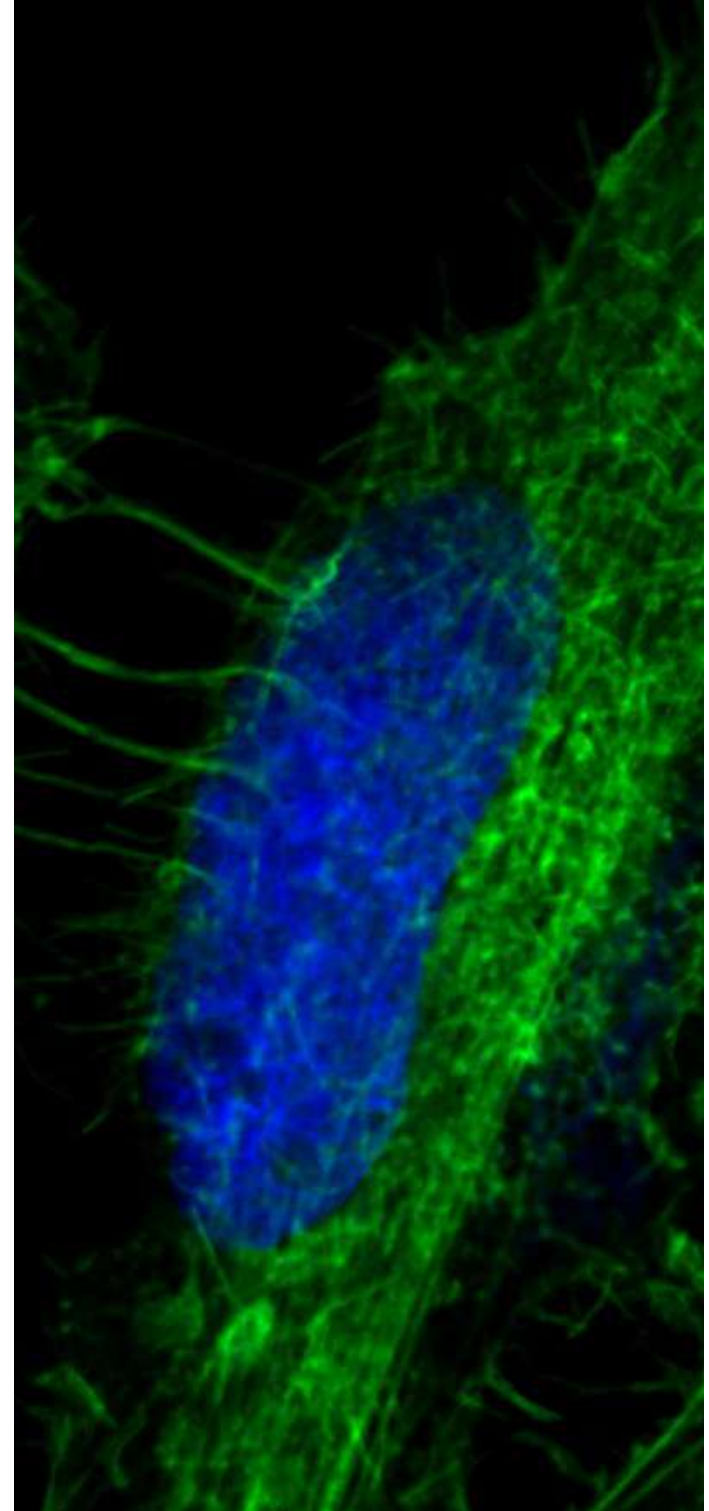
arası hareketliliğini bozduğunu tahmin ediyoruz. Bu kapsamda MARK1 ve GRM8 olmak üzere iki gene odaklanıyoruz. CRISPR tabanlı gen nakavtını kullanarak, bu fenomendeki rollerini ele almayı amaçlıyoruz. Bunun yanında, Smad3'ün ektopik ifadesi fenotipi ve TGF- β yanıtını kısmen kurtarmıştır. Retroviral indüklenebilir gen ifade sistemi kullanılarak Smad3 ile ilgili yapılması planlanan ileri çalışmalar biyolojik ve teknik nedenlerle devam ettirilememiş ve projede bazı gecikmelerin yaşanmasına neden olmuştur. Bu nedenle stratejimiz lentiviral tabanlı kalıcı ifade olarak değiştirilmiş ve bu sorunların üstesinden gelinmiştir. İlerleyen dönemde, Huh7-TR hücrelerinde Smad3 düzensizliğinin önemini değerlendirmeye devam etmeyi ve yukarıda belirtilen aday genler ile arasında nedensel bir bağlantı bulmayı hedefliyoruz. Bu projeye ilgili TÜBİTAK raporları (2019) küçük yorumlarla kabul edilmiştir. Ayrıca, projedeki gelişmeler iki konferansta sunulmuştur.

Yukarıdaki iki projeyi gerçekleştirirken, tesadüfen,



Malt1 ifadesinin ve dolayısıyla fonksiyonun shRNA-aracılı inhibisyonu sonrasında – normal şartlarda TGF- β yanıtı olmayan veya zayıf olan - bazı kanser hücre hatlarında belirgin bir TGF- β -aracılı sitotoksosite ortaya çıktığını fark ettik. Bu gözlemi takip eden araştırmalar ile Malt1'in kanonik TGF- β yolağının bir alt hedefi olduğunu tanımladık. Ayrıca bu genin, kanserde NF- κ B ve TGF- β yolları arasındaki çapraz konuşmada özgün bir molekül olabileceğini ve merkezi bir rol oynayabileceğini gösterdik. Bu proje şu anda bir yüksek lisans tezine dönüşmüştür.

Uzun Süreli Stabil CHO-DG44 Hücre Kültürlerinde Konstitüif Promotörlerin Sistemik Karşılaştırılması: Bu proje, esasen, DEÜ-BAP programı tarafından desteklenmiştir. Bu destek ile proje başlatılmış ve pek çok ön veri üretilmiştir. Bu proje kapsamında rekombinant DNA teknolojisini kullanarak ilk olarak, çeşitli CHO hücrelerinde yüksek protein ifadesinde kullanılabilecek doğal viral, memeli ve endojen promotörlerin gücünü sistematik olarak karşılaştırmak için yeni bir hepsi-bir-arada (all-in-one) dual-promotör raportör sistemi tasarlanmıştır. Dual-promotör raportör sistemi, geçici transfeksiyona dayalı lüsiferaz bazlı testlerde tipik olarak gözlemlenen varyasyonları en aza indirmiş ve CHO hücrelerinde yüksek seviyelerde transgen ekspresyonu sağlayan güçlü düzenleyici elementleri tanımlamak için yararlı bir sistem olduğunu kanıtlamıştır.İlgili DEÜ-BAP projesi aynı zamanda bir yüksek lisans tezini finanse etmiş ve proje kapanış raporu yakın zamanda kabul edilmiştir.Yakın zamanda, bu çalışmalarda ön bulgulara dayanan bir TÜBİTAK 1002 projesi desteği alınmıştır. Devam projesi ilerleyen haftalarda başlatılacaktır. Yeni proje, seçili konstantların stabil CHO kültürlerindeki promotör gücünü karşılaştıracaktır.



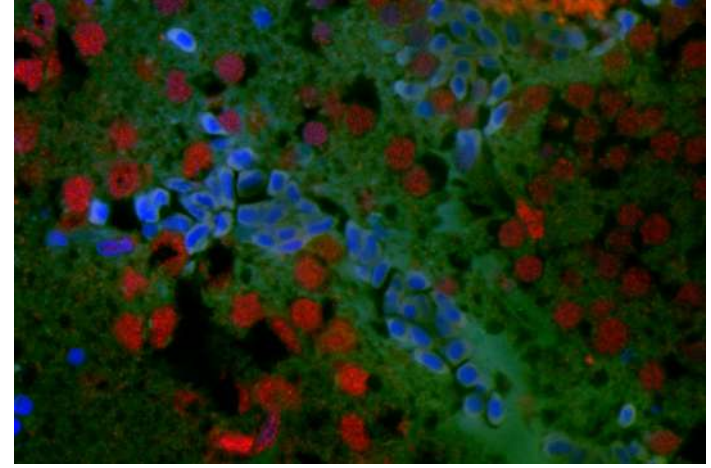
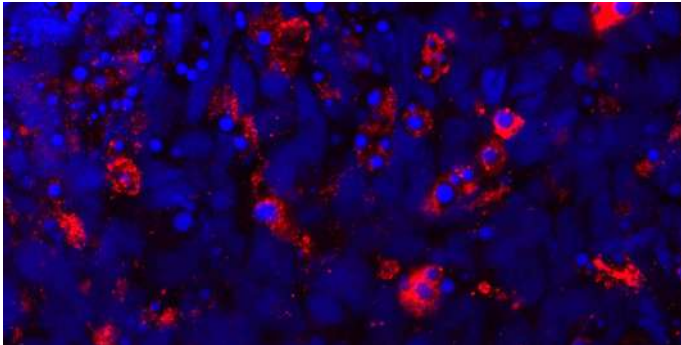


Özhan
Gelişim ve Rejenerasyon
Lab.

Grup Lideri: Güneş Özhan

Zebrabaliği as a Model for Understanding Mechanisms of Wnt/ β -Catenin Signaling (1) via Discovery of New Pathway Modulators And (2) in Regeneration of Adult Central Nervous System (Yürütücü: Güneş Özhan, EMBO Installation Grant, Ref: #3024, 2015-2020):

Bu projenin amacı, Wnt/ β -katenin sinyal iletiminin plazma zarında düzenlenmesine dair bilinmeyen mekanizmaları ve beyin rejenerasyonundaki rolünü ortaya çıkarmaktır. Kanonik Wnt'nin reseptörleri ile ilk etkileşiminin tercihen plazma membranının düzenli bölgelerinde gerçekleştiği ve Wnt'nin bu tercihlili bağlanması için aktif bir sinyalin üretilmesi ve iletilmesi için gerekli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Wnt'nin açılmasının membrana bağlanması için kritik olduğu ve bunun doymuş bir palmitol grubu ile sağlandığı ortaya çıkarılmıştır. Yetişkin beyin rejenerasyonu sırasında Wnt/ β -katenin sinyal iletiminin rolü, rejenerasyonun en erken ve en yüksek proliferatif aşamalarında karşılaştırmalı transkriptom analizi ile ortaya çıkarılmaktadır. Ayrıca bu veriler, Wnt sinyal iletiminin inhibe edildiği yenilenmekte olan beyin dokularından elde edilecek transkriptom verileri ile de karşılaştırılmaktadır. Halen devam eden bu çalışmalardan toplam 3 makale yayınlanmış ve 1 makale de yayına hazırlık aşamasındadır. Çalışma ile ilgili 8 uluslararası kongrede sunum yapılmıştır. Ayrıca, çalışma 3 yüksek lisans tezine konu teşkil etmiştir.



Wnt/ β -Katenin Sinyal İletiminin Beyin Rejenerasyonundaki Rolünün Erişkin Zebrabaliği Modelinde Araştırılması (Yürütücü:

Güneş Özhan, TÜBİTAK 1001, Ref: #215Z365, 2016-2019): Hasara uğramış beyin dokusunun onarımı sürecinde Wnt/ β -katenin sinyal yolağının nasıl bir rol aldığı ve rejenerasyon sürecini ne şekilde düzenlediği tam olarak bilinmemektedir. Bu projede, yüksek bir rejenerasyon kapasitesine sahip omurgalı modeli olan zebrabaliği kullanılarak, beyin rejenerasyonunda Wnt/ β -katenin sinyal iletiminin fonksiyonel rolünün araştırılması hedeflenmektedir. Projede rejenerasyonun erken ve geç evreleri detaylı olarak taranmış ve travmatik yaralanma sonrası Wnt/ β -katenin sinyal iletiminin rejenerasyonun çok erken bir aşamasında aktive olduğu gösterilmiştir. Hem hasarlı hem de hasarsız hemisferlerde meydana gelen bu aktivasyon, ilerleyen aşamalarda, yalnızca hasarlı hemisferde kontrol seviyelerine düşmektedir. Beyin RNA örnekleri hazırlanmış ve RNA-dizilemeleri yapılmıştır. Proje 2019 yılı içinde tamamlanmış olup sonuçların analizleri tamamlanmış ve makale hazırlıklarına başlanmıştır. 4 uluslararası kongrede sunum yapılmıştır. Projede 1 yüksek lisans tezi gerçekleştirilmektedir.

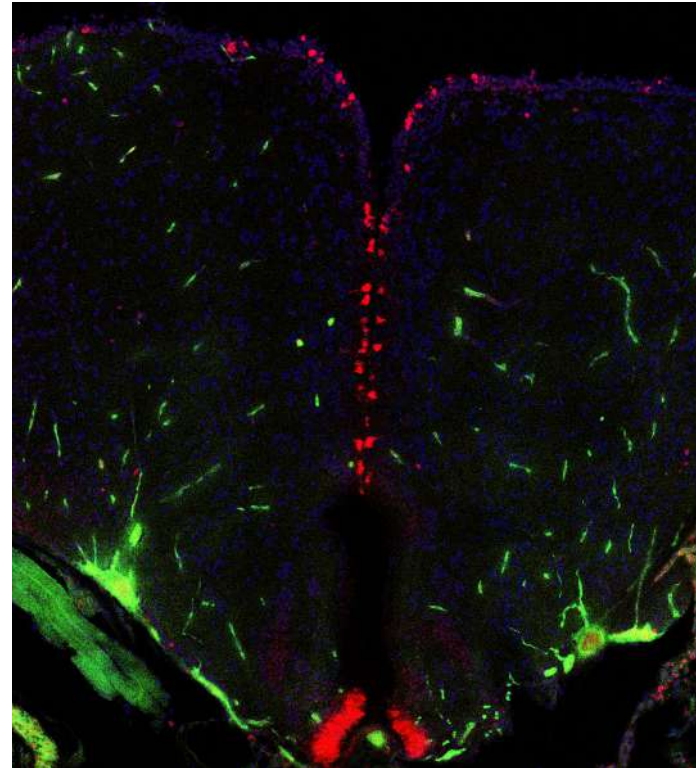
Nörotrofin Reseptörü ile İlişkili Ölüm Bölgesi Proteininin Wnt/ β -Katenin Sinyal İletiminin Düzenlenmesindeki Rolünün Zebrafalığı Modelinde Araştırılması (Yürütücü: Güneş Özhan, Araştırmacılar: Erdiñ Sezgin, TÜBİTAK 1001, Ref: #217Z123, 2018-2021):

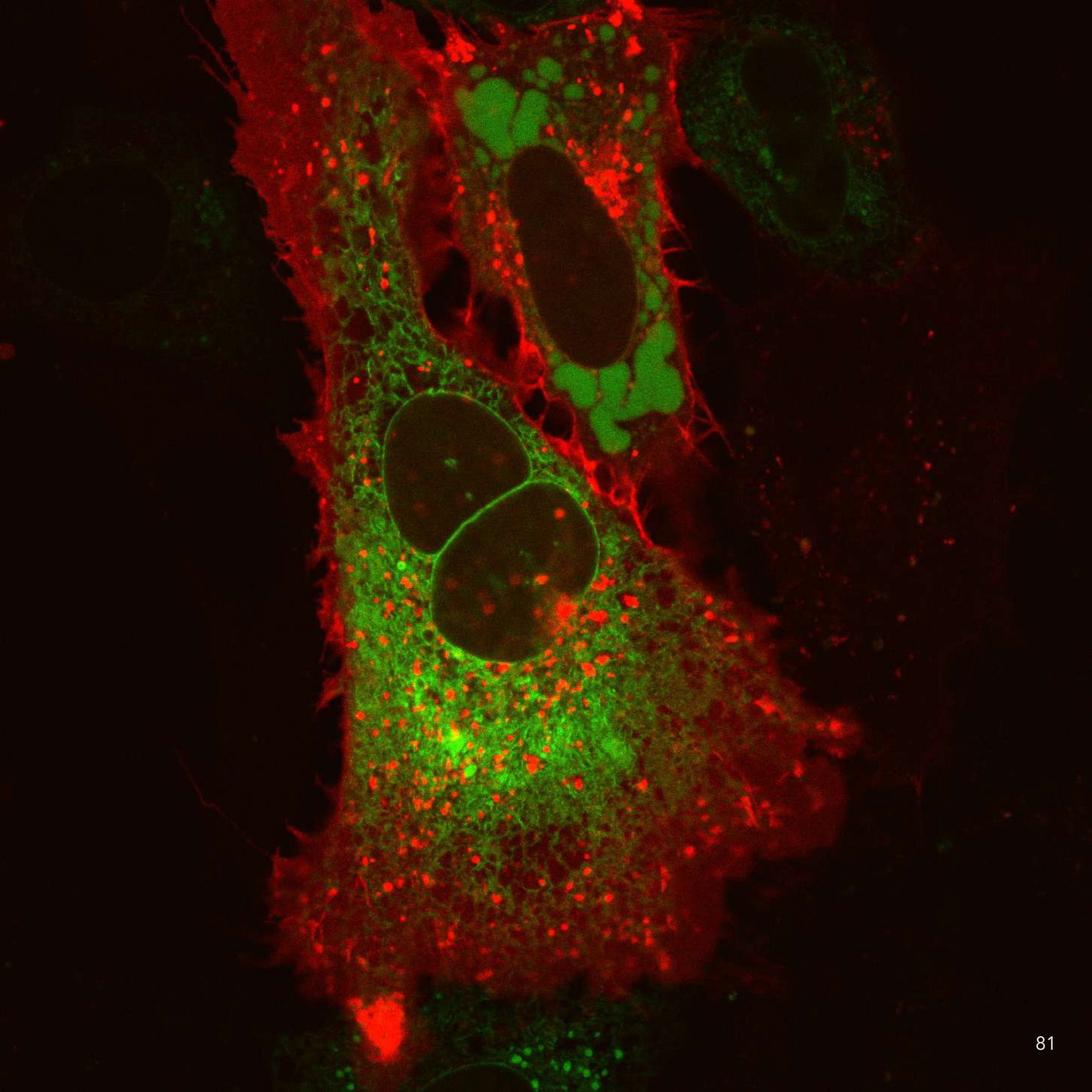
Sinyal yolaklarının temel bileşenlerinin birçok hayati hücre fonksiyonları bulunduğundan, terapötik girişimlere yönelik önemli bir adım, görevli olduğu sinyal yolağı için oldukça özelleşmiş olup hücrelerin hayati faaliyetleri için gerekli olmayan düzenleyici elementleri (modülatörleri) tanımlamaktır. Bu çalışmada, yeni nesil RNA dizileme (RNA-seq) analizi ile ortaya çıkardığımız bir Wnt/ β -katenin hedef geni olan nörotrofin reseptörü ile ilişkili ölüm bölgesi geninin, bir Wnt/ β -katenin yolağı geribildirim düzenleyicisi olması potansiyelinin moleküler düzeyde karakterize edilmesi amaçlanmaktadır. 2018’de başlayan projede genin Wnt/ β -katenin sinyal iletiminin hem bir hedef geni hem de negatif geribildirim düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca genin hem hücrelerde hem de zebrafalığı embriyolarında apoptotik hücre ölümünü tetiklediği belirlenmiştir. CRISPR/Cas9 teknolojisi ile gen susturma çalışmalarından elde edilen sonuçların analizi devam etmektedir. Kısmi sonuçlar 4 uluslararası kongrede sunulmuştur. Ayrıca proje konusu ile ilgili olarak EMBO Kısa Dönem Bursu başvurusu yapılmış olup 2020 yılı içinde FEBS Yaz Bursu başvurusu yapılacaktır. Projede 1 doktora ve 1 yüksek lisans tezi gerçekleştirilmektedir.

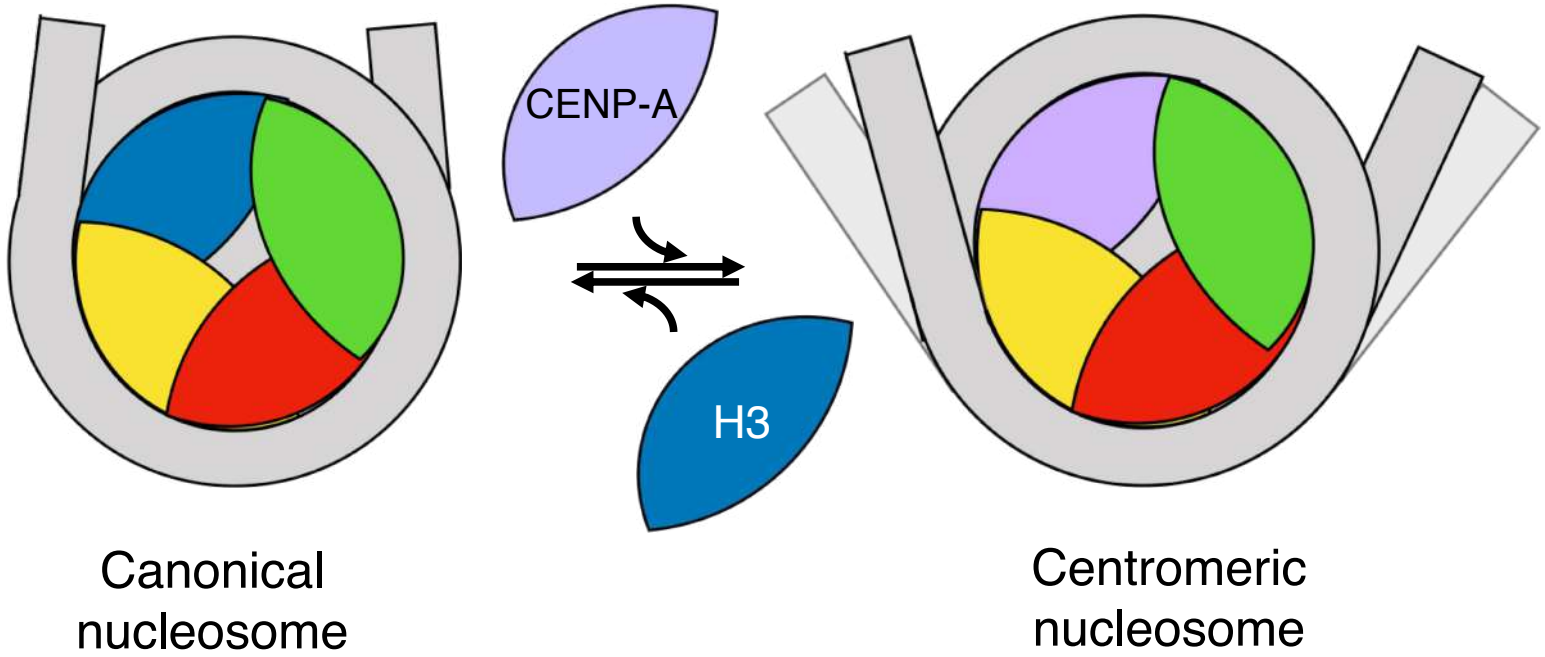
Sağlıkta ve Hastalıkta Plazma Membranında Wnt/ β -Katenin Sinyal İletiminin Araştırılması

(Yürütücü: Güneş Özhan, TÜBİTAK Uluslararası İkili İş birliği Programı: Newton-Kâtip Çelebi Fonu, Ref: #217Z141, 2018-2020): Plazma membranı kompozisyonunun ve dinamiğinin,

kanonik Wnt proteininin reseptörlerine bağlanmasını ve sinyal iletimini nasıl düzenlediği henüz net olarak anlaşılamamıştır. Bu projede, disiplinlerarası bir yaklaşımla, Wnt-reseptör kompleksinin nano ölçekteki organizasyonunun membran lipid bileşenleri ile etkileşiminin sağlıkta ve hastalıkta karşılaştırmalı olarak karakterize edilmesi amaçlanmaktadır. Projenin ilk yarısından elde edilen sonuçlar 2019 yılında bir makale olarak yayınlanmıştır. 2018’de başlayan projenin ikinci yarısında ise, 8 farklı HCC hücre hattı Wnt aktivitesi seviyeleri ve membran lipid değişikliklerine olan tepkileri bakımından analiz edilmektedir. Ayrıca lipidom analizleri için seçilen hücre hatlarından membran izolasyonu yapılmış, lipidom sonuçları elde edilmiş ve sonuçların analizine başlanacaktır. Kısmi sonuçlar 4 uluslararası ve 2 ulusal kongrede sunulmuştur. Projede 1 doktora tezi gerçekleştirilmektedir.







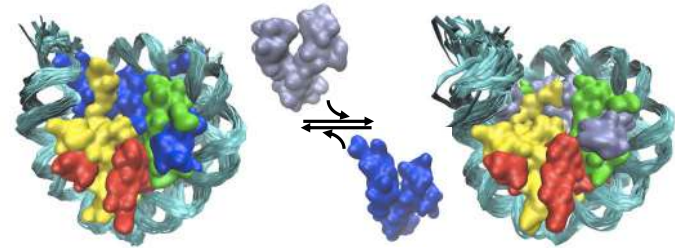
Kale

Hesaplamalı Biyofizik

Lab.

Grup Lideri: Seyit Kale

Hesaplamalı Biyofizik Laboratuvarı Kurulumu ve Araştırma Faaliyetlerine Başlanması (Yürütücü: Seyit Kale, Kasım 2019-Nisan 2020): Kale Laboratuvarı İBG'den sağlanan bilgisayar ve altyapı desteğiyle kuruluşunun ilk 5 ayında aşağıdaki projeleri yürütmüş ve belirtilen çıktılar elde etmiştir. Grup, moleküler dinamik, yüksek performanslı hesaplama ve istatistiksel mekanik araçlarını kullanarak epigenetik etkenlerin fiziksel boyutlarını araştırmaktadır. Bu temel doğrultuda ikisi İBG çatısı altındaki ortaklıklarla olmak üzere üç farklı proje devam etmektedir. Yürütücü



aynı zamanda dördüncü bir proje olarak antikor optimizasyonunun biyofiziğini çalışmaktadır. Bu dördüncü proje de IBG içinden bir ortaklıkla devam etmektedir.

- Histon Türlerinin Gen İfadesi ve Hücre Bölünmesindeki Rolü: 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 oluşturarak nükleozom adlı makaraların içindeki H3 adlı bir histon protein türünün CENP-A adlı bir başka türle değişiminden kaynaklanır. Yürütücü H3 veya CENP-A içeren nükleozomların dinamik özelliklerini yüksek hesaplamalı araçlarla incelemiş ve farklılıkları karakterize etmiştir. Bu sonuçlar yüksek etki faktörüne sahip Nucleic Acids Research dergisine kabul edilmiştir. Yürütücü bu araştırmanın devamı olarak CENP-A içeren nükleozomların hücre içi mekanik araçlara bağlanmayı sağlayan altyapıyı nasıl oluşturduklarını araştırmaya devam etmektedir. Bu proje Stefan Dimitrov'la ortak yürütülmektedir.

- İnsandaki Bağlayıcı Histon (H1) Türlerinin Fiziksel ve Dinamik Özelliklerinin Gen İfadesi ve Kromatin Yapısı Üzerindeki Rolü: 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. Yürütücü, nükleozomla birleşik haldeki insana ait farklı bağlayıcı histonlarının etkilerini yüksek performanslı hesaplamalarla incelemiştir. Bu projeden bir makale hazırlanmış olup etki faktörü yüksek bir uluslararası dergiye gönderilmiştir. Bu proje NIH'ten Yawen Bai ve Queens

Universitesi'nden Anna Panchenko ile ortak yürütülmektedir. Projenin yüksek hesaplama ihtiyaçları Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri Biowulf bilgisayarı ve Kanada ulusal hesaplama kaynakları platformu Compute Canada'dan elde edilen bir ödenekle sağlanmaktadır.

- Öncü Gen İfadesi Faktörlerinin Kromatinle Etkileşimlerinin Fiziksel Boyutları: Hücrelerin yeniden programlanması öncü gen ifadesi faktörlerinin kromatinin bağlanmaya kapalı (uyuyan) bölgelerini aktive edip okunmaya açmasıyla başlar. Bu faktörlerden Sox ailesi proteinlerinin DNA'ya bağlanıp onu ciddi boyutlarda deforme edebildikleri bilinmektedir. Ancak bu bağlanma biçimi kromatinin yapıtaşı olan nükleozomun şekli ve stabilitesiyle örtüşmemektedir. Yürütücü bu sürecin fiziksel boyutlarını klasik analitik modellerle ve hızlandırılmış moleküler simülasyonlarla araştırmaktadır. Bu proje Stefan Dimitrov, Dimitar Angelov ve Ezgi Karaca ile ortak yürütülmektedir.

- Rasyonel Antikor Optimizasyonunun Biyofiziği: Antikor mühendisliğinin karşılaştığı en büyük güçlüklerden biri antikoron antijene bağlanma gücünü artırırken stabilitesini koruyabilmektir. Bu amaçla yürütülen akademik ve özel çabalar büyük oranda antikoron çoklukla değişen bölgelerine yoğunlaşmaktadır. Oysa az değiştiği bilinen sayılı bazı amino asitlerin antikoron yapısı ve fonksiyonunda ciddi rolleri olduğuna dair deliller bulunmaktadır. Yürütücü, bu antikor bölgelerindeki mutasyonların kolektif etkilerini hesaplamalı araçlarla ve fiziksel analizlerle karakterize ederek tercih edilmeyen etkileri en aza indirecek ikincil (kurtarıcı) mutasyonları belirlemeye çalışmaktadır. Bu proje, Sibel Kalyoncu ile ortak yürütülmektedir. Yürütücü Tübitak destekli 119Z161 projesinde araştırmacı olarak görev yapmaktadır.

Pavlopoulou
Hesaplamalı Sistem Biyolojisi
Lab.

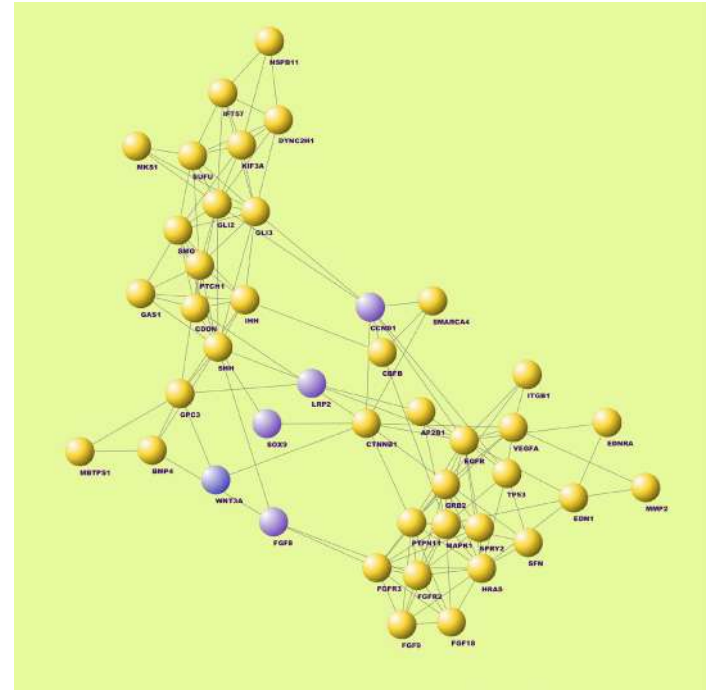
Grup Lideri: Athanasia Pavlopoulou

Hesaplamalı Sistem Biyolojisi Laboratuvarı Kurulumu ve Araştırma Faaliyetlerine Başlanması (Yürütücü: Athanasia Pavlopoulou, İBG Başlangıç Desteği, 2017-2018): İBG den sağlanan altyapı desteği ile Pavlopoulou Laboratuvarında altı farklı proje yürütülmüştür, bu projeler ve çıktıları aşağıda yer almaktadır:

- **Kanser Termoterapisinde Direnç/Hassasiyet ile İlişkili Anahtar Genlerin Biyoinformatik Yaklaşımlar Kullanılarak Belirlenmesi:** (Termal ablasyon olarak da adlandırılan 43°C üstü ve 47°C'ye kadar ulaşan sıcaklık uygulaması apoptoz ya da nekroza yol açarak tümör hücrelerini ölümüne sebep olur. Ancak tümör hücreleri kendilerini termorezistan kılan bir savunma mekanizması geliştirmektedir. Solid tümörlerin tedavisi için kullanılan in situ sıcaklık uygulaması ayrıca spesifik anti-tümör immünite oluşturabilmektedir. Çalışmamızın amacı termorezistan ve immünolojik hücre ölümü (IHÖ) ile ilintili temel genlerin biyoinformatik yaklaşımlar ile belirlenmesidir. Bu doğrultuda hem literatürden hem de ilgili bir mikrodizi ekspresyon datasından yararlanarak fonksiyonel zenginleştirme analizi uygulanmıştır. Hipertermi direnci ve IHÖ'de iki önemli fonksiyonel gen modülü saptanmış olup sırasıyla, birisi ısı şok proteinlerini diğeri ise immünite ile ilişkili birtakım molekülleri içermektedir. Bu çalışmanın bulguları *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (PMID: 31814876) dergisinde yayınlanmıştır. Elde edilen ilk sonuçlar ulusal kongrede sunulmuş.

- **Meta Analiz Belirlenmesi:** Meta analiz, belirli bir soru için birden fazla çalışmadan kantitatif bulguları birleştirmek ve bireysel çalışmalardaki istatikselsel gücü artırmak için kullanılan istatikselsel metodlar uygulamasıdır. Laboratuvarımızda, çeşitli kanser tiplerinde protein kodlayan ve

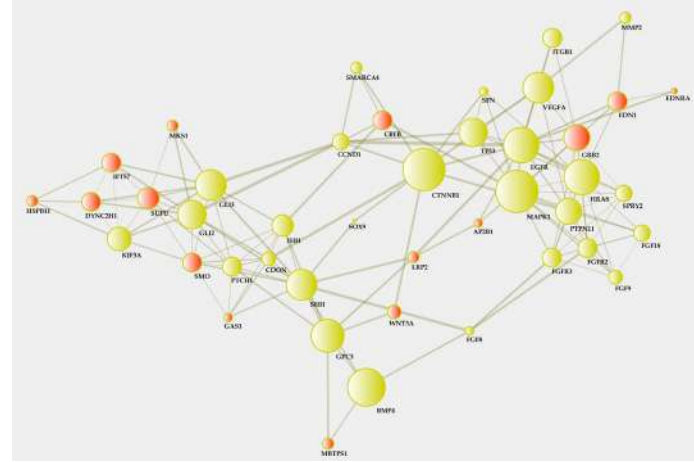
uzun protein kodlamayan RNA (lncRNA)'ların prognostik değerlerini araştırmak için meta analiz çalışmaları yürütülmektedir. Gerçekleştirdiğimiz meta analizi çalışmaları ile iyi incelenmiş bir onkogen olan lncRNA HOTAIR, çeşitli etnik gruplarda ve farklı kanser türlerinde prognozun negatif tahminicisi olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışmanın bulguları *Cancers* (PMID: 31195674) dergisinde yayınlanmıştır. Ayrıca, elde edilen ilk sonuçlar ulusal kongrede sunulmuştur.



filogenetik ve yapısal analizleri gerçekleştirildi. Sonuçlarımız, büyük ölçüde savunma mekanizmalarının bitki aleminde korunmuş olduğunu göstermektedir. Dikkat çekici bir şekilde, bu mekanizmaların çeşitli bileşenlerinin, dizisi ve / veya fonksiyonunun, hayvanlarda da korunduğu bulunmuştur. Aynı zamanda, bitki savunmasında yer alan moleküllerin, yoğun bir protein-protein etkileşim ağı oluşturduğu bulunmuş olup çeşitli savunma mekanizmaları arasında oksidatif stres gibi çeşitli streslere karşı bir ilişki olup olmadığı sorusunu akla getirmiştir. Bu çalışmanın bulguları *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (PMID: 31396307) dergisinde yayınlanmıştır.

- Bütünleştirici Biyoinformatik Yaklaşımla Radyasyona Karşı Direnç Sağlamış Kanser Hücresinin Moleküler Belirteçlerinin Belirlenmesi: Kanser hücrelerinin yüksek dozda radyasyona maruz bırakılarak yok edilmesi klinikte yaygın olarak kullanılan bir terapatik stratejidir. Bununla birlikte, çoğu durumlarda kanser hücreleri radyasyona karşı kayda değer biçimde direnç geliştirebilir. Radyasyona karşı kanser hücrelerinin sağladığı direnç kanser tedavisinde önemli bir engel teşkil etmektedir. Bu nedenle, kanser hücrelerinde radyasyon direncinin altında yatan moleküler mekanizmanın ve yollarının aydınlatılması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, GEO veri tabanında alınan uç farklı RNA ve Mikro dizi veri kümelerine bütünleyici biyoinformatik yaklaşım uygulanmıştır. Bu veri kümeleri radyasyona dirençli kanser hücreleri ve radyasyona hassasiyetli kanser hücreleri arasında anlamlı düzeyde gen ifadesinde farklılık gösteren genlerin tespiti için kullanıldı. İstatistiksel ve biyolojik analiz yöntemleriyle, radyasyona karşı direnç sağlamış kanser hücrelerinde potansiyel tanı belirteçleri olarak kullanılabilecek 36 adet gen

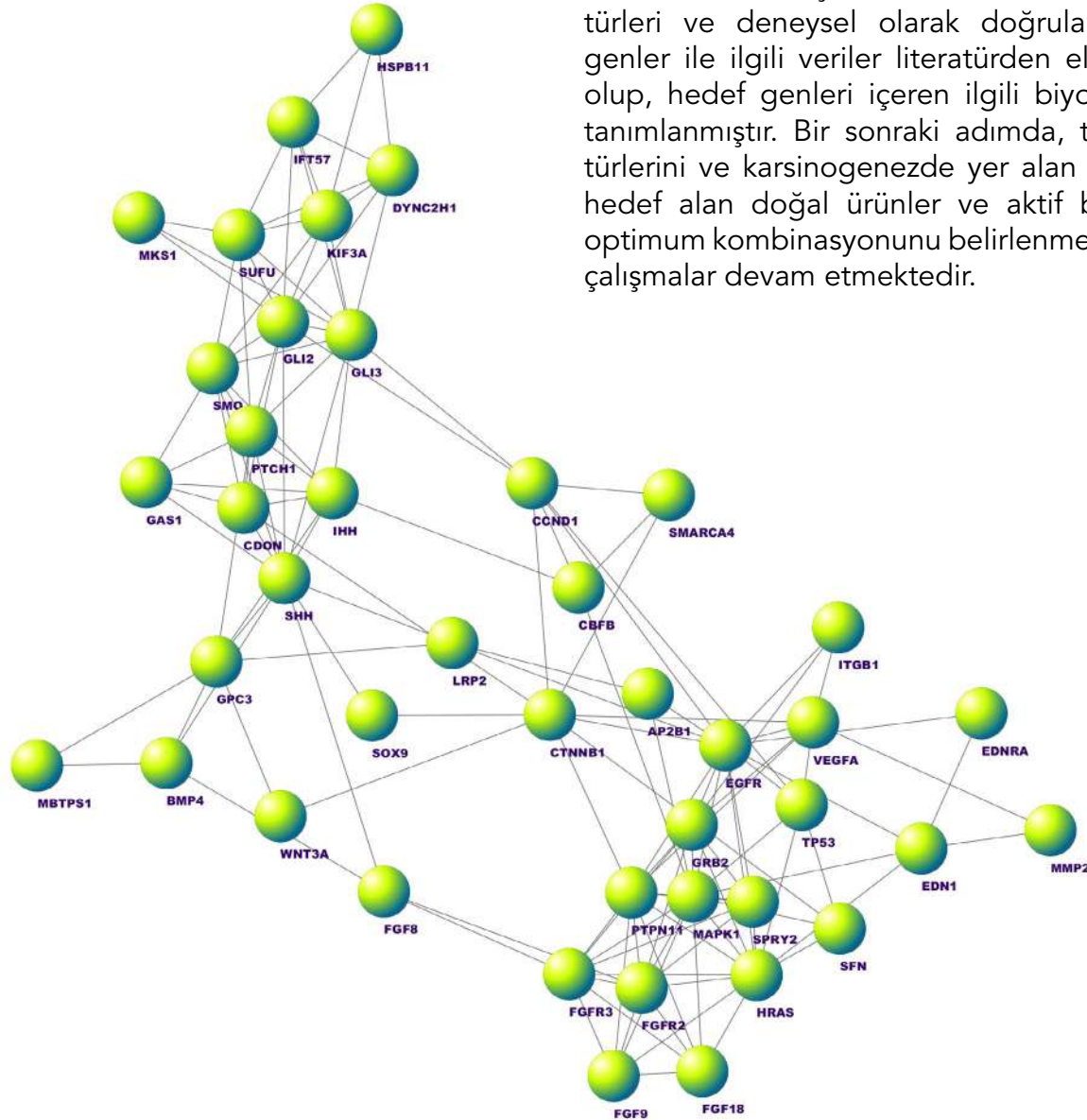
tanımlandı. Bu genler öncelikli olarak DNA hasarı onarımı, hücre sağkalımı ve apoptotik yollarla ilişkilidir. Araştırmamız *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* dergisine gönderilmiştir ve incelenmektedir.



- Keratinlerin Filogenetik Analizi ve Fonksiyonel Etkileri: Keratinler, epitel hücrelerinde yapısal proteinler oluşturan ara filamenttir. Keratinlerin önemli özelliklerine rağmen keratinler ve türler arasındaki kanser arasındaki ilişkiyi anlamaya yardımcı olan keratinlerin kapsamlı filogenetik analiz eksikliği bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, tümörögenезin son derece kritik aşamaları olan ve aynı zamanda tedaviye cevap verme açısından önemli olan kanser hücresi invazyonunda ve metastazında, aktif keratin tutulumunun olduğunu göstermiştir. Yaptığımız araştırmada keratin gen ailesinin evrimsel tarihi yeniden yapılandırılmaya çalışılmıştır. Keratin homolog proteinlerinin kapsamlı filogenetik analizleri gerçekleştirilmiştir. Evrimsel süreçte bazı keratin genlerinin psödojenlere ve tam tersine dönüşüm olduğunu bulunmuştur. Filogenetik analiz sonuçlarına göre evrimsel süreçte korunmuş KRT17 ve KRT19'un çok sayıda kanser tipinde farklı olarak eksprese edildiği bulunmuştur. Bu, en azından kanser görülen türlerde, bu genlerin (ve protein

ürünlerinin) evrimsel baskı sonucu değişmeden kaldığını göstermektedir. Çalışmanın bu bağlamda olası önemli sonuçlarından biri ise tanıda kanser biyobelirteçleri olarak hizmet verebilme imkanıdır. Bu çalışmanın ön sonuçları HIBIT2019 toplantısında sunulmuştur. En İyi Poster Ödülü alınmıştır.

- Kansere Karşı Geniş Spektrumlu Bir “Nutrasötik” Yaklaşım: Zerdeçal gibi doğal ürünler, tümörü destekleyici aktivite ve kemoradyoprotektif özellikler sergiler. Bu proje kapsamında Atina Ulusal Teknik Üniversitesi’nden meslektaşlarımızla iş birliği yapılarak, antikanser potansiyeli olan doğal ürünleri belirlemek için hesaplamalı yaklaşımlar uygulanmıştır. Doğal ürünler, aktif içerikleri, etkiledikleri kanser türleri ve deneysel olarak doğrulanan hedef genler ile ilgili veriler literatürden elde edilmiş olup, hedef genleri içeren ilgili biyolojik yollar tanımlanmıştır. Bir sonraki adımda, tüm kanser türlerini ve karsinogeneizde yer alan tüm yolları hedef alan doğal ürünler ve aktif bileşenlerin optimum kombinasyonunu belirlenmesi amacıyla çalışmalar devam etmektedir.





Karaca

Hesaplamalı Yapısal Biyoloji

Lab.

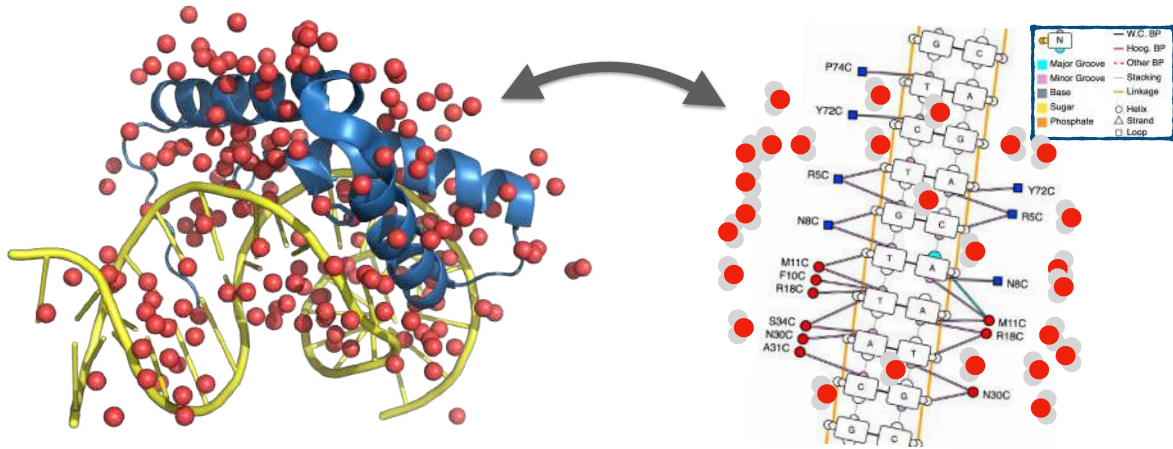
Grup Lideri: Ezgi Karaca

Systematic Approach to Characterize Pioneer Transcription Factor Binding to Chromatin

(Yürütücü: Ezgi Karaca, TÜBİTAK ERC-2020-STG UIDB ERC Principle Investigator Advancement Programme, Ref: #503126, 2019): Kromatinin temel birimi olan çekirdek nükleozom partikülü (NCP), epigenetik ile ilgili süreçlerin merkezinde yer alır. DNA'nın nükleozom içine, daha sonra kromatine sıkıştırılması transkripsiyon için bir engel teşkil etmektedir. Bu kuralın bir istisnasının öncül transkripsiyon faktörleri (PTF'ler) olduğu görülmüştür. "Geleneksel" transkripsiyon faktörlerinin (TF) aksine, PTF'lerin nükleozomal olarak organize edilmiş DNA'ya bağlandığı düşünülmektedir. Bu durumla doğrudan ilişkili olarak, PTF'lerin hücre programlamada çok önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir. Yaşamın anlaşılması için temel olan PTF'lerin kromatine bağlanma modları henüz bilinmemektedir. ERC başvurusu için hazırladığım bu proje önerisinde, PTF'lerin nükleozoma nasıl bağlandığını araştırmayı hedeflemekteyim. Bu hedef çerçevesinde proje hazırlama aşamasında profesyonel destek alma talebim, ilgili TÜBİTAK birimi tarafından onaylanmıştır.

Research to Service: Planning and Running a Bioinformatics Core Facility

(Yürütücü: Ezgi Karaca, EMBO Practical Course, Ref: pc19/17, 2019): Yüksek kapasiteli hesaplama (YKH) merkezleri, moleküler yaşam biliminin desteklenmesinde hayati bir rol oynamaktadır. Son yıllarda bu merkezlerin sayısı önemli ölçüde artmıştır. Bu EMBO Pratik Kursu, YKH yöneticilerini yetiştirmek için gerçekleştirilmiştir. Kursumuz, temel olarak YKH yönetiminde, iş geliştirme, kaynak ve veri yönetimi aşamalarına odaklanmıştır. Kursta başlıca değindiğimiz konular: (i) Kullanıcı merkezli bir yaklaşım kullanarak biyoinformatik hizmetler ve eğitim tasarlamak, (ii) YKH merkezlerini etkin bir şekilde işletmek için gerekli kaynakları tahmin etmek, (iii) Biyoinformatik ihtiyaçlarını projelere erken aşamada dahil etmeleri için kullanıcılarını desteklemek. Kursumuz, içeriğiyle alanında dünyada tek olup, uluslararası katılımcılarla 8-12 Nisan 2019 tarihinde İBG'de gerçekleştirilmiştir.





Diril

Hücre Döngüsü ve Tümörleşme

Lab.

Grup Lideri: Kasım Diril

Mitotik Kinaz Fonksiyonlarının Kimyasal Genetik Yöntemlerle Analizi

(Yürütücü: Kasım Diril, Araştırmacılar: Kerem Esmen, DEÜ BAP, Ref: #2016.KB.SAG.014 2016-2018):

Proje 20.01.2019 tarihinde sona ermiştir.

Projede mitotik kinazlardan Mastl kinaz için, ATP analogu inhibitörlere duyarlı bir mutant tasarımı ve akut inhibisyonu sonucu oluşacak fenotipin incelenmesini hedeflemiştik. Çalışmada "conditional knockout Mastl FLOX" MEF hücreleri kullanıldı. Analog duyarlı kinaz varyantları viral vektörlerle ifade edildikten sonra endojen Mastl geni yok edildi. Ancak tasarladığımız mutasyonların hiçbiri endojen Mastl geninin delesyonunu telafi etmedi. Projeden bir yayın çıkarabilmek için, aynı model sistemi kullanarak Mastl kinazın aktivasyonunda gerekli olduğu düşünülen fosforilasyonları mutagenез ile test ettik. Literatürde aktivasyon için gerekli olduğu gözlemlenen S861 amino asitinin alanin olarak değiştirilmesi Mastl fonksiyonunu engellemediğini gördük. Önümüzdeki aylarda S861A mutasyonunun fenotipi daha detaylı değerlendirilerek bir yayın çıkarmayı planlıyoruz.

ENSA ve Arpp19 Proteinlerinin Mitotik Fonksiyonlarının İncelenmesi

(Yürütücü: Kasım Diril, TÜBİTAK 1002, Ref: #217Z248 2018-2019):

Proje 01.07.2019 tarihinde sona ermiştir.

Proje, Mastl kinazın fosforile ederek aktive ettiği, protein fosfataz inhibitörü iki proteinin (ENSA ve Arpp19) fonksiyonlarının incelenmesi konusudur. "Conditional knockout Mastl FLOX MEF hücrelerinde bu proteinlerin ve fosfomimetik mutantlarının yüksek oranda (doğal seviyenin yaklaşık 5 katı) eksprese edilmesinin, Mastl delesyonunu telafi edip edemeyeceğini görmek istedik. Ayrıca, ENSA ve Arpp19 genlerinin shRNA ile susturulması planlandı. Monoklonal hücre hatları oluşturuldu ve preliminier analizler



büyük ölçüde tamamlandı. WT ENSA ve Arpp19, ve fosfomimetik varyantlarının yüksek miktarda eksprese edilmesi Mastl delesyonunu telafi etmedi. İleriki dönemde daha detaylı fenotip analizi yapmamız gerekecek. Arpp19 geninin susturulması ise hücre proliferasyonunu büyük ölçüde yavaşlattı ancak hücreler yavaş da olsa çoğalabiliyor. Bunun mekanizmasını daha detaylı incelemek için deneylere devam etmemiz gerekecek. Covid-19 pandemiği nedeniyle çalışmalara ara verildi.



Atabey

Kanser Biyolojisi ve
Sinyal İletimi

Lab.

Grup Lideri: Neşe Atabey

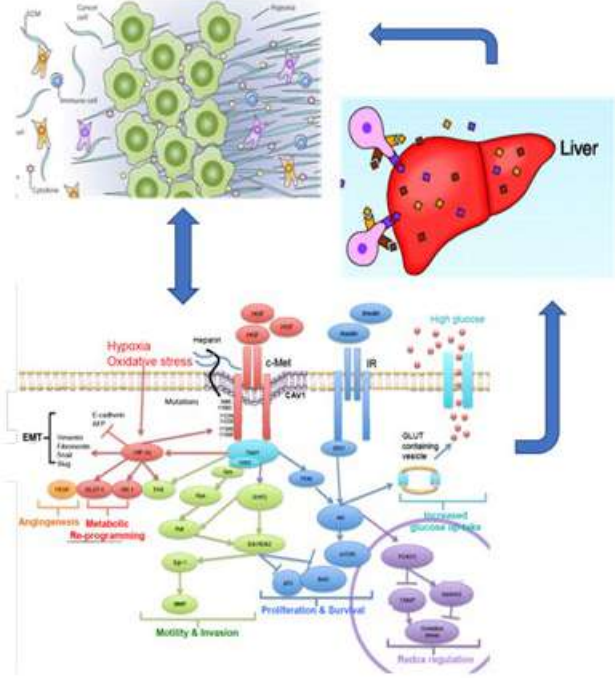
Hepatoselüler Karsinoma'da Sorafenib Direnci Gelişiminde Kaveolin-1'in Rolü (Yürütücü:

Neşe Atabey, Danışmanlar: Güneş Özhan, Erdi Sezgün, TÜBİTAK 1001, Ref: #118Z156, 2018-2021): Hepatoselüler karsinomada (HCC) mortaliteyi artıran ve tedavi başarısını engelleyen en önemli unsur direnç gelişimidir. HCC tedavisinde kullanılan ilk hedeflenmiş terapötik olan sorafenib tedavisi, hızlı direnç gelişimi nedeniyle sağkalımı 3-6 ay uzatabilmektedir. Uzun süreli sorafenib tedavisinden sonra gelişen tedavi direncini tanımlayan mekanizmalar ise henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu proje kapsamında, daha önceki çalışmalarımızda HCC'de sorafenib direnci gelişiminde rol oynadığını belirlediğimiz c-Met reseptör tirozin kinazın aktivasyonunun hangi moleküler mekanizmalar ile gerçekleştiğinin aydınlatılması amaçlanmaktadır. Hipotezimizi test etmek için, daha önceden oluşturduğumuz Cav-1'i aşırı eksprese eden HuH-7 hücre klonları ve edinsel sorafenib direnci geliştiren HuH-7 ve Mahlavu hücre klonları ve *in-vivo* zebrafırlığı modeli kullanılmaktadır. 2019 yılında proje kapsamında sorafenibe dirençli HCC hücre hatları ile Cav-1 ile birlikte kaveolar yapının oluşumunda rol oynayan moleküllerin ekspresyon ve kolokalizasyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Elektron mikroskopisi yöntemi le kaveolar yapıların incelenmesi için optimizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda elde edilen veriler 1 uluslararası kongrede sunulmuştur ve en iyi sunum ödülü kazanılmıştır.

Karaciğer Metastazı Gelişiminde HGF/c-Met Yolağının Rolünün Tümör Mikroçevresini İçeren Koşullarda İncelenmesi (Yürütücü: Neşe

Atabey, Danışmanlar: Tayfun Yoldaş, Ömer Vedat Ünalp Araştırmacılar: Deniz Nart, Funda Yılmaz Barbet, Alper Uğuz, Murat Sezak, Gülçin

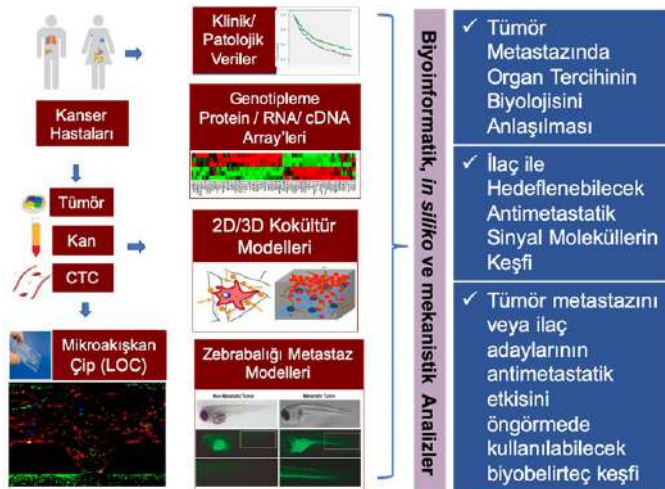
Hepatosit Büyüme Faktörü HGF/c-Met Sinyal Yolağı ile Tümör Mikroçevresi Etkileşiminin Karaciğer Kanseri Progresyonu ve Tedavi Direncindeki Rolü



Çakan Akdoğan, Peyda Korhan, TÜBİTAK 1001, Ref: #119S698, 2020-2022): Kanser kaynaklı ölümlerin %90'ından fazlası tümör hücrelerinin yaşamsal bir organa metastazı nedeniyle gerçekleşir. Metastaz için kanser hücrelerinin primer dokudan ayrılarak birçok engeli aşması ve dolaşıma geçebilmesi gerekmektedir. Bu engelleri aşabilen tümör hücreleri dolaşımda sağ kalma, yeni çevreye uyum sağlama ve hedef organdaki mikroçevreyi kendi büyümesine uygun hale getirme yeteneklerine sahip olmalıdır. Bütün bu zorluklar düşünüldüğünde primer tümördeki çok az hücrenin (yaklaşık %0.02) metastaz yapabilme kapasitesi bulunsada, bir kez metastaz yapmayı başaran populasyon genelde tedaviye dirençli olmaktadır. Metastazda organ tercihi mekanizmalarının anlaşılması çok önemli

olsa da, bu konudaki mekanistik çalışmalar yetersizdir. Son yıllarda üç boyutlu (3D) kokültür ve hasta kökenli organoid/zenograft modellerinin gelişmesi, primer ve metastatik tümörlerin, komşu dokuları ile birlikte incelenebilmesini sağlayan yüksek çıktılı analizler sayesinde, moleküler mekanizmaların incelenmesi mümkün olmuştur. Bu çalışma kapsamında ön verilerimiz ve literatür bulguları ışığında hepatoselüler karsinomada (HCC) vasküler invasion ve kolorektal kanserinde (CRC) karaciğer metastazı gelişiminde c-Met aktivasyonunda karaciğer mikroçevresinin rolü ve karaciğerdeki mikroçevre değişikliklerinin c-Met aktivasyonuna etkisi 3D-kokültür sistemlerinde, zebrabalığı modelinde ve hasta dokularında yüksek çıktılı protein analizleri (RPPA) ile incelenecektir. 2020 yılında desteklenen bu projenin sözleşmesi subat ayında imzalanmıştır. Proje kapsamında kullanılacak 3D-hücre kültürü çalışmaları için hücre klonları hazırlanmaktadır, immortal primer hücreler ile proje kapsamında kullanılacak hücreler çoğaltılmıştır. Doku toplama ve saklama çalışmaları SOP'ler hazırlanmıştır.

Metastaz Gelişiminde Rol Oynayan Sinyal Yolaklarının Çözümlemesi ve Yeni Antimetastatik Tedavi Hedeflerinin Keşfedilmesi



Klinisyenler ve patologlarla doku toplama, saklama ve işleme konusunda toplantılar gerçekleştirilmiştir.

Spesifik İnsülin Reseptörü İzofomlarının c-Met ile Etkileşimi: Mekanizmaları ve Hepatoselüler Karsinoma Progresyonundaki Rollerini (Yürütücü:

Neşe Atabey, Fransa Ekibi: Christele Desbois-Mouthon, Araştırmacı: Ezgü Karaca, doktora öğrencisi Yeliz Yılmaz, TÜBİTAK Uluslararası-Bilateral Cooperation Programs Project, Ref#: 119N226 2020-2022): Son yıllarda obezite sonucu gelişen hiperglisemi ve hiperinsülinemisinin HCC gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu, düşük sağkalım ve kötü prognozla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu kapsamda insülin reseptörü (IR) izofomlarının seçici ekspresyonu dikkat çekmektedir. Kısa izoform olan IR-A erişkinde hepatositlerde düşük miktarda eksprese olurken, IR-B yüksek miktarda bulunur ve aktivitesi glukoz metabolizmasının homeostazını sağlar. Buna karşın IR-A ekspresyonu tümorigenezde artmaktadır, migrasyon/invazyon ile ilişkili yolların aktivasyonuna neden olmaktadır. Fransa ekibi Mart 2019'da yayınladıkları çalışmada HCC'de IR-A/IR-B ekspresyon oranının yüksek olduğunu ve bunun yüksek IR kinaz aktivitesi, düşük sağ kalım ve agresif tümör karakteriyle ilişkili olduğunu *in-vitro* ve *in-vivo* deneyler ile literatürde ilk kez göstermiştir. Ayrıca HCC'de kanser kök hücre karakteri, migrasyon/invazyondaki artıştan IR-A'nın sorumlu olduğunu belirlemişlerdir. Benzer bir şekilde Türkiye ekibi önceki yayınlarında c-Met'in yüksek ekspresyonu ve aktivasyonunun HCC'de kötü prognoz, düşük sağ kalım ve tedavi direnci ile ilişkili olduğunu tanımlamıştır. Son çalışmalarında ise c-Met'in hiperglisemi ve hiperinsülinemiyle aktive olduğunu ve IR'yle etkileştiğini göstermişlerdir. Bu proje kapsamında kurgulanan projemizde;

IR-c-Met etkileşiminde hangi IR izoformunun önemli olduğu, etkileşimin insülin direnci varlığında değişip değişmediği, etkileşimin spesifik inhibitörler ile baskılanmasının HCC progresyonundaki rolünü mekanizmaları ile aydınlatmayı amaçladık. Bu kapsamda ilk olarak INSRA/B ve c-Met ekspresyonu/aktivasyonundaki korelasyon incelenecektir. IR-A/B ve c-Met etkileşiminin izoform spesifik olup olmadığı, c-Met'e bağlanan IR izoform değişiminin, c-Met aktivasyonuna, reseptörün yapısına ve transkripsiyonel düzenlemelere etkisi HCC hücre hatlarında tanımlanacaktır. IR-A/B ve c-Met ilişkisinin HCC hücrelerin proliferasyon, migrasyon/ invazyonuna etkisi *in-vitro* değerlendirilecektir. Bu veriler Fransa ve Türkiye grubunun daha önce elde ettiği HCC hücre hattı, fare modeli ve tümör örneklerinde doğrulanacak ve etkileşimin önemi değerlendirilecektir. 2020 yılında desteklenen bu projenin optimizasyon çalışmalarına başlanmıştır.

Orta ve Yüksek Riskli Yüzeyel Mesane Kanseriinde Bacillus Calmette Guerin (BCG) İmmunoterapisine Eklenen 5- Alfa Redüktaz İnhibitörü Dutasteridin Nüksü ve Progresyonu Önlemedeki Etkililiği ve Güvenliliğinin Araştırılması: Tek Kollu, Faz 2 Klinik Araştırma

(Danışman: Neşe Atabey, Tubitak 1003, Ref #: 17S075): Mesane kanseri, toplumda dokuzuncu en yaygın görülen kanser türü olup kansere bağlı ölümlerin on üçüncü en sık nedenidir. Yüzeyel mesane kanserlerinde tümör ilk aşamada TUR (transurethral resection) yöntemi ile endoskopik olarak çıkarıldıktan sonra mesane içine (intrakaviter) kemoterapötik ilaçlar ya da immunoterapötik etkili Bacillus Calmette Guerin (BCG) verilir. Yapılan tedaviye karşın, yüzeyel mesane tümörlerinin % 15 – 61'i ilk beş yılda nüks ederken %1-45 oranında da ilerleyerek mesane

kasına invaze olur. Son yıllardaki çalışmalarda Androjen Reseptörü ekspresyonunun prostat kanserinin progresyonunu artırdığına ilişkin kanıtlar olmasına karşın, mesane kanserinin migrasyonu, invazyonu ve metastazında etkili olabileceğini gösteren az sayıda kanıt vardır. Prospektif bir çalışmada, 5-alfa redüktaz tip-2 inhibitörü finasterid verilen hastalarda mesane kanseri insidansında azalma saptanmıştır. Bu prospektif klinik çalışmanın bulgularına dayanılarak yapılan retrospektif bir çalışmada ise bir 5-alfa redüktaz tip-1 ve tip-2 inhibitörü olan dutasterid verilen hastalarda mesane kanseri nüksünün riskinde %30 a varan azalma saptanmıştır. 2018 yılında yapılan 10720 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada 5-alfa redüktaz inhibitörü alan mesane kanseri tanılı erkeklerin, almayanlara göre daha uzun hastalık spesifik sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir. Dutasterid benign prostat hiperplazisi (BPH) olan hastalarda da rutin olarak kullanılan güvenli bir ilaçtır. Bu çalışma kapsamında özgün değeri olan tek kollu, Faz 2 klinik araştırmamızda, orta ve yüksek riskli yüzeyel mesane tümöründe Bacillus Calmette Guerin (BCG) immunoterapisine eklenen 5-alfa redüktaz inhibitörü dutasteridin nüksü ve kasa invazyonu önlemedeki etkililiğinin ve güvenliliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızın amaç ve hedeflerine ulaşmak için tek kollu, tek merkezli bir Faz 2 klinik araştırma planlanmıştır. Biz de 2019 yılında başladığımız androjen reseptör protein ve mRNA ekspresyon analiz çalışmalarını 2020 tamamladık. Bunun için 23 hasta mesane doku örneğinden RNA ve protein eldesi gerçekleştirilerek RT-PCR ve Western Blot ile ekspresyon analizlerini tamamladık. Ayrıca toplanan kan örneklerinden elde edilecek DNA örneklerinden SNP analizleri gerçekleştirmek için çalışmalara başladık.



Erkek

Kanser (Epi)Genetiği

Lab.

Grup Lideri: Serap Erkek

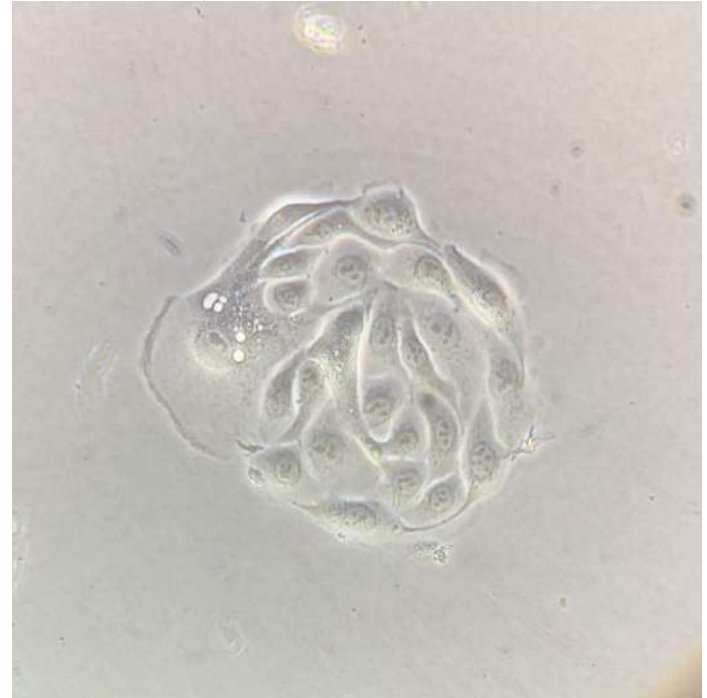
Kromatin Yapısının Düzenlenmesinde Görevli KDM6A ve MLL3'ün Kanserdeki Rolünün Biyoinformatik Yöntemlerle Belirlenmesi

(Yürütücü: Serap Erkek, Tübitak 2232, Ref: # 118C012, 03/2018-08/2019): Bu projede Uluslararası Kanser Genom Konsorsiyumu (International Cancer Genome Consortium, ICGC) tarafından oluşturulan 12 kanser türüne ait klinik ve gen ifadesi verisi kromatin düzenlenmesinde görevli KDM6A ve MLL3 genlerinde meydana gelen mutasyon durumuna göre incelenmiştir. Yapılan analizler sonucunda KDM6A ve MLL3'ün mutasyona uğradığı kanserlerde hücresel farklılaşma, retinoik asit sinyal yolları, hücre-hücre bağlantı mekanizmalarının düzenlenmesinde görevli genlerin istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az ifade olduğu belirlenmiştir. Bu proje tamamlanmıştır ve elde edilen sonuçlar EMBO Young Scientists Forum, 2019 kongresinde poster olarak sunulmuştur.

İnvazif Olan ve İnvazif Olmayan Mesane Kanser Hücre Hatlarını Karakterize Eden Transkripsiyon Regülasyon Ağlarının Belirlenmesi

(Yürütücü: Serap Erkek, Tübitak 3501, Ref: # 118Z166, 12/2018-12/2021): Bu projenin amacı kasa invazif ve kasa invazif olmayan mesane hücre hatlarındaki regülasyon ağlarını tanımlamaktır. Kas invazif ve kas invazif olmayan mesane kanseri hücre hatlarındaki aktif kromatin bölgelerini belirlemek için H3K27ac ChIP-seq gerçekleştirilmiştir. Sonuçlarımız, üretilen verilerin iyi kalitede olduğunu ve verilerin ilk işlenmesinden sonra, kasa invazif ve kasa invazif olmayan hücre hatları arasında diferansiyel olarak düzenlenmiş aktif kromatin bölgeleri bulabildiğimizi göstermiştir. Çalıştığımız aynı hücre hatları için üretilen ve literatürde mevcut gen ekspresyon verileri de kromatin analizi

verilerimizi doğrulamıştır. Ayrıca, veri tabanlarında mevcut olan aktif kromatin bölgesi-hedef gen eşleşme bilgilerini kullanarak, kasa invazif ve kasa invazif olmayan mesane kanseri hücre hatlarını karakterize eden sinyal yollarını belirledik. Analizlerimiz hücre döngüsü ve büyümesi ile ilgili genlerin kasa invazif mesane kanseri hücre hatlarını karakterize eden aktif kromatin bölgeleri tarafından düzenlendiğini göstermiştir. Proje, kasa invazif ve kasa invazif olmayan hücre hatları arasında farklı şekilde aktivite gösteren transkripsiyonel faktörlerinin tanımlanması ve takiben söz konusu transkripsiyon faktörleriyle etkileşimde olan diğer kromatin proteinlerinin belirlenmesini amaçlayan proteomik yaklaşımlarla devam ettirilecektir. Projeden bir yüksek lisans tezi üretilecektir ve sonuçlar tamamlandığında yüksek etkili bir dergide makale olarak yayınlanması hedeflenmektedir. Projenin kısmi sonuçları 2 tane uluslararası ve 3 ulusal kongrede sözlü olarak sunulmuştur.

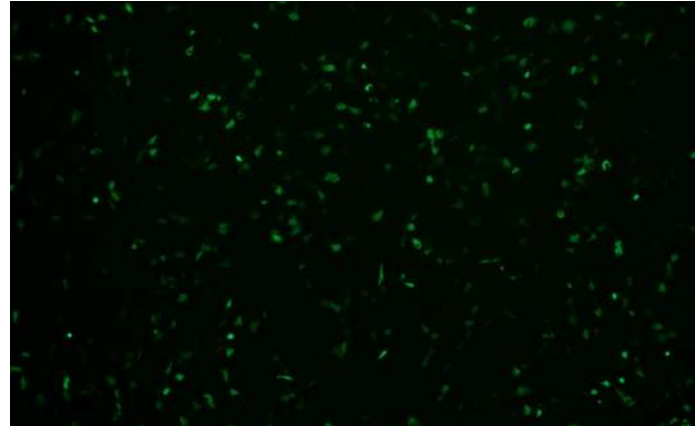


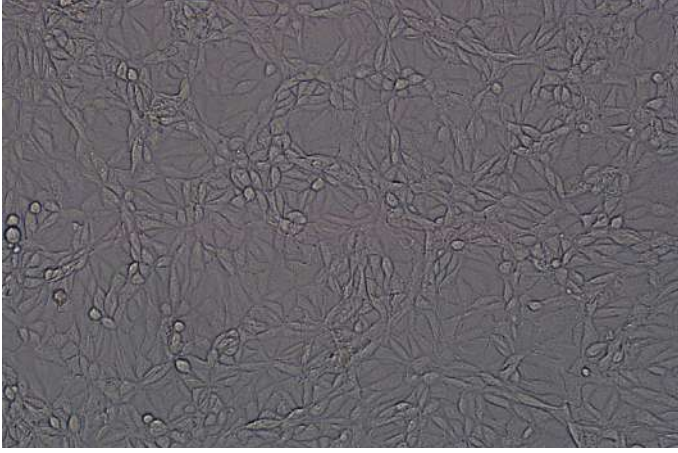
Mesane Kanserine Sebep Olan Epigenetik Mekanizmaların Belirlenmesi (Yürütücü: Serap Erkek, EMBO Installation Grant, Ref: # 4148, 01/2019-12/2021): Mesane kanserine yön veren epigenetik mekanizmaları belirlemeyi amaçlayan bu proje EMBO yerleşim desteği kapsamında gerçekleştirilmektedir. Ayrıca projede 2019 yılında kazanılan BAGEP desteği de kullanılmaktadır. Bu destekler ile yapılan alt araştırmalar aşağıda özetlenmiştir:

Primer mesane tümörlerinin epigenetik karakterizasyonu: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'ndeki klinik ortaklarımızla işbirliği içinde sistoskopi prosedürü ile ameliyat edilen mesane kanseri hastalarından elde edilecek birincil doku materyali üzerinde (epi)genomik analizler yapmayı planlamaktayız. Şimdiye kadar, hastane ve laboratuvarımız arasındaki doku transferinin uygun şekilde yapılması ve muhafaza edilmesi prosedürü uygulamaya konmuştur ve birkaç doku toplanmıştır. Bu örnekler çok değerli olduğu için, fare mesane örneklerinde RNA ve DNA izolasyon prosedürleri optimize edilmiştir. Şu anda, primer dokularda ATAC-seq prosedürünü uygulayabilmek için araştırma yapmaktayız. Tüm optimizasyonlar bittikten sonra primer doku örnekleri üzerinde RNA-seq, ATAC-seq ve gerektiği durumlarda ekzom dizileme gerçekleştirmeyi planlamaktayız. Önümüzdeki yıl içerisinde 20-30 primer doku örneği toplanılması beklenmektedir. Bu araştırma ile bir doktora tezi yapılacaktır.

Ürotelyal farklılaşmada kromatin düzenlenmesinde görevli proteinlerin rolünün bulunması: Laboratuvarımızdaki araştırma temalarından biri, mesane kanserinde sıklıkla mutasyona uğramış kromatin düzenleyici genlerin normal ürotelyal farklılaşmasındaki

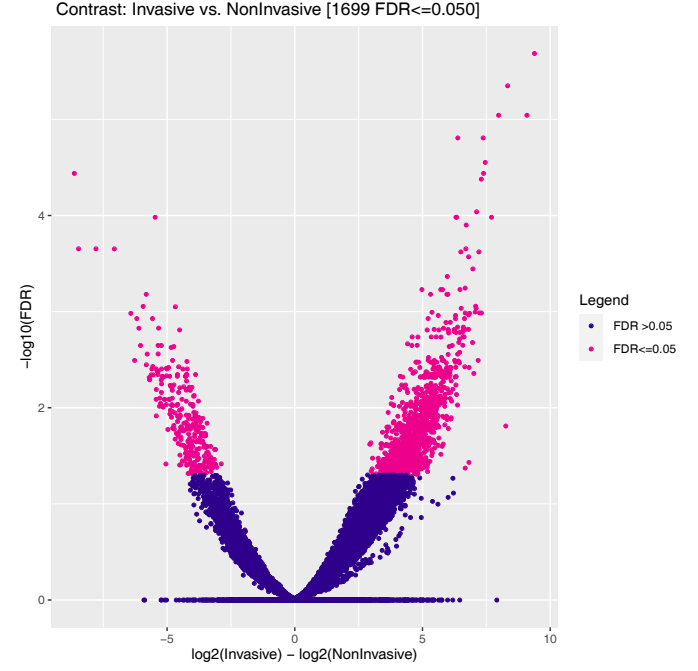
işlevlerini tanımlamaktır. Bu amaçla, sağlıklı donörlerden elde edilen idrar örneklerinden elde ettiğimiz kök hücreler üzerinde akış sitometrisi (FACS) analizi yaparak, ilk olarak bu hücrelerin hematopoietik belirteçlerden yoksun fakat mezenkimal belirteçleri eksprese ettiğini gösterdik. Bulgularımız literatürle uyum içindedir. Bu hücrelerin kök hücre karakterini birkaç mezenkimal belirteç daha kullanarak doğruladıktan sonra, hücrelerde ürotelyal farklılaşma uygun besi yerleri kullanılarak indüklenecek ve ürotelyal farklılaşma ürotelyum belirteçleri kullanılarak test edilecektir. Ürotelyal farklılaşma laboratuvarımızda tamamen optimize olduktan sonra, bu hücrelerde CRISPR-Cas9 tekniği kullanarak, mesane kanserinde sıklıkla mutasyona uğramış iki kromatin genini (KDM6A ve KMT2C) sileceğiz ve sonrasında hücreleri fenotipik ve epigenetik etkiler açısından analiz edeceğiz. KDM6A CRISPR-Cas9 knock-out sistemi şu anda laboratuvarımızda bir mesane kanseri hücre hattı üzerinde optimize edilmiştir. Yakın zamanda, KDM6A ve KMT2C CRISPR Cas9 knock-out deneylerini idrardan elde edilen hücreler üzerinde de gerçekleştireceğiz. Araştırmanın kısmi sonuçları ulusal bir kongrede sunulmuştur ve araştırma ile bir yüksek lisans tezi yapılacaktır.





Hesaplamalı biyoloji yaklaşımları ile mesane kanseri moleküler alt tiplerini karakterize eden transkripsiyonel ağların belirlenmesi: Corces ve ark. 2018 tarafından yapılan çalışma, Kanser Genom Atlası Konsorsiyumu'nda yer alan çeşitli kanser örnekleri üzerinde ATAC-seq metodunu kullanarak birincil kanserler örneklerinin aktif kromatin bölgelerini tanımlamıştır. Bu çalışma ve bildirilen sonuçlar "pan-kanser" olmasına rağmen, bu çalışmada 10 primer mesane kanseri örnekleri de yer almıştır. Biz bu çalışma dahilinde mesane kanseri için oluşturulan ATAC-seq verilerini kullanarak, mesane kanseri moleküler alt gruplarını tanımlayan regülatör bölgeleri tanımladık. Önemli olarak, analizlerimiz, mesane kanserinin nöronal alt grubunu karakterize eden regülatörlerin WNT sinyal yolağında görev aldığını göstermiştir. Ayrıca bulgularımızın mesane kanserlerinin mutasyon durumu ile birleştirilmesi, nöronal mesane kanserlerinde β -katenin'in ve β -katenin yıkım kompleksinde görev yapan genlerin istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde sık mutasyona uğradığını göstermiştir. Nöronal mesane kanserinin moleküler mekanizmasının anlaşılmasına yön verecek deneyler tasarlanmasına ve bu alt gruba yönelik spesifik tedavi yöntemlerinin

geliştirilmesine katkı sunacak bu çalışmamız Clinical Epigenetics dergisine gönderilmiştir ve şu an editör değerlendirmesindedir. Araştırma ile aynı zamanda bir yüksek lisans tezi yapılacaktır.



Mesane Kanserinde Sıklıkla Mutasyona Uğrayan Epigenetik Faktörlerin Genomdaki Hedeflerinin Belirlenmesi (Yürütücü: Serap Erkek, UNESCO-L'OREAL Ulusal Genç Bilim Kadınları Destek Bursu 2019, 11/2019-11/2020): Bu projede, normal mesane epitel hücre hatlarında mesane kanserinde sıklıkla mutasyona uğrayan KDM6A ve KMT2C kromatin proteinlerinin genomdaki hedef bölgelerinin kromatin immunopresipitasyon yöntemi ile belirlenip, normal işleyişte söz konusu kromatin proteinlerinin regüle ettiği genlerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Proje için gerekli normal urotel hücre hattı temin edilmiştir ve şu anda KDM6A ve KMT2C CHIP deneyleri optimizasyon aşamasındadır. Projenin 2020 yılının sonunda tamamlanması planlanmaktadır.



Sağ

Kanser İmmünolojisi

Lab.

Grup Lideri: Duygu Sağ



Death Receptor Signalling in Tumour Immune Editing (Tümör İmmün Düzenlenmesinde Ölüm Reseptörleri Sinyalizasyonu) (Koordinatör: Eva Szegezdi, Eş-yürütücüler: Duygu Sağ, Gerhard Wingender, Fabrice Peters, Philippe Krebs, Olivier Micheau, Aristotelis Chatziioannou, H2020, Marie Curie RISE, Ref: DISCOVER, 2018-2021): İrlanda Ulusal Üniversitesi koordinatörlüğünde, beş ülkeden dokuz laboratuvarın oluşturduğu bu konsorsiyum bağışıklık hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşiminde ölüm ligandı-ölüm reseptörü sinyalleşmesinin rolünü belirlemeyi amaçlamaktadır. Mevcut pre-klinik ve klinik araştırmalarda TRAIL'in anti-kanser özelliği araştırılmaktadır, fakat TRAIL ve diğer ölüm reseptörleri ligandlarının tümör mikroçevresindeki immün yanıtı etkisi bilinmemektedir. Yurtdışından konsorsiyum ortakları ile yürütülen projenin amacı bu etkinin araştırılmasıdır. Bu projede, İBG Kanser İmmünolojisi Lab.ında gerçekleştirilecek çalışmaların amacı, TRAIL'in tümör mikroçevresindeki makrofaj polarizasyonuna etkisini araştırmaktır. 2018 Ocak ayında başlayan bu projede, TRAIL'in sağlıklı donörlerden alınan kan monositlerinden türemiş makrofajlara (primer insan makrofajları) etkisi incelenmiştir. TRAIL'in primer insan makrofajlarında apoptoza neden olmadığı ve makrofajları tümörle savaşan M1 fenotipine doğru polarize ettiği gösterilmiştir. Bu bulgunun moleküler mekanizmasına ve 3 boyutlu kültürde tümör gelişimine etkisine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Ortak-araştırmacı olarak İBG'de Wingerder Lab.da gerçekleştirilen bölümün amacı, iNKT hücrelerinin genel biyolojisinde ve tümör mikroçevresindeki davranışında TRAIL/DR4/DR5 sinyalleşmesinin rolünün araştırılmasıdır. Projenin Wingerder Lab'da gerçekleşen bölümü bir doktora tezinin

bir kısmını oluşturmaktadır. H2020 Marie Curie RISE programı bilim insanlarının bilgi ve becerilerin geliştirilmesi ve paylaşımı amacıyla farklı ülkelerdeki akademik dünyadaki bilim insanları ile endüstri arasındaki etkileşimi ve ağ oluşturmayı desteklemektedir. Bu amaçla RISE, araştırmacıların sadece farklı bir ülkede kalış süresince eğitilmesi ve araştırma yapması için fon sağlamaktadır. RISE, konsorsiyum ortaklarının araştırmalarına kendi ülkelerindeki kaynaklardan fon sağlamaları beklenmektedir. Bu nedenle, bu projeden elde edilen ön sonuçlarla Sağ Lab olarak TÜBİTAK 1001 projesine başvuru yapılmış ve ilgili proje 2018 yılında 18Z363 ile kabul edilmiştir. Sağ Lab verilerinin kısmi sonuçları 1 ulusal kongrede sunulmuştur, bu bölüm kapsamında bir doktora tezi ve 1 yüksek lisans tez çalışması devam etmektedir.

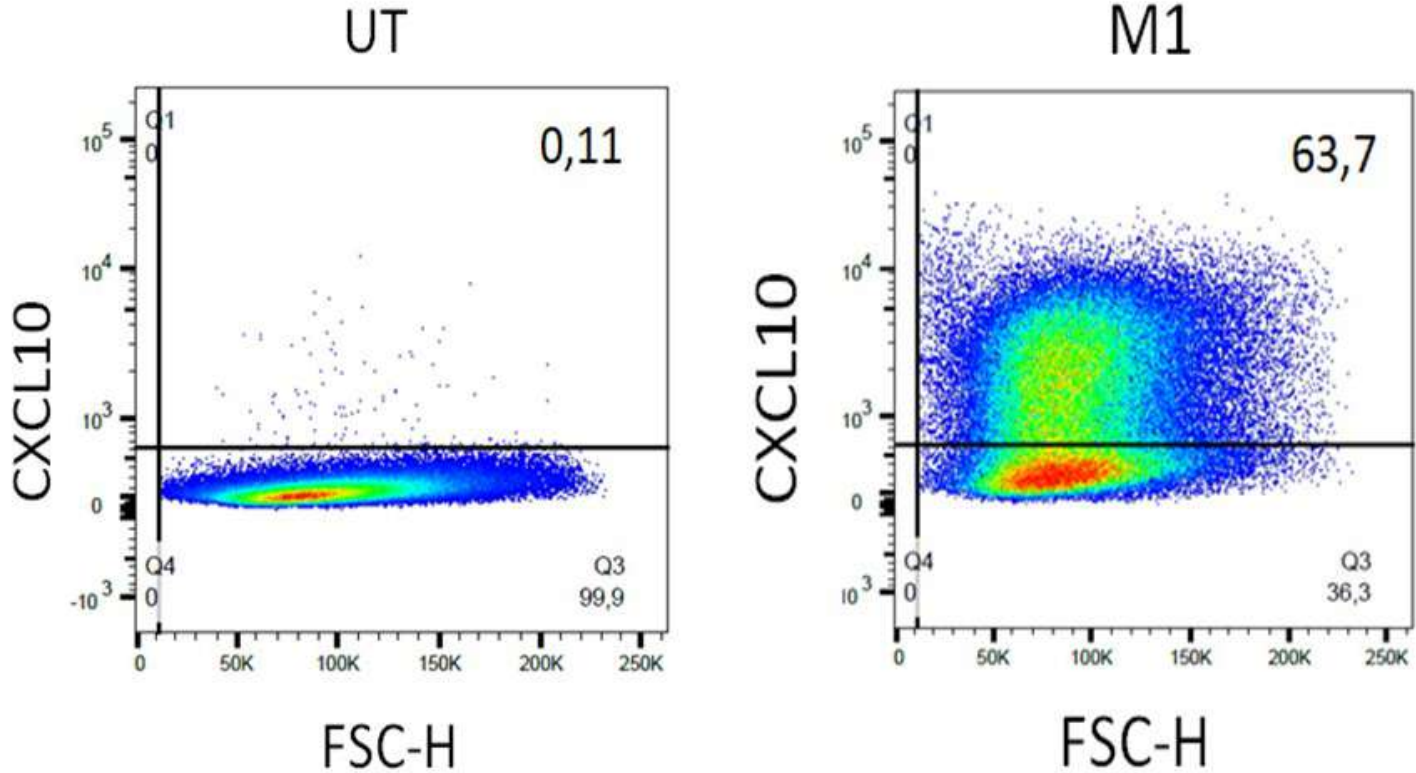
TRAIL'in Primer İnsan Makrofajlarının M1, M2a ve M2c Polarizasyonuna Etkisi (Yürütücü: Duygu Sağ, TÜBİTAK 1001, Ref# 118Z363, 2018-2021): Bu proje 2018 Kasım ayında başlamıştır. RNA dizileme yöntemiyle, TRAIL stimülasyonunun primer insan makrofajlarının M1, M2a ve M2c polarizasyonuna etkisinin detaylı analizi ve bu etkinin hangi ölüm reseptörü aracılığıyla olduğunun araştırılması hedeflenmektedir. 2019 yılı içinde hücreler RNA dizileme yöntemiyle analiz edilmiş ve elde edilen verilerin biyoinformatik analizi gerçekleştirilmiştir. Bu projede 1 doktora tezi gerçekleştirilmektedir.

Makrofajlardaki ABCG1 Ekspresyonunun Makrofaj Fenotipi ve İnsan Mesane Kanseri Gelişimine Etkisi (Yürütücü: Duygu Sağ, Bilim Akademisi BAGEP Ödülü, 2018-2020): Daha önceki çalışmamız Kolesterol Taşıyıcı Protein ABCG1 olmadığında farelerde tümör mikroçevresindeki makrofajların tümörle savaşan

M1 fenotipine dönüştüğü ve mesane kanseri gelişimini baskıladığını göstermiştir (Sag ve ark., 2015). Bu projenin amacı ABCG1'in insan makrofajlarında farelere benzer bir etki gösterip göstermediğinin araştırılmasıdır. siRNA ile ABCG1'i susturulmuş primer insan makrofajlarının da farelere benzer bir şekilde M1 fenotipine doğru polarize olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlardan oluşan, 2 bildiri 2019 yılında 2 uluslararası kongrede sunulmuştur. Bu çalışma 1 doktora tezine konu teşkil etmektedir. Proje sonuçları ile ilgili olarak bir makale yazım aşamasındadır.

The Molecular Mechanism of The Switch of ABCG1-Deficient Macrophages Towards a Tumor-Fighting M1 Phenotype (ABCG1 Geni Susturulmuş Makrofajların Tümörlerle Savaşan M1 Fenotipine Dönüşmesinin Moleküler Mekanizması) (Yürütücü: Duygu Sağ, L'Oreal UNESCO, Uluslararası Yükselen Yetenek Ödülü, 2018-2019): ABCG1 olmadığında makrofajlar tümörle savaşan M1 fenotipine dönüşmektedir. Bu projenin amacı bu etkinin moleküler mekanizmasını araştırmaktır. ABCG1-/- farelerin kemik iliğinden türetilmiş makrofajların M1 fenotipine dönüşmesinin AKT yolağıyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir ve proje 2019 yılında tamamlanmıştır. Bu proje konusu yürütücünün daha önce aldığı L'Oreal UNESCO Türkiye, Genç Bilim Kadınlarına Destek Bursu konusuyla aynı olup o projenin uluslararası olarak da ödüllendirilmesi sonucu projeye ek destek olarak verilmiştir. Bu sonuçlardan oluşan, 2 bildiri 2019 yılında 2 uluslararası kongrede sunulmuştur. Bu çalışmayla 1 yüksek lisans tezi tamamlanmıştır. Proje sonuçları ile ilgili olarak bir makale yazım aşamasındadır.

M1 chemokine (CXCL10) production by M1 polarized macrophages



İnsan Makrofajlarındaki ATP-Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı G1'in İmmünoterapide Hedef Molekül Adayı Olarak Araştırılması (Yürütücü: Duygu Sağ, Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) GEBİP Ödülü, 2018-2021): Daha önceki çalışmamız Kolesterol Taşıyıcı Protein ABCG1 olmadığında farelerde tümör mikroçevresindeki makrofajların tümörle savaşan M1 fenotipine dönüştüğü ve mesane kanseri gelişimini baskıladığını göstermiştir (Sag ve ark., 2015). 2018 Aralık ayında başlayan bu projenin amacı, ABCG1'in

insan makrofajlarının polarizasyonuna etkisini ve bu etkinin insanlardaki kanser gelişimiyle bağlantısını araştırmaktır. siRNA ile ABCG1'i susturulmuş primer insan makrofajlarının M1 fenotipine doğru polarize olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlardan oluşan, 2 bildiri 2019 yılında 2 uluslararası kongrede sunulmuştur. Bu çalışma 1 doktora tezine konu teşkil etmektedir. Proje sonuçları ile ilgili olarak bir makale yazım aşamasındadır.

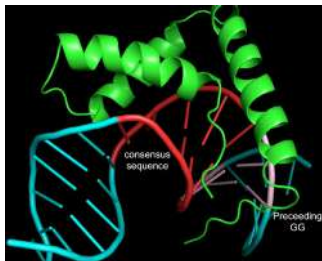
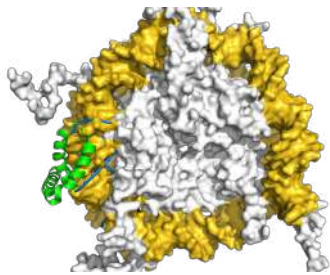
Dimitrov

Kromatin Biyolojisi ve Epigenetik

Lab.

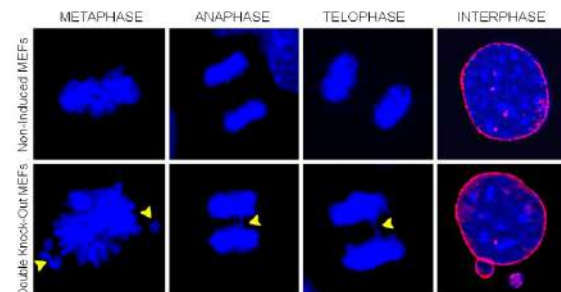
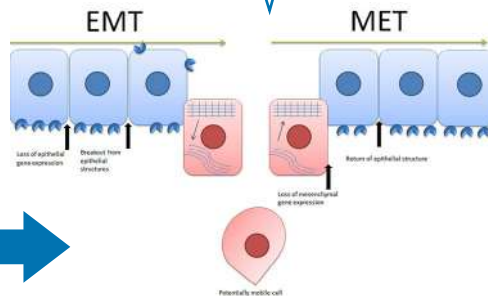
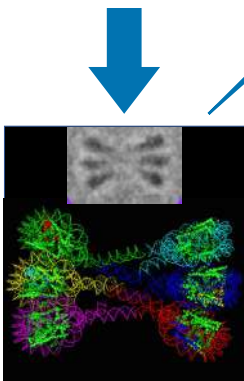
Grup Lideri: Stefan Dimitrov

TEAM: CHROMATIN BIOLOGY AND EPIGENETICS
Team Members: Stefan Dimitrov, Esra Türker, Imtiaz Lone,
Ayşe Berçin Barlas, Esin Özkuru



Structure of a pioneer transcription factor –DNA and nucleosome complexes and chromatin higher order organization (cryo-EM, crystallography) (Collaboration : Ezgi Karaca, IBG)

Histone variants function in the cell
(cell and molecular biology)
(Collaboration : Hani Alotaibi, IBG)



H2A.Z knock-Out induces serious mitotic defects

Expression in organism
(animal model)

*Histone variant depletion
in the skin of cKO mouse*



Laboratuvarımız, modern biyolojinin en heyecan verici alanlarından biri olan, kromatin epigenetiği konusu üzerinde çalışmaktadır. Temel ilgi alanımız, hem normal hem de hastalık durumlarında, hücreler tarafından kullanılan epigenetik mekanizmaları açığa çıkarmaktır. Bu bilgi; orijinal, alışlagelmemiş ve genom-çapında ilişkilendirme metodların bir araya gelmesinden oluşan; içerisinde fizyokimyasal, biyokimyasal, moleküler ve hücre biyolojisi tekniklerinin, fare genetiğinin, X-ray kırılımı ve elektron krayo-mikroskopisi gibi yüksek çözünürlüklü yapısal yaklaşımların olduğu deneysel tekniklerin birada kullanılmasıyla elde edilmektedir.

HEDEFLER

Sıkışmış kromatin fiberleri, özellikle nükleozomlar, proteinlerin DNA'ya bağlanmalarında, dolayısıyla işlev görmelerinde, bariyer olarak rol almaktadır. Hücre, bu kromatin bariyerinin üstesinden gelmek ve belirli genom bölgelerinden gerekli bilgileri çıkartmak için çok sofistike epigenetik araçlar ve stratejiler geliştirmiştir. Bunlar arasında, histonların allelik olmayan izoformları olarak tanımlanabilecek "histon varyantları" anahtar oyuncularından biridir. Bir histon varyantının bir nükleozoma yerleşmesi, o nükleozoma yeni yapısal ve işlevsel nitelikler verir, ama normal hücrelerde bu mekanizmanın nasıl gerçekleştiği ve hasta hücrelerde nasıl değiştiği henüz bilinmemektedir. Bizim temel hedefimiz histon varyantlarının sağlıklı ve hasta hücrelerdeki işlevlerini anlamaktır.

Şu an süregelen projelerimiz aşağıdaki temel konuları içermektedir;

1) Belirli histon varyant-aracılı kromatin yapılarının oluşumu ve muhafazasında histon varyantlarının rollerinin *in-vivo* ortamda analizi ve bu yapıların hücre ve organ homeostazındaki görevlerinin bulunması,

2) Histon varyantlarının; memeli gelişimi ve kanser oluşması için gerekli aşamalar olan epitelden mezenkimaya geçiş (EMT) ve mezenkimadan epitele geçiş (MET) süreçlerindeki rolü,

3) Sıkı kromatin bölgelerine girebilen bazı temel transkripsiyon faktörleri (PTF) tarafından kullanılan mekanizmaları ortaya çıkarmak; onları yeniden yapılandırmak ve bu yolla belirli EMT ve MET’de rol alan genlerin ifadesini sağlayabilmek,

4) Sıkı kromatin fiberlerinin oluşma mekanizmalarının ve fiberlerin oluşumunda histon varyantlarının etkisinin bulunması.

2019 Yılına Ait Temel Aktivite ve Başarılar

2019 yılının başında, TÜBİTAK 2232 Uluslararası Lider Araştırmacılar Programına başvurdum. Bu saygın bursu almaya hak kazandım. TÜBİTAK 2232 bursu, İBG’nin Başlangıç Desteği ile birlikte, İBG bünyesinde laboratuvarımı kurmamı sağladı. An itibarıyla, laboratuvarım deneyimli bir Post-doktora araştırmacısı, iki doktora öğrencisi, ve iki teknisyenden oluşmaktadır. Yakın gelecekte, bir post-doktora araştırmacısı ve iki doktora öğrencisine daha istihdam sağlamak öngörülmektedir.

Bu yıl çalışmalarımız, epitelden mezen kimaya geçiş (EMT) ve mezenkimadan epitele geçiş (MET) süreçlerinde rol alan temel transkripsiyon faktörlerinin (PTF) bulunması üzerine yoğunlaşmakta. Bu proteinlerin işlevlerinin özel mekanizmalarını ve onların nükleozomları ve sıkışmış kromatin fiberlerini işgal edebilme

özelliklerini anlamak istiyoruz. H3.3 ve H2A.Z histon varyantlarının EMT ve MET süreçlerindeki rolleri de grubumuz tarafından araştırılan bir konudur.

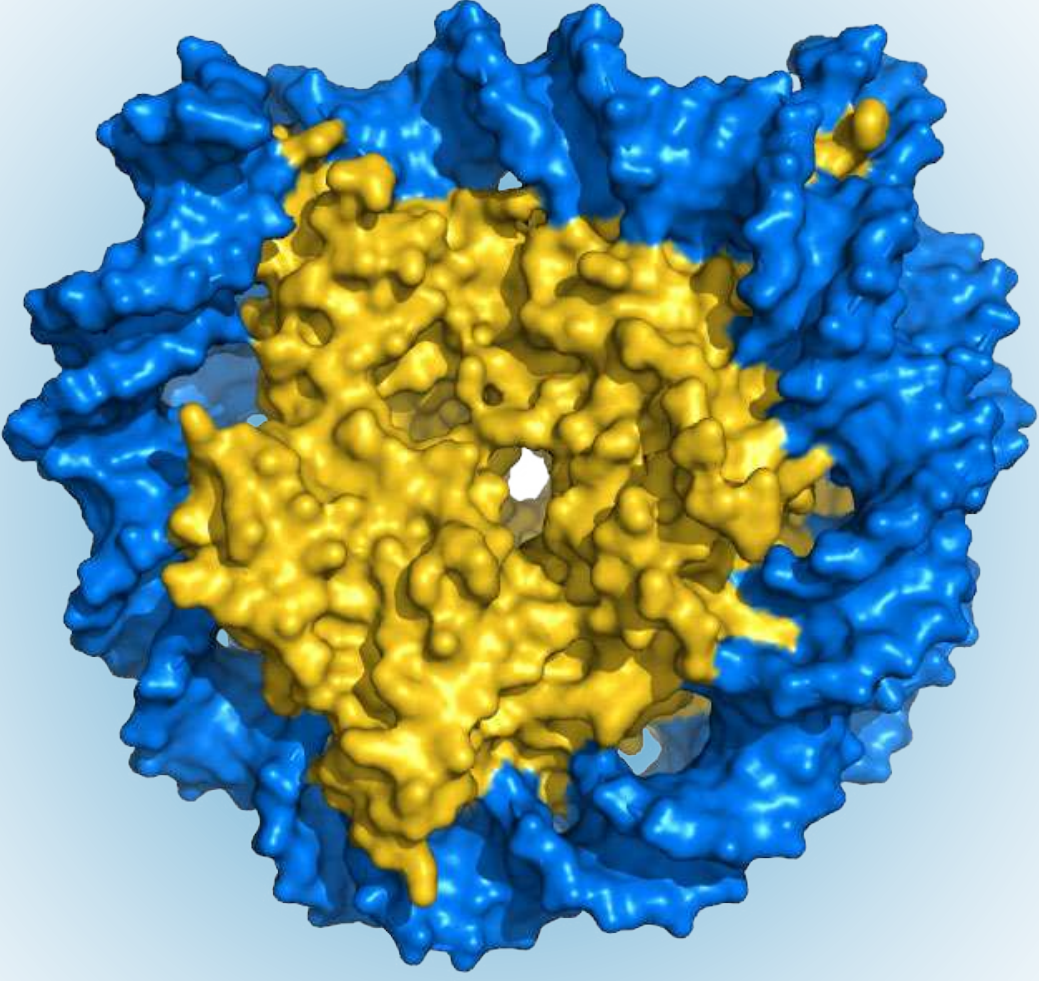
Ayrıca, Avrupa Komisyonu ERA-Chair fonu için sunulan Nadir Hastalıklar projesinin koordine edilmesi ve hazırlanması aşamalarında yer aldım. Sunduğumuz ERA-Chair projesi Avrupa Komisyonu tarafından en yüksek puanı alarak fonlanmaya hak kazandı. Bu, bir Türk kurumunun bu saygıdeğer ödüle layık görüldüğü ilk projedir; ve bu sadece İBG için değil ülke için de etkileyici bir başarıdır.

İBG İlişkili 2019 Yayınları

1) Belotti E, Lacoste N, Simonet T, Papin C, Padmanabhan K, Ramos L, Dalkara D, Scionti I, Hamiche A*, **Dimitrov S***, Schaeffer L*, H2A.Z is dispensable for both basal and activated transcription in post-mitotic mouse muscles, **Nucleic Acids Res.**, yayınlanma aşamasında (NAR tarafından yılın en iyi buluşuna sahip makaleler arasında sıralanmıştır) (IF 11.11)

2) Shukla MS, Syed SH, Boopathi R, Simon EB, Nahata S, Ramos L, Dalkara D, Moskalenko C, Travers A, Angelov* D, **Dimitrov *S**, Hamiche*A, Bednar *, Generation of Remosomes by the SWI/SNF Chromatin Remodeler Family, **J. Sci Rep.** 2019 Oct 2;9(1):14212. doi: 10.1038/s41598-019-50572-8. (IF 4.1)

3) Sharma AB, **Dimitrov S**, Hamiche A, Van Dyck E. Centromeric and ectopic assembly of CENP-A chromatin in health and cancer: old marks and new tracks, **Nucleic Acids Res.** 2019 Feb 20;47(3):1051-1069. doi: 10.1093/nar/gky1298. (IF 11.14)





Küçük

Lenfoid Kanserlerin Genomiği

Lab.

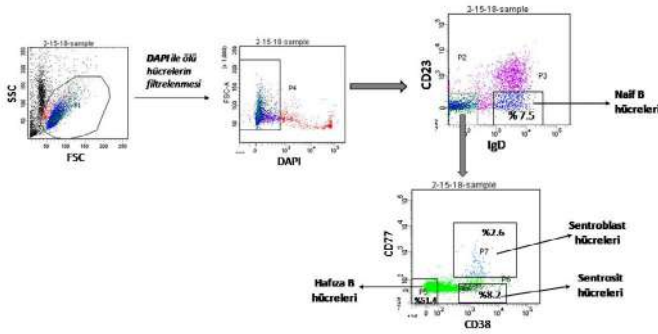
Grup Lideri: Can Küçük

Amerika Hematoloji Derneği Küresel Araştırma Proje Ödülü (Yürütücü: Can Küçük, Araştırmacılar: Hayri Özsan, Wing C. Chan, Meral Bektaş, Yahya Büyükaşık, Ahmet Muzaffer Demir, Muhlis Cem Ar, Orhan Türken, Güray Saydam, Ali Zahit Bolaman, Ozan Salim, İtir Şirinoğlu Demiriz, Ömür Gökmen Sevindik, Kadriye Bahriye Payzın, Anıl Tombak, Dr. Öğr. Üyesi Mine Çabuk Miskinoğlu, Onur Kırızlar, Pelin Aytan, Volkan Karakuş, Utku İltar, Ahmet Şeyhanlı), 2018-2021: Selim plazma hücre neoplazmlarından overt multiple myelomaya dönüşüm risk ve süresini tahmin edebilecek minimal invazif biyobelirteç belirlenmesini amaçlayan bu ödül projesiyle ilgili 2019 yılında gerçekleştirilen işlemler şu şekildedir: 1) DEÜ yanı sıra pek çok dış merkezden örnek gönderimi için önceden oluşturulan tedarik ve etkin iletişim sistemi aracılığıyla, ödül projesinde öngörüldüğü gibi pek çok MGUS ve SMM hasta örneği temin edilmiştir; 2) Bu hastalardan temin edilen çevresel kan örneklerinin plazma kısmından cfDNA, granülositlerinden ise gDNA izolasyonları gerçekleştirilmiştir; 3) Kemik iliği örneklerinden ise FACS ile tümör hücreleri ayrıştırılıp, bu tümör örneklerinden DNA ve RNA izolasyonları yapılmıştır; 4) Overt multipl myeloma dönüşüm gösteren ve dönüşüm öncesi örnekleri temin edilmiş olan hastalardan, tedavi başlamadan aynı örnek setleri elde edilme işlemlerine başlanmıştır; 5) Projenin ilk sene sonu raporu başarılı bir şekilde hazırlanıp; projenin ikinci senesi için araştırma fonu güvence altına alınmıştır. 2018 yılı sonlarına doğru başlayan bu projede selim PCN hastalarından overt myelomaya dönüşüm öncesi ve sonrası toplanan örnekler üzerinde hedefli ultra derin dizileme ve tüm transkriptom dizileme işlemleri gerçekleştirilerek belirlenen varyantların veya transkript ifade değişikliklerinin biyobelirteç olabilme özellikleri araştırılacaktır.

Mantle Hücre Lenfoma Oluşumu ve Prognozuyla İlişkili Uzun Kodlamayan RNA'ların Tüm Transkriptom Dizilemeyle Araştırılması (Yürütücü: Can Küçük, Araştırmacılar: Ayça Erşen Danyeli, Aybüke Olgun, Xiaozhou Hu, Tübitak 3501 proje no: 116S625, 2017-2019): Tübitak 3501 proje no: 116S625, 2017-2020: Mantle hücreli lenfoma (MCL) tümör dokularında tanı, prognoz biyobelirteci veya tedavi hedefi olabilecek uzun kodlamayan RNA'ların ve alternatif transkript analizlerinin gerçekleştirildiği bu çalışmada tanısal MCL örneklerine ait tümör dokularından total RNA izolasyon ve kalite kontrol işlemleri tamamlanmıştır. Kontrol örnek olarak reaktif tonsil dokularından B hücre alt türlerinin (naif B hücresi, sentroblast, sentrosit ve hafıza B hücreleri) FACS aracılığıyla ayrıştırma ve RNA izolasyonlarına devam edilmiştir. MCL ve kontrol B hücrelerinden temin edilen RNA'ların önemli bir bölümünün tüm transkriptom dizileme (WTS) deneyleri ve hesaplamalı biyoinformatik işlemleri gerçekleştirilmiş olup MCL olgularında ifadesi önemli ölçüde artan veya azalan lncRNA ve mRNA'lar belirlenmiştir. Disregüle olan transkriptlerin MCL prognozuyla ilişkileri yanı sıra sinyal yollarıyla ilişkileri incelenmiştir. Bu proje kapsamında bir yüksek lisans öğrencimiz tezini tamamlayıp, başarılı bir şekilde sunduktan sonra mezun olmuştur.

Hücre Dışı Dolaşımsal Tümör DNA'larındaki Mutasyonların Foliküler Lenfoma Hastalarında Non-İnvazif Tanı veya Kemoimmünoterapi Direnç Biyobelirteci Olma Potansiyellerinin İncelenmesi (Yürütücü: Can Küçük, Araştırmacılar: Mehmet Ali Özcan, İnci Alacacioğlu, Sermin Özkal, Ayça Erşen Danyeli, Aybüke Olgun, Emin Taşkıran, Ahmet Şeyhanlı, Tübitak 1001 proje no: 215S750, 2016-2019): Foliküler lenfoma hastalarından tanı esnasında elde edilen plazma dolaşımsal serbest

DNA (cfDNA), tümör doku DNA'ları ve granülosit DNA'larının ultra derin hedefli derin dizileme işlemleri tamamlanmıştır. FL olgularında kanser ilişkili somatik mutasyonların keşfine yönelik oluşturulan hesaplamalı biyoinformatik iş akışı ile somatik varyasyon analizleri bitirilmiştir. Belirlenen somatik mutasyonların önemli bir bölümünü missense ve nonsense mutasyonlar oluşturmakla birlikte indel ve splay bölge mutasyonları da tespit edilmiştir. Bu proje bağlamında 2019 yılı içinde Onkolojide İz Bırakanlar Zirvesi'nde bir doktora öğrencimiz tarafından sözlü sunum gerçekleştirilmiştir. Proje sonuç raporu hazırlanıp, Tübitak'a değerlendirilmek üzere iletilmiştir.



Dolaşımsal Hücre Dışı ve Ekzozomal Mirna İfade Seviyelerinin Pediatrik Burkitt Lenfomalarda İnvazif Olmayan Tanı Biyobelirteci Olma Potansiyelinin İncelenmesi (Yürütücü: Can Küçük, Araştırmacılar: Nur Olgun, Zekiye Altun, Taner Kemal Erdağ, Erdener Özer, Faruk Güçlü, Nalan Akyürek, Tezer Kutluk, Nazan Özsan, Elvan Çağlar Çıtak, Dilek Çımrın, Hongling Yuan, Tübitak 1001 proje no:118S505, 2018-2021): 2018 yılı sonunda başlayan bu projede 2019 yılında gerçekleştirilen işlemler özet olarak şu şekildedir: 1) Deneyisel işlemler için gerekli sarf malzemeleri temin edilmiştir; 2) DEÜ KBB bölümünden kontrol grubu tonsil örnekleri

toplanmaya başlanmıştır. Tonsil dokularındaki sentroblast hücreleri FACS ile ayrıştırılıp, sentroblast hücrelerinden miRNA izolasyonları gerçekleştirilmiştir. 3) Kontrol grubu bireylerden çevresel kan alınıp, plazma dolaşımsal ve ekzozomal miRNA izolasyonlarına başlanmıştır; 4) Pediatrik BL olgu sayısının beklenenden az olması nedeniyle proje etik başvuru formuna yeni araştırmacı ve merkezler eklenmiştir; 5) Pediatrik BL hastalarından çevresel kan toplanması, plazma kısmının ayrıştırılması ve dolaşımsal miRNA izolasyonları işlemlerine başlanmıştır; 6) Birinci proje gelişme raporu Tübitak tarafından kabul edilmiştir. Pediatrik BL hastalarına tanı konulan pek çok merkezin katkı koyduğu bu çok disiplinli projede pediatrik BL çevresel kan plazmalarındaki serbest ve ekzozomal miRNA'ların ifade seviyeleri araştırılarak non-invazif tanı biyobelirteci olma potansiyelleri incelenecektir.

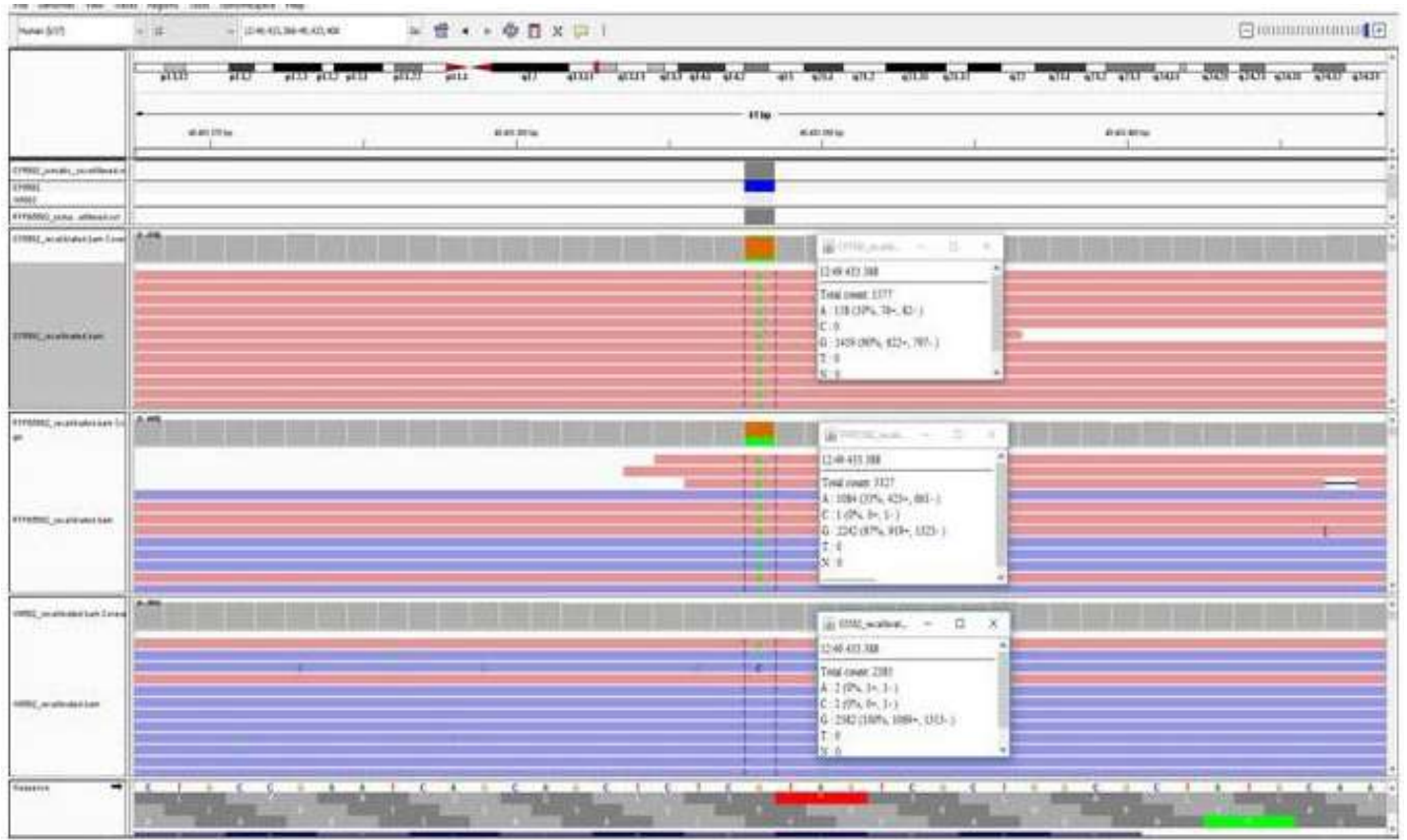
PRDM1 Transkripsiyon Faktörünün İnsan Primer NK Hücrelerinde Hedeflediği Genlerin Belirlenmesi

(Yürütücü: Can Küçük, Araştırmacılar: Yavuz Doğan TÜBA GEBİP programı, 2017-2020): PRDM1 geninin insan doğal öldürücü (NK) hücrelerinin aktivasyonunun düzenlenmesiyle ilgili hedef genlerin belirlenmesinin amaçlandığı bu proje bağlamında normal bireylerden izole edilen primer NK hücreleri sitokinlerle aktive edildikten sonra ChIP-Seq deneyi gerçekleştirilmektedir. Ayrıca ektopik PRDM1 ifade edilmiş NK hücre hatlarında, PRDM1'in hedef genlerinin transkriptomik analizlerle belirlendiği devam etmekte olan bu proje bağlamında 2019 yılı içinde sarf malzeme alımları, PRDM1'in primer NK hücrelerindeki protein seviyesinin belirlenmesine yönelik PRDM1 ifade eden bir hücre hattıyla PRDM1 ifade analizi optimizasyon çalışmaları da gerçekleştirilmiştir. Projedeki gelişmelerle ilgili

olarak TÜBA Yıllık Değerlendirme Toplantısı'nda bir sunum gerçekleştirilmiştir.

SOX7 Geninin Multiple Myelomada Tümör Baskılayıcı Rolünün ve Prognozla İlişkisinin İncelenmesi (Yürütücü: Can Küçük, Araştırmacılar: Hayri Özsan, Aybuke Olgun, Doğuş Türkyılmaz, Ahmet Şeyhanlı, THD Araştırma Projesi, 2017-2020): SOX7 tümör baskılayıcı genindeki genetik ve epigenetik bozuklukların tanıs ve relaps MM olgularında incelendiği bu çalışma çerçevesinde multiple myeloma kemik iliği dokularından FACS ile tümör hücre ayrıştırması ve bu hücrelerden eş zamanlı DNA-RNA izolasyonları işlemleri büyük ölçüde tamamlanmıştır. Proje bağlamında kullanılacak kontrol plazma hücreleri elde

edilmiştir. Multiple myeloma (MM) hastalarında tanı anında ve relaps sırasında temin edilen tümör hücrelerinde SOX7 delesyon durumu kantitatif PCR ile değerlendirilmiştir. MM hasta örneklerinde SOX7 mRNA'sında azalma olup olmadığı qRT-PCR ile incelenmiştir. SOX7 promotör metilasyon değerlendirme deneylerinin optimizasyonu büyük ölçüde gerçekleştirilmiştir. Bu proje, laboratuvarımızda doktora çalışmalarını gerçekleştirmekte olan bir öğrencinin tez konusunu oluşturmaktadır.



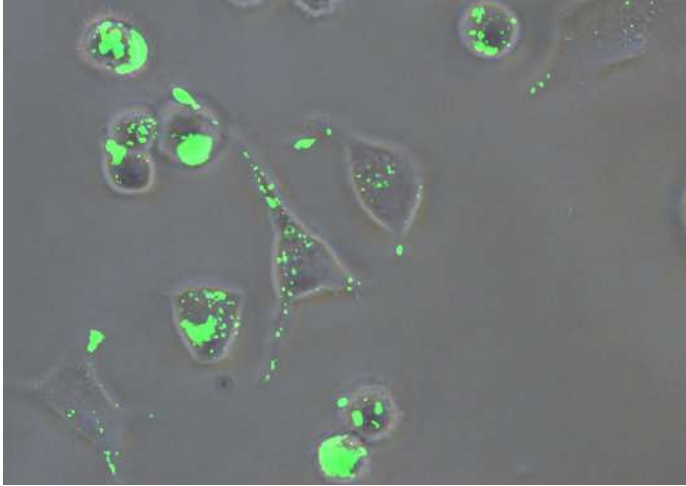


Genç
Nörodejenerasyon ve
Nöroproteksiyon

Lab.

Grup Lideri: Şermin Genç

Genç Laboratuvarı santral sinir sistemi hastalıklarının altında yatan nörodejenerasyonun mekanizmasını anlamaya ve nöroprotektif tedavi yaklaşımları üzerine çalışmalar yapan guruptur. Gupta yardımcı araştırmacı olarak Prof. Dr. Abdullah Kumral, 2 doktora sonrası araştırmacı olmak üzere 11 kişi yer almaktadır. 2019 yılında odaklandığımız konular nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tanısı için ekzozomal içerik analizi; ekzozomal içeriğin hastalık patogeneze katkısı, NLRP3 inflamazom aktivasyonunun santral sinir sistemi hastalıklarındaki rolü olmuştur. Ekibe 2018 yılında pediatri kökenli araştırmacıların katılımı nedeniyle 2019 yılında nörogelişimsel alanı içeren proje önerileri yapılmış ve nörogelişimsel hastalıklarda bir başka çalışma alanımız haline gelmiştir.



Nörolojik ve Psikiyatrik Hastalıklarda Ekzozomlar

Alzheimer Hastalığının Tanısında ve Yayılımında Nöron Kökenli Ekzozomlar (Yürütücü, TÜBİTAK 1001, Ref: #217S584, 2018-2020): Alzheimer hastalığının kesin tanısı halen post-mortem beyin dokusunda ekstrasellüler amiloid birikimlerin ve intrasellüler tau birikiminin

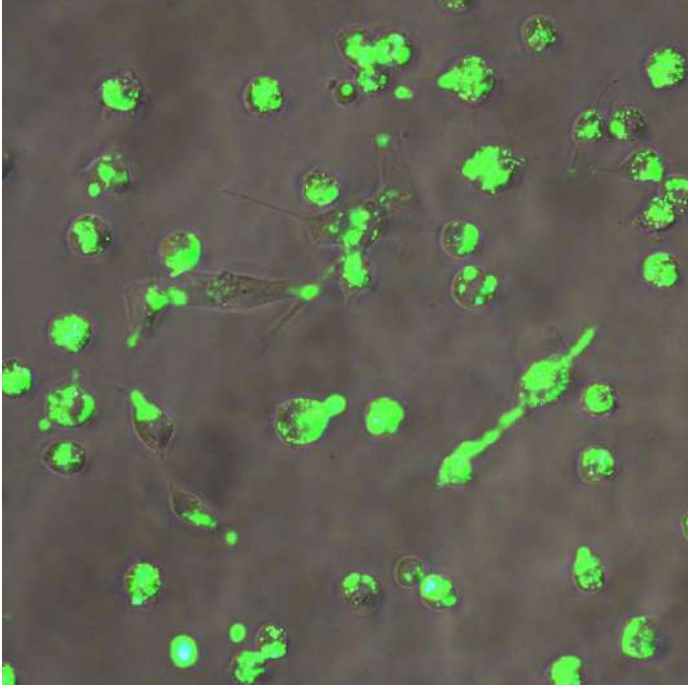
gösterilmesine dayanmaktadır. Son yıllarda ekzozom içeriğinde bulunan miRNA değişimleri pek çok hastalığın tanısında biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Bu projede nöronlardan salınan ekzozomların kandan izole edilmesi ve sonrasında içeriğinin (miRNA ve protein) analizi gerçekleştirilmektedir. 2019 yılında toplanan hasta ve kontrol serum örneklerinden nöron derive ekzozomları izole edildi. Bu ekzozomların miRNA içeriği RNA sekanslama, protein içeriği proteomik yöntemi ile belirlendi. Proteomik analizde AH'da kontrollere göre 20 proteinin düzeyi farklıydı. Bu proteinlerden hemoglobinin subünitleri dikkatimizi çekti. ELISA ile proteomik verileri doğrulandı. Bu sonuçlar İstanbul'da proteomik kongresinde sunuldu ve kongrede poster 3. ödülü verildi. Sonuçlar makale yazımı aşamasındadır. Bu projenin mikroRNA için RNA sekanslama ile yapılan ekspresyon analizinde 10 miRNA düzeyi kontrol ve Alzheimer hastaları arasında fark gösterdi. Nöron derive ekzozomlarda Let-7e ve miR-96 seviyelerindeki artış qPCR ile doğrulandı. Nörondan kaynaklanan ekzozomun insan mikrogial hücreleri tarafından hücre içine alındığını, IL-6 mRNA düzeyini arttırdığı gösterdik. Bu bulgu bize ekzozomların nöron-mikroglia iletişimine aracılık edebileceği öngörüsünü doğruluyordu.

Bipolar Bozuklukta Ekzozomal miRNA Değişimlerinin İncelenmesi (Danışman, TÜBİTAK 1001, Ref: #215S801, 2015-2018): Bu projenin çalışmaları 2018 yılında tamamlanmıştı. Bipolar bozuklukta hastalık evresinden bağımsız olarak 3 miRNA düzeyinin serum ekzozomlarında değiştiğini göstermiştik. 2019 yılında çalışma sonuçlarının yayınlanması için çalışmalar yapılmış ve makalemiz "J Affect Disord." Dergisinde Şubat 2020 içerisinde yayınlanmıştır.

MikroRNA konusu ile ilgili 2019 yılında 2 ayrı kitap bölümü yazılmıştır: "MicroRNAs in Genetic Etiology of Human Diseases" ve "The role of exosomal microRNAs in cell-to-cell communication". Bu bölümler Springer yayımcısı tarafından 2020 yılı içinde yayınlanacak olan Mirnomics II isimli kitapta yer alacaktır.

Beyinde NLRP3 İnflamazom Aktivasyonu

Melatonin'in Mikroglial NLRP3 İnflamazom Aktivasyonuna In-Vitro ve In-Vivo Etkisi (Araştırmacı, BAP, Ref: # 2015.KB.SAG.048, 2015-2016), (Araştırmacı, BAP, Ref: # 2017.KB.SAG.045, 2017-2018): NLRP3 inflamazom aktivasyonu özellikle immun hücrelerde doğal bağışıklığın aktivasyonunda önemli bir mekanizmadır. Beyinde mikroglial inflamazom aktivasyonun fazlalığı pek çok nörolojik hastalığın mekanizmasına katılmaktadır. 2019 yılında Frontiers Immunology dergisinde yayımlanan makalemizde mikroglial NLRP3



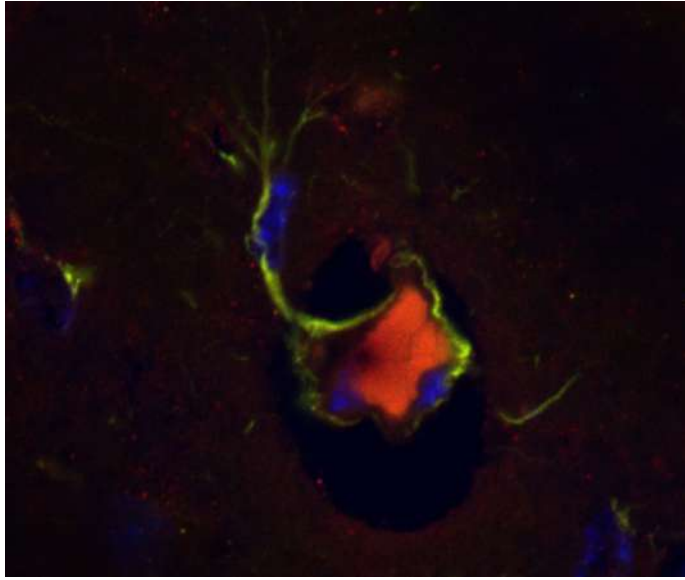
inflamazom aktivasyonunun melatonin tarafından baskılanabildiğini *in-vitro* ve *in-vivo* gösterdik. Ayrıca bu etkide Nrf2 ve Sirt1'in rolünün ortaya konmasıdır. Bu çalışmanın bizim için önemli yanı iBG'de davranış testlerini yapabilir hale gelmekti. Bizim için bir başka başarı fare beyninden mikroglia izolasyonunu optimize edilmesidir. 2019 yılında NLRP3 inflamazom aktivasyonunun beyinde etkileri ile ilgili 2 ayrı derleme makalesi hazırladık. Bunlardan ilki bu konuda 2 ayrı derleme hazırladık. "Microglial NLRP3 inflammasome activation in multiple sclerosis" isimli makale Adv Protein Chem Struct Biol dergisinde 2020 yılında yayımlandı. Bir diğer derlememiz ise revizyon aşamasındadır.

Nörogelişimsel Çalışmalar

Üç Boyutlu Kültür ve Zebra Balığı Modellerinde Redoks Sinyallemesinin Wnt/Beta-Katenin Aracılı Mikroglial Polarizasyon ve Nöral Kök Hücre Farklılaşmasına Etkisi (Yürütücü, TÜBİTAK 1001, Ref: #118S406, 2018-2020): Embriyonik dönemde hipoksik iskemik hasar beyni etkileyen en önemli etkidir. Bu hasar direk nöral kök hücrelerin etkilenmesi ile olabileceği gibi indirekt mikroglial polarizasyon değişimi aracılığı ile gerçekleşebilir. Bu proje önerisinde yenidoğan hipoksik hasarın yarattığı redoks değişimleri hücre içi hidrojen peroksit değişimi (inhibisyon ya da artış) ile modellenmektedir. Hücre içi artan redoks sinyallemesinin mikroglial M1 polarizasyon yarattığı gösterilmiştir. Ayrıca projenin embriyonik kök hücreden nöral kök hücre diferansiyasyonu basamağı tamamlanmıştır. Projenin ilk sonuçları İspanya'da yapılan 2019 Glia toplantısında sunulmuştur. *In-vivo* bölümde ise Hyperprob isimli özel Zebra balığı suyu temin edilmiştir. Bu balıklarda *in-vivo* olarak ROS hasarı görüntülenebilir şekilde optimizasyon yapılmıştır.

Polarize Mikroglia Kökenli Ekzozomal Mikrorna'ların Nöral Kök Hücre Farklılaşması Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

(Danışman, TÜBİTAK 1001, Ref: #218S527, 2020-2022): Ekzozomal mikroRNA'lar ile hücre-hücre etkileşimi fikrinden yola çıkarak nörogelişimsel hastalıkların mekanizmasını incelemek için hazırlanan bir başka proje önerisi TÜBİTAK'a sunulmuş. Yürütücülüğünü ekibimizde yer alan Doç. Dr. Defne Engür'ün yaptığı proje 2020 yılında başlayacaktır.



Bilirubin NLRP3 İnflamazom Aktivasyonu Üzerine In-Vivo ve In-Vitro Etkisi

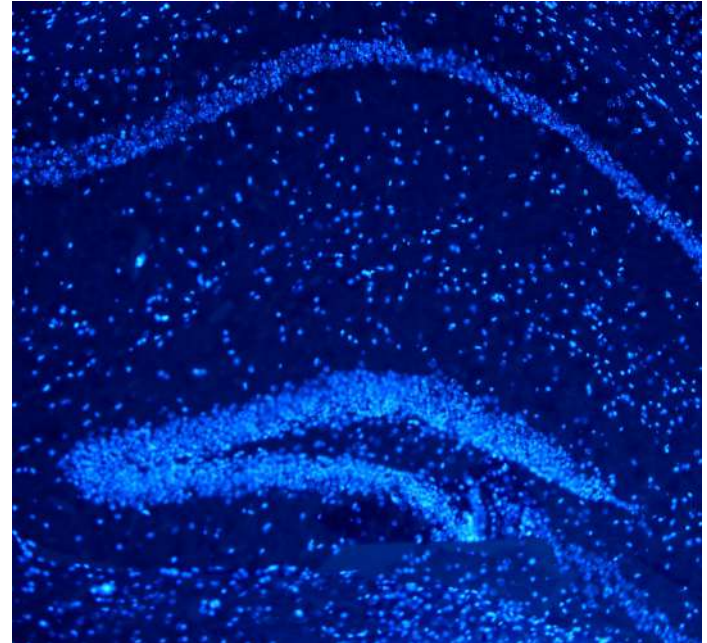
(Danışman, TÜBİTAK 1001, Ref: #218S530, 2020-2022): Beyinde NLRP3 inflamazom aktivasyonu çalışmalarımızı nörogelişimsel hastalıklarla birleştirdiğimiz proje önerisi ekibimizle sıkı ortaklığı bulunan Doç. Dr. Serap Cilaker Mıcılı yürütücülüğünde sunulmuştur. Proje henüz başlamamış olmakla birlikte 2019 yılında yaptığımız ön çalışmalar bilirubin mikrogliya hücresinde NLRP3 inflamazom aktivasyonu yaptığını göstermiştir. 2020 yılının başında

başlayan projede NLRP3 ve Kaspaz 1 knockout fare siparişi verilmiştir.

Alzheimer Hastalarında İnflamatuar Yanıt Değişiminin Belirlenmesi için Mononükleer Hücrelerden Direkt Konversiyonla İndüklenmiş Mikroglia Eldesi

(Danışman, TÜBİTAK 1001, Ref: #218S530, 2020-2022): Mikroglia hücresinin insandan eldesi ve kullanımı oldukça sınırlıdır. Mononükleer kökenli olması nedeniyle bu hücrelerden direkt çevrimi yeni tanımlanmıştır. Bu proje önerisinde hipotezimiz Alzheimer hastalarının indüklenmiş mikroglia hücrelerinin inflammatuar uyaranlara yanıtlarının kontrollerden farklı olacaktır. Proje önerisi yakın çalışma arkadaşımız Prof. Dr. Görsev Yener'in yürütücülüğünde sunulmuş ve bütçesi 2020 yılında açılmıştır.

2019 yılında nörogelişimsel ve nöroproteksiyon ile ilişkili "Stem Cell Therapy for Multiple Sclerosis" isimli derleme makalesi hazırlanmış ve Adv Exp Med Biol. De 2019 yılında yayınlanmıştır.





Oktay

Nöro-Genomik

Lab.

Grup Lideri: Yavuz Oktay

Türkiye’de Akraba Evliliklerine Bağlı Nörogenetik Hastalık Yükünün Araştırılmasında Yeni Genomik Yaklaşımlar

(Yürütücü: Ayşe Semra Hız, Araştırmacılar: Yavuz Oktay, Serdal Güngör, Ahmet Yaramış, Uluç Yiş, Nur Arslan, Çiğdem Eresen Yazıcıoğlu, Can Küçük, Mehmet Öztürk; TÜBİTAK-BRITISH COUNCIL Katip Çelebi-Newton Fonu, Proje# 216S771, 2016-2019): Proje çıktılarından 2 makale 2019 yılı içinde, 1 makale ise 2020 yılı Ocak ayı içinde yayımlanmıştır. Bunlardan ilki “European Journal of Human Genetics” adlı dergide (IF:4.35) yayımlanmıştır; bir diğer yayın ise “Journal of Neuromuscular Disorders” adlı dergide (IF:2.64) yayımlanmıştır. Üçüncü bir makale ise Nöroloji alanının önde gelen dergilerden olan Neurology’nin “Neurology: Genetics” alt dergisinde yayımlanmıştır. Bazı yayınlar ise hakem değerlendirmesi aşamasındadır; bunlardan birisi “Brain and Development” adlı dergide (IF:1.76) hakem değerlendirmesinin ikinci aşamasındadır ve yayına kabul edilmesi beklenmektedir. 2 yayın hazırlanmıştır ve değerlendirmek üzere uluslararası dergilere sunulmuştur. Ayrıca, 2019 yılı içinde 2 ulusal kongre ile çeşitli bilimsel toplantılarda sözlü ve yazılı bildiriler sunulmuştur. Bir öğrenci yüksek lisans tez çalışmalarını Temmuz ayında tamamlamıştır ve doktora çalışmalarına grubumuzda devam etmektedir.

Elde edilen genomik verilere dayanan yeni bir proje Dr. Oktay yürütücülüğünde TÜBİTAK-British Council tarafından 876.932 TL ile desteklenmiştir. Tanımlanan 20 kadar aday yeni hastalık geninin ileri düzey fonksiyonel çalışmalarını hedefleyen projeler hazırlanmaktadır, bazıları (TÜBİTAK-1001, Royal Society Newton Fund) değerlendirme aşamasındadır.

Gliomlara Yatkınlık Sağlayan 8q24.21 Bölgesindeki SNP Rs55705857’nin Moleküler Etki Mekanizmalarının Ortaya Çıkarılması

(Yürütücü: Yavuz Oktay, Araştırmacılar: Cemaliye Akyerli Boylu, Fatma Beste Kınıkoğlu, İkbâl Agah İnce, Mustafa Cengiz Yakıcıer, Murat Aydın Sav, Mustafa Necmettin Pamir, Danışmanlar: Osman Uğur Sezerman, Şevin Turcan; TÜBİTAK-COST Proje#214S097, 2015-2018): Bu projenin ilk aşamasında elde edilen sonuçlar daha önce Scientific Reports (IF:4.1) adlı dergide yayımlanmıştı. 2019 yılı içerisinde sonuç raporu TÜBİTAK’a sunulmuş ve onaylanmıştır. Sonuçlar, SCI indeksli uluslararası bir dergide yayımlanmak üzere hazırlanmaktadır. Çalışmalar bir yüksek lisans öğrencisinin tez çalışmalarını oluşturmuş ve 2019 Temmuz ayı itibarı ile bu öğrenci mezun olmuştur. Ayrıca, bir doktora öğrencisinin tez çalışmalarına öncül veriler üretilmiştir.

Gliom Oluşumunda Rol Oynayan Kalıcı Epigenomik Değişimlerin IDH1-TERT-MYC Ekseninde Karakterizasyonu

(Yürütücü: Yavuz Oktay, Araştırmacılar: Sinan Güven, Zerrin Işık, TÜBİTAK Proje# 117Z981, 2018-2021): Bu proje Haziran 2018’de başladı ve bir önceki gliom projesinde gösterilen IDH1-MYC ilişkisinin yanında, IDH1 mutasyonlarının gliom oluşumuna etkilerini detaylı olarak haritalamayı hedeflemektedir. Henüz kanserleşmemiş nöral ve oligodendrosit progenitor hücrelerde (NPC/OPC) gerçekleştirilmekte olan projede bugüne kadar, OPC hücrelerinin 3 boyutlu hidrojel ortamında kültürü optimize edilmiştir. iPSC’lerde nöral differensiasyon çalışmaları da optimize edilmiştir. CRISPR araçları kullanarak gen hedefleme yöntemleri de öncelikle HEK293 hücrelerinde optimize edilmiş olup iPSC’lerde uygulanmasına başlanmıştır; böylelikle endojen genlerin CRISPR yardımı ile split-GFP ile

işaretlenmesine gerçekleştirilmektedir. 4C-seq yönteminde edindiğimiz tecrübe ile genom boyu kromatin etkileşimlerinin analiz edilmesi için Hi-C yöntemi kullanılacaktır. Bu çalışmalar bir doktora öğrencisinin tezini oluşturacaktır.

Pakigrili Hastalarda Görülen DNA Dizi Variantlarının iPSC’lerde ve Zebrabalığında Genom Düzenleme Araçları ile Modellenerek Kişiyeye Yönelik Tıp Uygulamalarına Olanak Tanıyacak Yöntem ve Platformların Geliştirilmesi (Yürütücü: Yavuz Oktay,

Araştırmacılar: Ayşe Semra Hız, Hatice Güneş Özhan Baykan; TÜBİTAK-COST-217S944, 2018-2021): Beyinin bir yapısal bozukluğu olan pakigiili hastalardaki patojenik mutasyonların tespit ve test edilmesine yönelik olan bu projenin bir ayağı olan, genetik analizi yapılacak pakigrili hastaların çalışmaya dahil edilmesine 2018 yılında başlanmıştır ve 14 kadar hastanın arrayCGH yöntemi ile analizi tamamlanmıştır. Bu hastaların DNA örneklerinden ekzom dizilme çalışmalarına başlanmıştır. Buna paralel olarak mutasyonlara referans oluşturacak 3 genden biri olan DAB1’in CRISPR ile hedeflenmesi HEK293 hücrelerinde başarı ile gerçekleştirilmiştir ve klonların saflığı teyid edilmiştir; aynı genin iPSC’lerde CRISPR ile hedeflenmesi çalışmaları devam etmektedir. TUBG1 geni ise zebrabalığında başarı ile hedeflenmiştir ve diğer iki genin hedeflenmesi işlemlerine devam edilmektedir. Ayrıca, 3-boyutlu kültür ortamında hücre migrasyonunun analizi çalışmalarının optimizasyon aşamaları gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmalar bir doktora öğrencisinin tez çalışmalarını oluşturacaktır.

Obsesif-Kompulsif Bozukluk ile NLRP3 İnflamazom Aktivitesi İlişkisinin Araştırılması

(Yürütücü: Tunç Alkın, Araştırmacı: Yavuz Oktay; TÜBİTAK 3001 Proje#217S128, 2018-2019):

Daha önce farklı nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilen NLRP3 inflamazomunun, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) ile ilişkisi ilk kez bu projede gösterilmiştir. OKB hastaları ve sağlıklı kontrollerin kan örneklerinde yapılan qPCR ve Western blotlama analizleri sonucunda, ilk defa NEK7 gen ifadesinin OKB’li hastalarda artmış olduğu ve OKB alt grupları ile NLRP3 alt birimlerinin ifadeleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlar MedRxiv adlı dergide preprint olarak yayımlanmıştır ve uluslararası bir yayına dönüştürülme aşamasındadır. Sonuçlar bir yüksek Lisans tezine dönüşmüştür; sözlü/poster bildiri olarak ulusal bir kongrede sunulması planlanmaktadır. Proje sonuç raporu 2019 yılı içinde TÜBİTAK’a sunulmuş ve kabul edilmiştir.

Sendromik Olmayan, Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı İkisi de Etkilenmiş İkiz Çocuk ve Ergenlerin ve Anne Babalarının Genomlarının Tüm Genom Dizileme Yöntemi ile Analizi (Yürütücü: Süha Miral, Araştırmacılar:

Yavuz Oktay, Gökhan Karakulah, Pelin Ünal Varış, Tuğçe Cansu Özçelik; DEU-BAP, 2017-2018): Bu projede, Türkiye’de ilk kez otizm spektrum bozukluğu hastaları ve ailelerinde tüm genom dizileme (WGS) yöntemi ile genetik analiz gerçekleştirilmiştir. Aynı hastaların kan örneklerinde tüm transkriptom dizileme (RNA-seq) yöntemi de başarı ile uygulanmıştır. Elde edilen verilerin ilk analizleri, bir tıpta uzmanlık tezini oluşturmuştur ve SCI indeksli bir dergiye gönderilmek üzere hazırlanmaktadır. RNA-seq verilerinde alternatif kırılma ve genom dizilerinde transpozon aktivitesine dair daha ileri biyoinformatik analizleri tamamlanmıştır ve uluslararası saygın bir dergide yayımlanması amacı ile manuskript hazırlanmıştır. Proje başarı ile tamamlanmış olup final raporu 2018 yılında DEU-BAP birimine sunulmuştur ve

sonuç raporunun kabul edildiği tarafımıza bildirilmiştir. RNA-seq analizleri bir yüksek lisans öğrencinin tezini oluşturmuştur ve yakında tezini hazırlaması beklenmektedir. WGS verilerinin analiz sonuçlarının da önümüzdeki yıl yayına dönüştürülmesi hedeflenmektedir.

Pediyatrik Nörojenetik Hastalıklarda Yeni Nesil Dizileme Uygulamalarının Tanısal Etkinliğini Arttırmaya Yönelik Bütüncül Bir Yaklaşım (Yürütücü: Asst. Prof. Yavuz Oktay, Araştırmacılar: Prof. Semra Hız; Katip Çelebi-Newton Fund Proje#118Z603, 2019-2021): Bu projede EMBL-EBI'dan Prof. Paul Flicek ve ekibi ile nörojenetik hastalıklara neden olan genlerin genom anotasyonlarını güncellemeyi ve bu bilgileri kullanarak genetik tanı konamamış nörojenetik hastalıkların tanı konabilmesine katkıda bulunmayı amaçlıyoruz. Farklı genomik, epigenomik ve transkriptomik verilerin entegrasyonu sonucu anotasyonu güncellenen genlerin, tanı konamamış hastalarda yeniden dizilenmesi ve CRISPR araçları kullanarak hücrelerde modellenmesi hedeflenmektedir. Projenin ilk yılında onlarca genin anotasyonu tamamlanmıştır ve hasta örneklerinde NGS yöntemleri ile dizilenmelerine yönelik çalışmalar başlamıştır.

Tekrar Artışı ile Giden Nörogelişimsel Hastalıkların Tanı ve DNA Analizine Yönelik CRISPR/Cas Aracılı Üçüncü Nesil DNA Dizileme Yöntemleri Geliştirilmesi (Yürütücü: Asst. Prof. Yavuz Oktay, Araştırmacılar: Doç. Dr. Şerif Şentürk, Prof. Dr. Hüseyin Onay; TÜBİTAK-COST Proje#118Z955, 2019-2022): Bu projede CRISPR araçları ile 3. Nesil DNA dizileme (Nanopore, PacBio) araçlarını bir araya getirerek, DNA tekrar dizileri ile yapısal varyantların uzun okuma teknolojileri ile maliyet-etkin

biçimde analizini mümkün kılmayı hedefliyoruz. Farklı CRISPR araçlarının test tüpünde DNA hedeflenmesi ve kütüphane hazırlama için uygun hale getirilmesine yönelik çalışmalarımız devam etmektedir.

International Centre for Genomic Medicine in Neuromuscular Diseases (Ulusal Yürütücüler: Asst. Prof. Yavuz Oktay, Prof. Dr. Uluç Yiş, Prof. Dr. Haluk Topaloğlu, Araştırmacı: Prof. Dr. Semra Hız; UK-MRC ve UCL destekli, 2019-2024): Bu projede 5 farklı ülkedeki Nöromusküler Hastalık merkezleri bir araya gelerek genomik analizleri yapılmış, derinlemesine fenotiplenmiş homojen bir kohort oluşturulması planlanmaktadır. Projenin ilk yılında yaklaşık 200 hasta çalışmaya dahil edilmiş olacaktır. Elde edilen sonuçların farklı projelerde fonksiyonel çalışmalarda kullanılması hedeflenmektedir.



Alotaibi

Transkripsiyonel Düzenleme

Lab.

Grup Lideri: Hani Alotaibi

Mezenkimal Epitelyal Dönüşüm (MET) Sürecinde Epigenetik Yeniden Programlamayı Etkileyen Transkripsiyon Faktörlerinin Belirlenmesi (Yürütücü: Hani Alotaibi, Diğer

Araştırmacılar: Gökhan Karakulah, TÜBİTAK 1001, Ref: #117Z223, 2017-2020): 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 numaralı tamamlanmış TÜBİTAK projemiz kapsamında elde ettiğimiz veriler bazı transkripsiyon faktörlerini ön plana çıkarmaktadır: Elf3, Grhl3, Cebpa, Ahr, Nfya gibi. 117Z223 numaralı projemiz kapsamında; 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 ve ChIP-Seq yöntemleriyle incelenmesi hedeflenmiştir.

İlk aşamada, spesifik olarak MET sürecinin ilk 24 saatlik zaman dilimi içerisinde üretilen H3K4me3, H3K27me3 ve H3K9Ac ChIP dizileme örnekleri biyoinformatik araçlar yardımıyla analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlar ile MET sürecinin histon modifikasyon örüntüleri tanımlanmıştır. En büyük değişim UTR bölgelerinde, intronik ve intergenik bölgelerde saptanmıştır.

Daha sonra çalışmalara, RNA-Seq yöntemini kullanılarak, seçilen transkripsiyon faktörleri yokluğundaki transkriptom değişimlerinin incelenmesi ve biyolojik anlamının araştırılmasıyla devam edilmiştir. Hedef gen sessizleştirmesinden sonra elde edilen RNA-Seq verileri değerlendirildiğinde, özellikle Grhl3 ve Cebpa'nın sessizleştirilmesi ardından deasetilasyonda ve Suv39H2, Suz12 ve Kdm1b gibi kromatin düzenleyici genlerin ifadelerinde anlamlı azalma saptanmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda EMT indükleyici Snai1'in E-cadherin'in transkripsiyonel düzenlenmesi için HDAC'lar ile ortak çalıştığı ve Suv39H2'yi komplekse çağırarak epigenetik düzenlemeyi kontrol ettiği saptanmıştır. Benzer şekilde başka EMT indükleyici faktörlerin de bu şekilde çalışıyor olduğunu gösteren literatür bilgileri ışığında, MET düzenleyici faktörler olarak belirlediğimiz transkripsiyon faktörlerinin de benzer mekanizmalarla çalışıyor olabileceği düşünülmüştür. HDAC'ların birçoğundaki ve Suv39h2'deki özellikle Grhl3 ve Cebpa'ya bağlı anlamlı ifade değişimleri MET'in epigenetik düzenlenmesi ile ilişkili belirlediğimiz aday transkripsiyon faktör seçiminde doğru strateji izlediğimizi ve bu ilişkilerin doğrulanmasının önemini vurgular niteliktedir.

Proje kapsamında, 2 doktora ve 2 yüksek lisans tez çalışmalarına devam etmektedir. Kısmi sonuçlar Moleküler Kanser Araştırma Derneği (MOKAD) tarafından düzenlenen 1. Uluslararası Multidisipliner kanser araştırmaları kongresinde, Avrupa kanser araştırma ve tedavisi organizasyonu EORTC'nin yıllık toplantılarından birinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur. MOKAD kongresinde sunulan bildiri 'Sözlü bildiri ödülü'ne layik görülmüştür.

Teknolojik Araştırma Projeleri



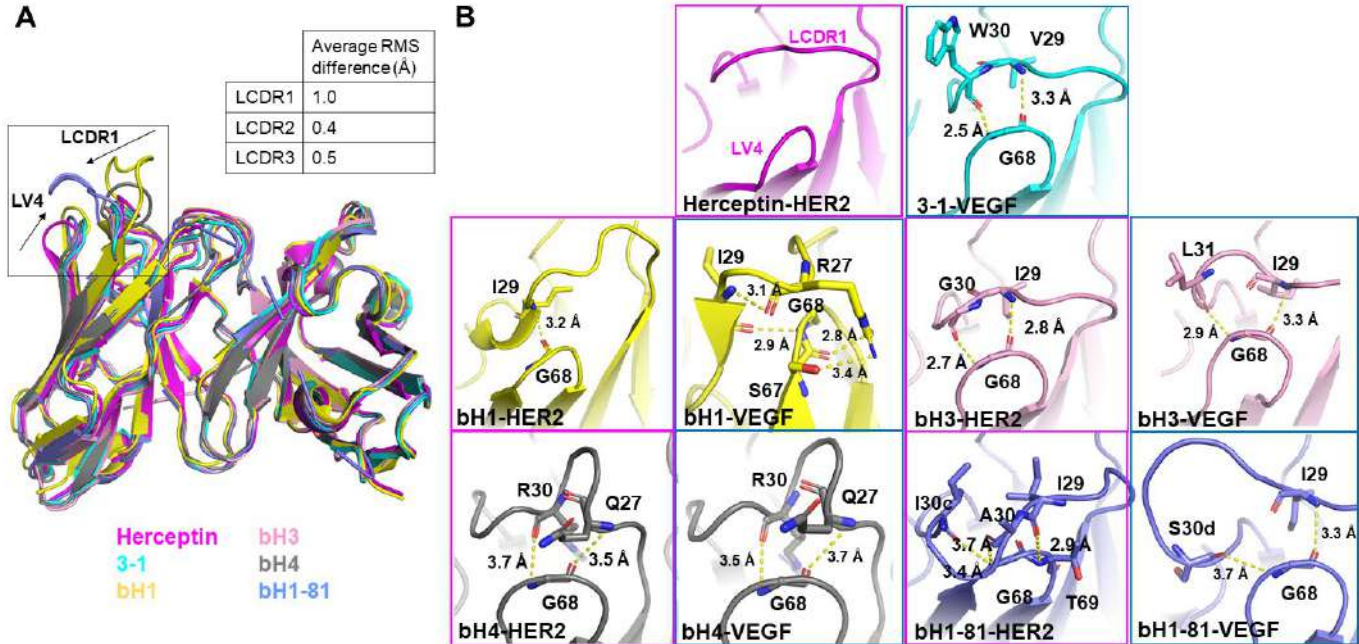
Kalyoncu

Antikor Mühendisliği

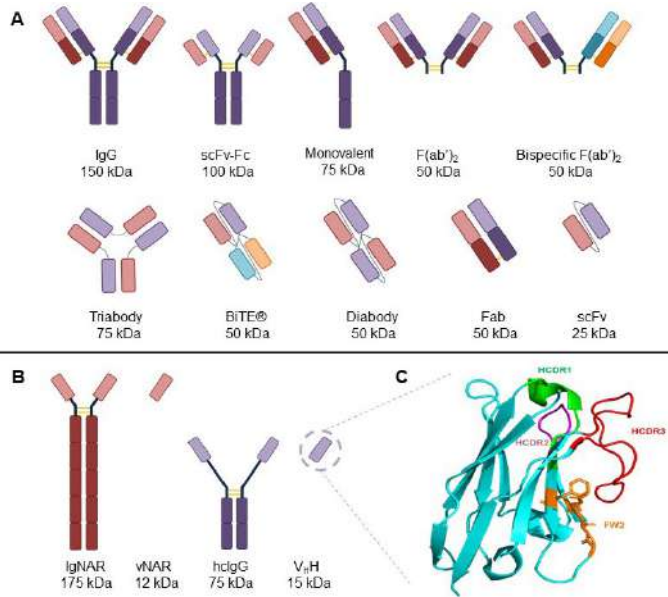
Lab.

Grup Lideri: Sibel Kalyoncu

Kanser Tedavi ve Tanısı için Yeni-nesil Rekombinant Antikor Parçacıklarının Geliştirilmesi (Yürütücü: Sibel Kalyoncu Uzunlar, İBG Başlangıç Desteği, 2018-2020): Bu projede kanser tedavisi için kullanılan bevacizumab antikoru referans alınarak antikor parçacıkları dizayn edilip, protein mühendisliği yöntemleri ile daha iyi *in-vitro* ve/veya *in-vivo* özellikler gösteren biyoüstün antikorların geliştirilmesi hedeflenmektedir. Yapılan ilk çalışmalarda scFv (single chain antibody fragment) ve VH (nanobody) formatlarında antikorlar geliştirilip, aggregasyona eğilimli bölgelerde mutasyonlar gerçekleştirilmiştir. Mutant antikor varyantlarının daha iyi stabilitesi ve antijene daha iyi afinitesi olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda bu antikor varyantlarının zebra balığı deneylerinde *in-vivo* olarak da etkin olduğu ön çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu projeden elde edilen ön veriler ile TÜBİTAK 3501 programına başvuru yapılmış ve bu proje önerisi TUBİTAK tarafından desteklenmiştir.



Kanser Tedavisi için VEGF'e Bağlanan Yeni Nesil Rekombinant Antikor Parçacıklarının Geliştirilmesi (Yürütücü: Sibel Kalyoncu Uzunlar, Araştırmacılar: Gülçin Çakan-Akdoğan, Seyit Kale, Danışman: Ezgi Karaca, TUBİTAK 3501, Ref: #119Z161, 2019-2022): Antikorlar şu anda dünyadaki biyofarmasötik satışlarının yarısından fazlasını temsil etmektedir ve antikorların piyasa hacmi her geçen gün artmaktadır. Günümüzde onaylanmış 80'den fazla antikor ilacı vardır ve daha da fazlası faz I/II/III klinik araştırmalar aşamasındadır. Şu an piyasada olan antikorların %90'dan fazlasını tam boyutlu IgG antikorları oluşturur ve geri kalanı sabit bölgeleri eksik ama antijene bağlanma bölgesi korunmuş antikor parçacıklarıdır. Antikor parçacıklarının, tam boyutlu antikorlarla benzer antijen bağlanma özellikleri gösterdiği hatta onlardan daha üstün biyofiziksel niteliğe sahip olduğu bilinmektedir. Önerilen projede, rekombinant DNA teknolojisi ve protein mühendisliği yöntemleri kullanılarak iki farklı formatta (scFv ve VH) birçok anti-



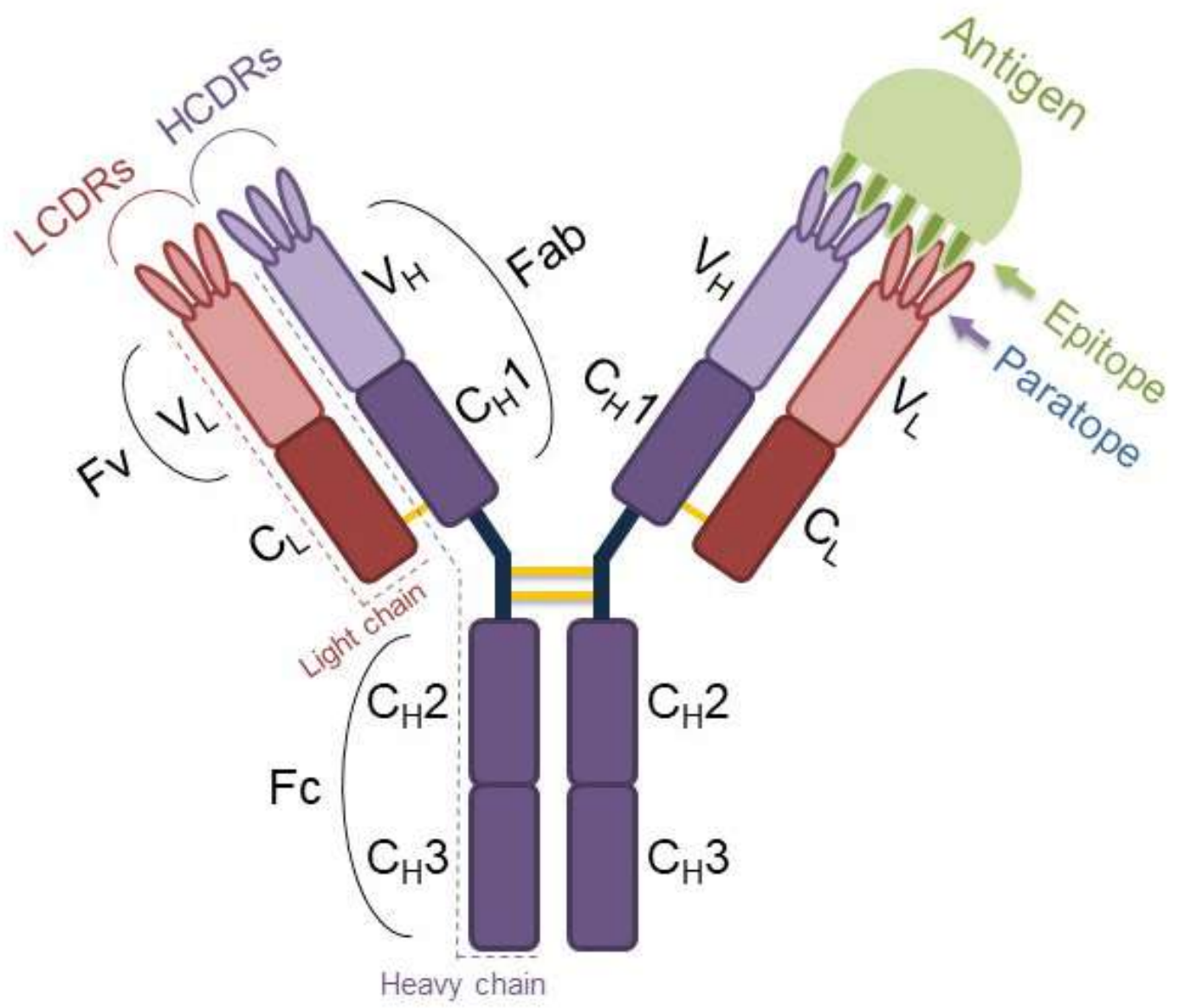
Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü A (VEGF) antikor parçacığı dizayn edilecek, bakteride üretilecek, saflaştırılacak, karakterize edilecek, *in-vivo* zebrabalığı anjiyogenez modelinde test edilecek ve kanser tedavisinde kullanımı için biyoüstün özellikleri araştırılacaktır. 2019 yılında desteklenen bu projenin sözleşmesi Ekim ayında imzalanmıştır. Proje kapsamında antikor parçacık dizaynları ve bunların üretim ve karakterizasyon çalışmaları başlatılmış olup halen devam etmektedir.

Oftalmoloji Alanında Kullanılacak Yeni Biyofarmasötik Ürün Geliştirilmesi için Bilimsel ve Teknolojik İş Birliği Projesi (Yürütücü: Sibel Kalyoncu Uzunlar, Araştırmacılar: Mehmet Inan, Gülçin Çakan-Akdoğan, Soner Gündemir, VSY Biyoteknoloji, Ref: #IBG-002, 2019-2022): Bu proje, IBG'nin tamamen endüstri özkaynaklarıyla desteklenen ilk projesidir. Projenin amacı, oftalmoloji (göz hastalıkları) alanında kullanılmak üzere yeni biyoüstün antikorlar geliştirmektir. Bu proje kapsamında, ilgili Ar-Ge çalışmaları IBG'de gerçekleştirilecek olup proje sonunda

teknoloji transferi ile endüstri partnerimiz VSY Biyoteknoloji'ye aktarılacaktır. 2019 yılında desteklenmesine karar verilen projenin kontratı 6 Ocak 2020 tarihinde imzalanmıştır. Proje kapsamında gerekli sarflar temin edilmiş olup ilk çalışmalara başlanmıştır ancak COVID19 salgını nedeniyle laboratuvar çalışmaları duraklatılmıştır.

Tıbbi Patoloji Alanında Sıklıkla Kullanılan Akciğer Karsinomu Monoklonal Antikorlarının Geliştirilmesi ve Üretilmesi (Yürütücü:

Mehmet Ozturk, Araştırmacılar: Sibel Kalyoncu Uzunlar, Ozden Oz, Danışmanlar: Umit Ince, Fatma Tokat, TUBITAK 1003, Ref: # 318S063, 2019-2022): Histopatolojik inceleme, hastadan alınan doku üzerinde uygulanan tanı yöntemlerindendir. Bu sürecin vazgeçilmez unsuru olan immünohistokimyasal (IHK) boyama tetkiki, patoloji laboratuvarlarında yaygın ve rutin olarak kullanılmaktadır. IHK boyama, doku üzerindeki antijen belirteçlerinin, bu antijenlere bağlanan antikorlar sayesinde görüntülenebilir hale getirilmesidir. Türkiye'de her yıl yaklaşık 3 milyon immünohistokimyasal test 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. 2019 yılında desteklenen bu projenin sözleşmesi Aralık ayında imzalanmış ancak proje bütçesi Mart 2020 tarihinde IBG'ye aktarılmıştır. Proje kapsamında gerekli sarf ve cihaz satın alım işlemleri başlatılmıştır.



Antibody IgG



Ayar-Kayalı

Biyofarmasötik Teknoloji ve
Biyoanaliz

Lab.

Grup Lideri: Hülya Ayar Kayalı



Çoklu İlaç Dirençli Yumurtalık Kanseri Tedavisine Yönelik Terapötik Antikor-İlaç Konjugatı Sentezi ve Karakterizasyonu (Yürütücü, 2515-BİLİM VE TEKNOLOJİDE AVRUPA İŞBİRLİĞİ-COST Programı, Ref: #218S811, 2019-2022): Kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapötiklerin sağlıklı hücreler üzerine toksik etkisinin olması ve kanser hücrelerinin mevcut ilaçlara karşı zamanla direnç geliştirmesi nedeniyle yüksek aktivite ve seçiciliğe

sahip antikor ilaç konjugatlarının (AİK) sentezine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Proje, yumurtalık kanseri için yeni ve etkili bir terapötik araç olabilecek antikor ilaç konjugatının (AİK) sentezlenmesini amaçlamaktadır. Bu çalışmada, yumurtalık kanseri hücreleri tarafından yüksek oranda eksprese edilen bir monoklonal antikor (mAb), bölgeye özgü enzimatik konjugasyon yöntemi kullanılarak sitotoksik ilaca homojen bir şekilde bağlanacaktır. Bu çalışmada sadece sentez değil, oluşturulan AİK'nın SDS-PAGE, SEC, LC-MS, ve SPR gibi yöntemler kullanılarak fizikokimyasal ve biyolojik karakterizasyonu ve sitotoksik etkisinin *in-vitro* çalışmaları yapılacaktır. Ayrıca; bu projenin ön verileri kullanılarak diğer projelerde prelinik çalışmalara geçilmesi ve sonucunda milli bir ilacın dünya çapındaki ilaç piyasasındaki yerini almasını hedeflenmektedir.

TCA Döngüsü ve Glikoliz Yolağındaki Metabolit Seviyelerinin Farklı Aşamalardaki Kolon Kanseri Hücre Hatlarında HPLC Yöntemi ile İncelenmesi (Yürütücü, TÜBİTAK 1002, Ref: #218Z047, 2019-2020): Kanseri, kalp hastalıklarından sonra dünya genelinde en sık görülen hastalıktır. Sağlık Bakanlığı'nın 2015 verilerine göre ülkemizde her yıl yaklaşık 97 bin erkek ve 62 bin bayan çeşitli kanser türlerinden hayatını kaybetmektedir. Dünya genelinde düşünüldüğünde ise kanserden ölümlerin yaklaşık olarak %70'i, kanser için uygun tedavi ve erken tanı yöntemlerinin yetersiz olduğu orta veya dar gelirli ülkelerde görülmektedir. Sunulan projede, hücrede enerji üretiminin önemli basamaklarından olan TCA döngüsü ve Glikoliz yolağında rol alan metabolitlerin seviyeleri intraselüler ve ekstraselüler ortamlarda HPLC yöntemi ile incelenmiştir. Ayrıca, TCA döngüsünde rol alan izositrat dehidrogenaz (IDH) enziminin mutasyona uğraması sonucunda neomorfik özellik kazanarak

α -KG'den sentezlenen 2-hidroksiglutarat (2HG) metabolitinin seviyesi de incelenmiştir. Proje kapsamında sitrat, oksaloasetat, α -KG, süksinat, fumarat, 2HG, piruvat, glukoz, malat ve gliserol metabolitlerinin seviyeleri, primer (Caco-2) ve metastatik (SW620) karakterdeki kolon kanseri hücre hatlarında *in-vitro* olarak belirlenmiş ve sonuçlar epitel kolon hücre hattı (CCD18Co) ile kıyaslanmıştır. Sadece piruvat metaboliti spektroskopik yöntemlerle belirlenmiş olup, diğer metabolitlerin miktar tayini HPLC cihazı ile belirlenmiştir. Sitrat, oksaloasetat, α -ketoglutarat, süksinat, fumarat, 2HG metabolitlerinin seviyeleri UV (210 nm) dedektörü ile belirlenirken, glukoz, malat ve gliserol metabolitleri için RID dedektörü kullanılmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde 2HG metabolitinin seviyesi Caco-2 ve SW620 hücrelerinde sırasıyla $3,3 \pm 0,1$ ve $22,3 \pm 0,1$ ppm iken, bu metabolit CCD18Co hücre hattında intraselüler ortamda tespit edilememiştir. Ayrıca hücreler metastaz aşamasına ilerlediğinde, 2HG seviyesinde artış gözlenmiştir. Bu sonuç yalnızca 2HG metabolitinde gözlenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, bu proje kapsamında seviyeleri *in-vitro* koşullar altında incelenen metabolitlerden 2HG'nin kolon kanserinin erken teşhisi için biyomarker olabileceği öngörülmekte olup bu verilerin ileride yapılacak *in-vivo* ve klinik çalışmalar ile desteklenmesi planlanmaktadır.

Kanser ve Osteoporoz Tedavisi için Monoklonal Antikor Etkin Maddeli Biyobenzer İlaç Geliştirilmesi ve Üretilmesi (Yürütücü, TÜBİTAK 1007, Ref: #115G073, 2016-2020): Projede, ABD ve Avrupa Birliği ülkelerinde ruhsatlı olan, bir monoklonal antikoru biyobenzerinin yerli olarak geliştirilmesi ve ruhsatlandırılarak ticarileştirilmesi hedeflenmiştir. Bu kapsamda proje çıktıları; master hücre bankasının oluşturulması, alt ve üst akım prosesleri sonrası

saflaştırılmış biyobenzer etkin maddenin ve biyobenzer ürünün farmasötik olarak kullanılabilir formunun geliştirilmesidir. Buna paralel olarak üretilen biyobenzer etkin maddenin referans ürüne benzerliğinin ispat edilmesinde EMA gibi otoritelerin tanımladığı kriterlere uygun olarak gerçekleştirilmesi ana çıktılarımızdandır.

Ovaryum Kanser Hücrelerinden Salınan Eksozomların Primer Ovaryum Kanser Hücreleri ile Sağlıklı Epitel ve Mezotel Hücreler Tarafından Alınım Yolları ve Hedef Hücrelerdeki Karsinogenez Mekanizmasına Etkisi (Yürütücü, TÜBİTAK 1001, Ref: #117S081, 2017-2020): Yumurtalık kanseri, hem diyagnozu hem de tedavisi oldukça zor olan bir kanser türüdür. Öncelikle yumurtalık kanserinin mekanizmasının açıklanması diyagnozu ve tedavisinde kullanılacak özgün moleküllerin belirlenmesi için oldukça önemlidir. Projenin amacı, yumurtalık kanser hücrelerinden salınan eksozomların karsinogenik faktörlerin tümör mikroçevresindeki kanser olmayan hücrelere aktarılmasının belirlenmesidir. 2017 yılında başlanan projede, yumurtalık kanser hücrelerinden salınan eksozomlar izole edilmiş olup yumurtalık epitel hücreleri ile primer yumurtalık tümör hücreleri tarafından alındıkları belirlenmiştir. Hedef hücreler tarafından eksozomların alınımı sonrasında hücrelerde reaktif oksijen türlerinin düzeyinin artışı, invazyon ve migrasyonun indüklenmesi gibi karsinogenez mekanizmaları hızlanmıştır. Hedef hücreler tarafından alınan eksozomların temel hedefi endoplazmik retikulum olduğu da konfokal mikroskop ile gösterilmiştir. Hedef hücreler tarafından alınan eksozomların tetiklediği fosfokinaz sinyal yollarının belirlenmesi ve epitel-mezenşimal değişim sinyal yoluna etkisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Projede kapsamındaki çalışmalarda elde edilen

sonuçların uluslararası bir kongrede sunulması planlanmıştır. Projede bir doktora sonrası araştırmacının çalışmaları ile bir yüksek lisans tezi gerçekleştirilmektedir.

Yeni Organorutenyum Komplekslerinin Sentezi ve Ovaryum Hücre Hatlarında Antikanser Özelliklerinin Araştırılması

(Araştırmacı: DEÜ BAP, Ref: #KB.FEN.041, 2017-2019): Yumurtalık kanserinin tedavisinde mevcut platin bazlı kemoterapötik ilaçlar önemli yan etkilerinin bulunması ve ilaç direnci oluşturmaları sebebiyle büyük sorun teşkil etmektedir. Bu nedenle yan etkisi minimum olacak ve ilaç direnci oluşturmayacak yeni moleküllerin keşfedilmesi önemli yer tutmaktadır. Projenin ana amacı yeni sentezlenen rutenyum komplekslerinin yumurtalık kanseri hücre hatları üzerindeki etkinliğinin araştırılmasıdır. Proje kapsamında yeni sentezlenen ve karakterize edilen üç rutenyum kompleksinin yumurtalık kanseri hücre hatlarında yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğu, DNA'ya bağlanma kapasitesinin güçlü olduğu ve hücre içinde BSA proteini ile taşındığı gösterildi. Bu rutenyum komplekslerinin hücre içi dağılım çalışmaları başlatılmıştır. Kısmi sonuçlar 1 uluslararası kongrede sunulmuştur.

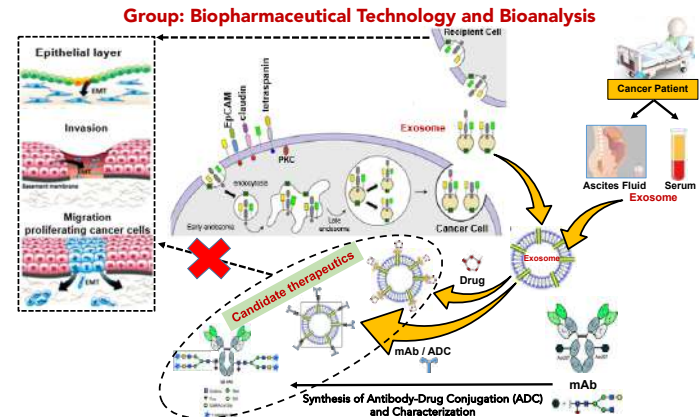
Etiyolojisi Bilinmeyen Siroz Tanılı Hastalarda Lizozomal Asit Lipaz (LAL-D) Enzim Eksikliğinin Araştırılması

(Danışman, TÜBİTAK 3001, Ref: #118S276, 2018-2020): LAL-D enzim eksikliği nadir görülen çeşitli hastalıklara sebep olabilmektedir. Projenin amacı LAL-D enzim aktivitesinin değişiminin siroz hastaları üzerindeki etkisini incelemektir. Proje sonucunda LAL-D enziminin erken teşhise yönelik biyobelirteç olarak gösterilmesi hedeflenmektedir. 2018 yılında başlayan projede, enzimin aktivitesi siroz hastalarından ve sağlıklı kontrollerden alınan taze

kan örnekleri ve kuru kan pulcukları kullanılarak florimetrik olarak ölçülmektedir. Ayrıca enzim eksikliğine yol açabilecek olan mutasyonları belirlemek için genomik çalışmalar başlatılmıştır ve devam etmektedir.

Murrayakinon A Türevlerinin Sentezi ve Antikanser Özelliklerinin Araştırılması

(Danışman, TÜBİTAK 3001, Ref: #117Z507, 2017-2019): Geniş spektrumda biyolojik aktivite gösteren karbazol kinon alkaloidlerden olan murrayakinon molekülleri kanser tedavisinde çeşitli kanser türlerine karşı kullanılmak için alternatif ajanlardır. Projenin amacı yeni murrayakinon A türevlerinin sentezlenmesi ve yeni sentezlenen moleküllerin sağlıklı ve kolon kanser hücre hatları üzerindeki anti-tümör etkisinin incelenmesidir. Proje kapsamında, farklı murrayakinon A molekülleri sentezlenmiş ve bu moleküller IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Bu sentezlenen moleküllerin anti-tümör etkileri; albumine bağlanarak taşınması, DNA'ya bağlanma kapasitesi, hücre proliferasyon, apoptoz ve hücre döngüsü üzerinde araştırılmıştır. Ayrıca, ROS, H₂O₂ ve süperoksit anyon radikali seviyelerindeki değişimler incelenmiştir. Bu projeye ait sonuçlar 1 uluslararası kongrede sunulmuştur.





Tozburun

Biyofotonik ve Optik Görüntüleme

Lab.

Grup Lideri: Serhat Tozburun

CLEAN-Well-Confined Mucosal Laser Ablation with a Negative Pressure Based Endoscopy Capsule (Yürütücü: Serhat Tozburun, Horizon2020 MSCA-IF, Ref. #835907, 2019-2021): Bu araştırma eylemi endoskopik cihaz mühendisliği, makine ve malzeme mühendisliği, doku mekaniği, modelleme, biyoloji ve kanseri içeren disiplinler-arası bir çabadır. İleri teknolojinin geliştirilmesine yönelik proje üç hedefi amaçlar: (i) İyi sınırlı bir tedavi derinliği; (ii) Tek seansta büyük bir mukoza yüzeyini tarama yeteneği; (iii) Teşhis uygulamaları için terapi kapsül tasarımı.

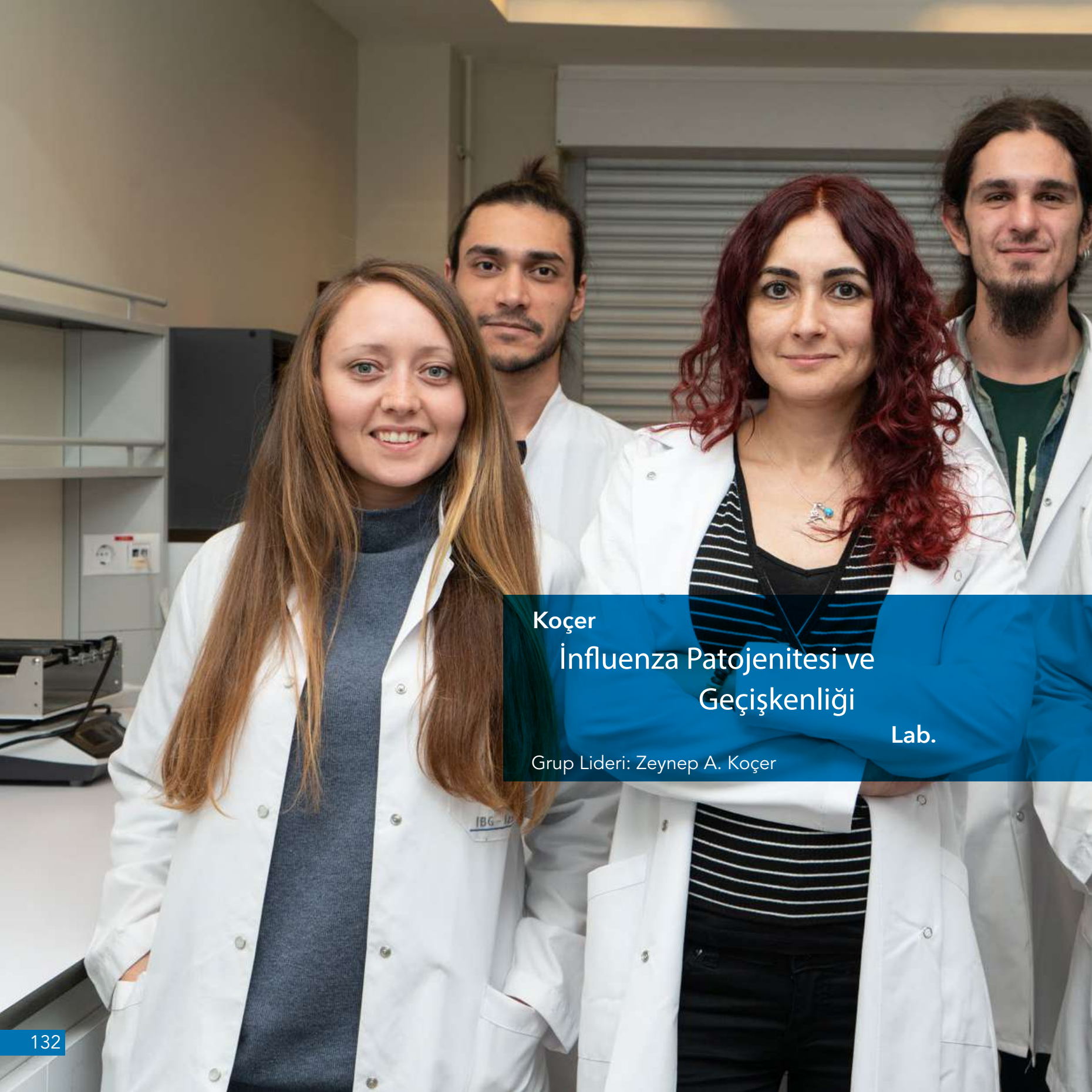
İki Faz Kipleycisi ve Kromatik Dağılım ile Dalga-boyu-adımlayan Bir Lazer Kullanılarak Optik Bölgesi Seyrek Örneklemeye Temelinde Çalışan Optik Eş-fazlı Tomografi Cihazının Geliştirilmesi (Yürütücü: Serhat Tozburun, TÜBİTAK 1003, Ref: #116E815, 2017-2020): Araştırma projesinde teknolojinin son ürünü geniş bir optik dalga boyu aralığını adımlama tekniğine sahip bir lazeri ışık kaynağı olarak kullanan ve optik bölgesi seyrek örneklemeye temelinde çalışan, orijinal Optik Eş-fazlı Tomografi (Optical Coherence Tomography) cihazının geliştirilmesi ve prototip cihazın inşası amaçlanmaktadır. Bu yeni nesil görüntüleme cihazı ile Volümler Arası Doppler-OCT tekniği ve Volümler Arası Faz Değişimi OCT Anjiyografi tekniği kullanılarak, uzatılmış derinlikten video hızında, mikro ölçeğe kılcal damarlardan volümetrik kan akış ölçümlerinin ve volümetrik anjiyografi çalışmalarının yapılabileceğine dair güçlü adımlarının atılabileceği öngörülmektedir. Şimdiye kadarki proje çıktılar: 1 adet uluslararası tam metin konferans bildirisi; 1 adet ulusal özet konferans bildirisi; 1 adet ulusal patent başvurusu.

Sınırlandırılmış Foto-Isısal Erime/Ablasyon Sağlayan Yeni Nesil Bir Aparat Geliştirilmesi (Yürütücü: Serhat Tozburun, TÜBİTAK 1001, Ref: #117E985, 2018-2021): Geliştirilmesi esnasında Marie Skłodowska-Curie actions SEAL OF EXCELLENCE ödülüne layık görülen bir fikir üzerine temellendirilen bu araştırma projesi ile amaçlanan; orijinal, akılcı ve basit bir yol ile derinliği sınırlandırılmış 360-derecelik çevresel foto-ısısal mukoza ablasyon terapisi uygulayan yeni nesil bir sonda başı ucu tasarımı geliştirmek ve bu aparat kullanılarak prototip seviyesinde bir endoskopi sistemi inşa etmektir. Proje kapsamındaki çalışma Doktora tezine konu teşkil

etmektedir. Şimdiye kadarki proje çıktılar: 1 adet ULAKBİM kapsamında araştırma makalesi; 1 adet uluslararası tam metin konferans bildirisi; 2 adet ulusal özet konferans bildirisi.

Optik Eş-Fazlı Tomografi için Tamamen Fiber Optik Öğelerden Kurulu Çoklu-Megahertz Hızında Optik Dalgaboyu Tarayan Lazer (Yürütücü: Serhat Tozburun, TÜBİTAK 3501, Ref: #116F192, 2017-2020): Araştırma projesi ile yeni bir dalgaboyu filtreleme tekniği kullanılarak, yaklaşık 90-nm genişliğinde bir optik bant aralığını çoklu-hertz seviyesinde tarayabilen bir dalgaboyu-tarayan lazer ışık kaynağı geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Geliştirilen lazer, 80 nm optik bant genişliği, >16 MHz A-çizgi tarama tekrar hızı, 16.1-µm eksen çözünürlüğü ve 0.6 mm eş-faz boyu üretir. Projenin sonuç raporu gönderildi. Şimdiye kadarki proje çıktılar: 1 adet davetli ulusal konferans konuşması; 2 adet ulusal özet konferans bildirisi.

Fabry-Perot Etalon ile Üretilen Optik Kipleri Kromatik Dağılım Temelinde Yüksek Hızlarda Tarayan Lazer Tasarımının Geliştirilmesi ve Görüntüleme Cihazlarında Kullanılabilecek Seviyeye Getirilmesi (Yürütücüsü: Serhat Tozburun, FABED Eser Tümen Araştırma Ödülü, 2016-2018): Araştırma projesi ile teknolojinin son ürünü tarama tekniği kullanılarak merkez dalga boyu 1.06-µm ve genişliği yaklaşık 60-nm olan optik bant aralığını yüksek hızlarda (15-MHz seviyelerinde) tarayabilen bir lazer tasarımının geliştirilmesi amaçlanır. Proje 2019 yılı itibarıyla tamamlandı. Proje ile elde edilen sonuçlar, 2018 TÜBA GEBİP başvurusunda öncü veri olarak kullanıldı. Başvuru aşaması başarıyla tamamlandı ve ödül kazanıldı.



Koçer
İnfluenza Patojenitesi ve
Geçişkenliği
Lab.

Grup Lideri: Zeynep A. Koçer



Sulak Alanlarda Bulunan Tortularda İnfluenza A Virüslerinin Yaygınlığı ve Çeşitliliği

(Yürütücü: Zeynep A. Koçer, TÜBİTAK 2232, Ref: #118C004 & IBG Başlangıç Desteği, 2018-2019): Kuşlarda asemptomatik gastroenterik rahatsızlığa yol açan influenza A virüsleri, dışkı ile çevreye saçılmakta ve diğer canlılar için risk oluşturmaktadır. Bu projenin ana amacı göçmen kuşların konaklama yeri olan Gediz Deltası bölgesinde, influenza A virüslerinin sulak alan tortularındaki varlığının moleküler analizler ile araştırılmasıdır. 2018 yılının Ocak-Mayıs ayları arasında bölgedeki sulak alanlardan toplamda 100 tatlı su, 100 tuzlu su tortu örnekleri toplanmıştır. Bu örnekler, viral RNA izolasyonu için işleme tabi tutulmuş, influenza A virüslerinin belirli genlerine özgü primerler kullanılarak virüs taraması yapılmıştır. Tüm örneklerin kısmi M geni taraması sonucunda, 22 tatlı su tortusu ile 25 tuzlu su tortusu olmak üzere toplamda 47 örnekten beklenen ölçüde (~235bp) ampikon elde edilmiştir. PCR-pozitif olan örneklerin oranı %23.5 (47/200) olarak belirlenmiştir. Elde edilen bu ampikonlar dizileme işlemine tabi tutularak influenza A virüsüne ait olduğu doğrulanmıştır. Projeden bir yüksek lisans tezi geliştirilmekte olup, sonuçlar ulusal bir kongrede sunulmuştur.

Tortu Örneklerinden Moleküler ve Kültür Yöntemleri ile İnfluenza A Virüslerini Saptama Limitlerinin Belirlenmesi

(Yürütücü: Zeynep A. Koçer, DEU-BAP, Ref: 2020.KB.SAG.024, 2020-2021): İnfluenza A virüsleri (İAV) yabani su kuşlarında taşınmakta olup, kuşlarda asemptomatik gastrointestinal hastalığa yol açmaktadırlar. Yabani su kuşlarının yanı sıra, domuz, insan, köpek, kedi, at, deniz memelileri ve kümes hayvanları gibi birçok organizmayı da enfekte edebilmektedirler. Yabani su kuşları ağız yoluyla aldıkları virüsler ile enfekte olmakta, gastroenterik enfeksiyon sonrası dışkılama ile

bu virüsleri sucul ortamlara, yani çevrelerine yaymaktadırlar. Dışkılama yolu ile sucul ortamlara bırakılan bu virüsler zamanla tortulara çökebilmekte, çevresel koşullara dayanıklılıklarına bağlı olarak, bir süre sonra diğer kuşları ve memeli türlerini de enfekte edebilmektedirler. Dolayısıyla, çevresel dayanıklılığı yüksek olan ve abiyotik kaynaklarda enfeksiyöz yetisini koruyabilen virüsler, doğada tür içi ve türler arası geçişkenlik gösterebilmektedirler. Bu da kuşlarda taşınan virüslerin zoonotik yetisini arttırmasına ve lokal veya yaygın salgınlara yol açmasına sebep olabilmektedir.

TÜBİTAK 2232 desteği ile yapılan moleküler testler sonucu İAV'lerinin en korunaklı geni olan matriks genine özgü primerler ile istenilen amplikonlar elde edilmiş; dizileme yöntemi ile bu amplikonların İAV'lerine ait olduğu teyit edilmiştir. Bu çalışmalar kapsamında henüz virüs izolasyonu gerçekleştirilememiştir. Çevresel örneklerde bulunan virüslerin kültür ortamında izolasyonu genellikle kapsamlı bir optimizasyon gerektirmektedir. Mart 2020 itibarıyla kabul edilen bu projenin temel hedefi tortu gibi komplike içeriği olan abiyotik kaynaklarda bulunan İAV'lerinin moleküler ve kültür yöntemleri ile saptama alt limitlerinin belirlenmesidir. Bu çalışmadan elde edilen çıktılar, daha önce başarılı bir şekilde abiyotik kaynaklardan izole edilemeyen virüslerin fenotipik ve genotipik karakterizasyonuna olanak sağlayacaktır. Proje çıktıları, uzun vadede de, değişen çevresel koşullara göre virüslerin tepkisel değişimini ve gelecek salgın risklerini değerlendirebilmemiz açısından oldukça önemlidir.

Kuş Kaynaklı İnfluenza A Virüslerinin Moleküler Karakterizasyonu (Yürütücü: Zeynep A. Koçer, İBG Başlangıç Desteği, 2018-

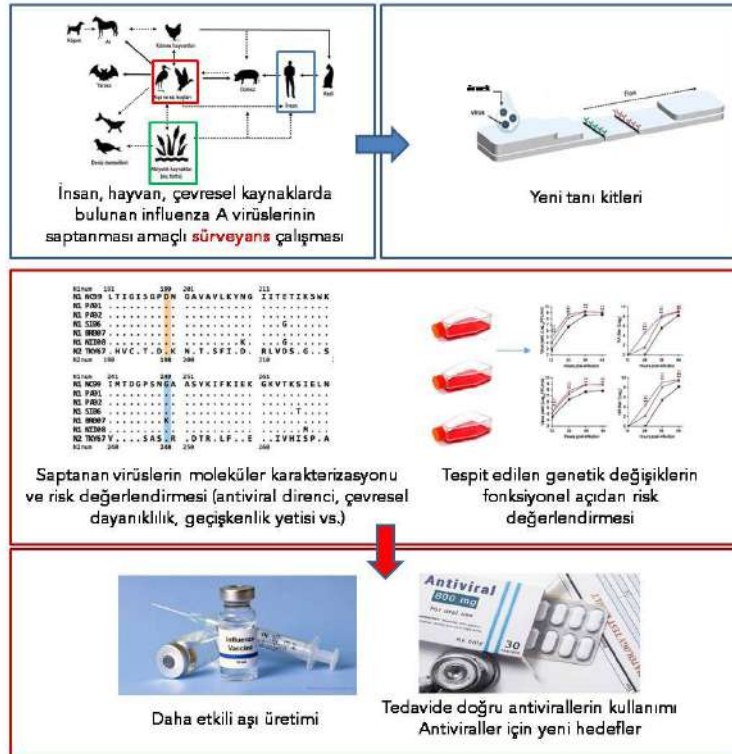
2020): Doğal rezervuarı göçmen su kuşları olan influenza A virüsleri, insan, domuz, kümes hayvanları, at, deniz memelileri, kedi, köpek gibi birçok türde enfeksiyona yol açabilir. Bu projenin ana amacı 2018 yılı kış mevsimi döneminde Gediz Deltası'nda konaklayan göçmen kuşlarda bulunan influenza A virüslerinin saptanması ve moleküler karakterizasyonunun yapılmasıdır. Bu çalışma kapsamında, 2018 yılında toplamda 500 adet taze dışkı örneği saha çalışmaları sırasında toplanmıştır. Bu örneklerden viral RNA izole edilip influenza A virüslerinin en korunaklı geni olan matriks genine özgü primerler kullanılarak virüs taraması yapılmış, elde edilen amplikonlar dizilenecek örneklerin influenza-pozitif olduğu doğrulanmıştır. Yapılan tarama sonucunda, 500 örneğin 155 tanesi influenza-pozitif olarak saptanmıştır. İnfluenza-pozitif örnekler embriyolu tavuk yumurtalarına inoküle edilerek virüs izolasyonu denenmiş, şu ana kadar 4 adet virüs izole edilmiştir. Bu virüslerin HA ve NA genleri çoğaltılarak virüs alt tipleri belirlenmiştir. Bu virüslerden biri H6N2 virüsü olup, virüsün tüm genomu dizilenmiş ve genomdaki moleküler belirteçler saptanmıştır. Ayrıca kuş kaynaklı bu virüsün memeli hücrelerindeki kinetiğini anlamak üzere *in-vitro* çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Yapılan çalışmalar uluslararası dergilerde yayınlanmak üzere iki makale hazırlığı devam etmektedir. Projeden bir yüksek lisans tezi geliştirilmekte olup, sonuçlar uluslararası bir kongrede sunulmuş ve En İyi Poster Ödülü almaya hak kazanmıştır.

2018-2019 Sezonunda Ege Bölgesi'nde Görülen Mevsimsel İnfluenza Virüslerinde Ortaya Çıkan Varyasyonların ve Olası Gen Takası Olgusunun Virüs Replikasyon Kinetiğine Ve Antijenik Değişimine Katkısının Değerlendirilmesi (Yürütücü: Zeynep A. Koçer,

İBG Başlangıç Desteği, 2019-2020): İnfluenza virüsleri her yıl dünyada milyonlarca insanı etkilemekte ve bu vakaların yaklaşık %10'u ölümlle sonuçlanabilmektedir. İnfluenza virüslerine karşı kullanılan bir aşı olmasına rağmen, viral replikasyon ve aşı üretimi sırasında viral genomda ortaya çıkan değişiklikler, aşının koruyucu niteliğini düşürmektedir. İnfluenza genomundaki minör değişikliklerin virüsün bulaşma riski ve replikasyon kabiliyeti üzerinde önemli etkisinin olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu sebeple, mevsimsel influenza virüslerinde meydana gelen genomik değişikliklerin izlenmesi, daha etkili önleyici ve tedavi edici yöntemlerin geliştirilebilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmada, 2018-2019 sezonunda influenza A virüslerinde ortaya çıkan genomik varyasyonların tanımlanması amaçlanmaktadır. Bunun yanı sıra, bu değişikliklerin olası fonksiyonel sonuçlarının

araştırılması hedeflenmektedir. Ayrıca, her bir viral gen segmenti için filogenetik analizlerin yapılması planlanmaktadır. Böylece, H1N1 ve H3N2 virüsleri arasında sezon boyunca gen takası olgusunun beklenenin üstünde olup olmadığının anlaşılacaktır. Bu çalışmadan elde edilecek sonuçlar, bölgemizde dolaşımda olan mevsimsel influenza virüslerinin daha detaylı anlaşılmasını sağlayacaktır.

Şu ana kadar toplamda 41 influenza-pozitif hasta örneği kullanılarak virüs izolasyon çalışmaları yapılmıştır. Bu örneklerden 24 tanesinden virüs izolasyonu yapılabilmiş ve 22 tanesi dizilenerek virüs alt tipi belirlenmiştir. Bu örneklerin 20 tanesi H3N2 ve 2 tanesi H1N1 olarak saptanmıştır. Projeden bir yüksek lisans tezi geliştirilmekte olup, çalışmalarımız devam etmektedir.





Öztürk

Kanser Mekanizmaları ve Teranostik

Lab.

Grup Lideri: Mehmet Öztürk

Karaciğer Kanseri Axl'in Rolü (Yürütücü: Mehmet Öztürk, Araştırmacılar: Evin Özen, Zeynep Mutlu, Tuğçe Altunuşak. TÜBİTAK 1001, Ref: #117S246, 2018-2020): Karaciğer kanserinin hedefe özgün tedavisinde mevcut ilaçlar yetersiz kalmaktadır. Projenin ana amacı karaciğer kanseri tedavisine yönelik olarak AXL reseptörüne karşı monoklonal antikor geliştirip, bunların anti-kanser özelliklerini incelemektir. 2018'de başlayan projede AXL'in karaciğer kanserindeki rolü, hücre hatlarında siRNA ile susturma ve CRISPR ile gen inaktivasyonu yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. siRNA ile susturma

yöntemiyle AXL'in hücre göçünü hızlandırdığı ve ilaç direncini azalttığı gösterilmiştir. CRISPR ile gen inaktivasyonu çalışmaları başarı ile gerçekleştirilmiş, AXL'nin kanser hücrelerinin sağ kalımı için kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca AXL'e karşı fare Monoklonal antikorları geliştirilmiş olup bunlar yeterli miktarda saflaştırılmıştır. Antikorların biyoaktivite çalışmaları bundan sonra önceliğimiz olacaktır.

Trastuzumab ve Pertuzumab Alternatifi Yeni Mab Geliştirilmesi (Yürütücü: Mehmet Öztürk) Kalkınma Bakanlığı Biyoteknolojik İlaç Projesi (2015-2018) kapsamında başlayan bu çalışmalar



İBG'nin iç kaynakları ile sürdürülmektedir. Başta meme kanseri olmak üzere HER2 reseptör amplifikasyonu taşıyan tümörlerin tedavisinde kullanılan Trastuzumab ve Pertuzumab antikoru tek başına sınırlı etki göstermekte, ayrıca bunlara direnç gelişmektedir. Daha önce üretilmiş HER2 reseptörüne karşı geliştirilmiş ve biyoaktif olduğunu göstermiş olduğumuz (Ceran ve ark., 2012) fare monoklonal antikoru'nun insanlaştırma çalışmaları devam etmektedir. 2019 yılında antikorumuzun antijen tanıyan değişken bölgelerini tanımlayıp, bunları insan immunoglobulin Fc bölgesi işe füzyonunu gerçekleştirdik. Hibrid olarak tanımlayabileceğimiz bu fare-insan antikoru CHO hücrelerinde üretilmiş ve saflaştırılmış olup, biyoaktivite çalışmaları devam etmektedir.

Karaciğer Kanserine Karşı Yeni Küçük Kimyasal İlaç Adaylarının Tanımlanması (Eş-

Yürütücü: Oya Bozdağ, Araştırmacılar: Mehmet Öztürk, Evin Özen,) Ankara Üniversitesi BAP ve İBG). Ankara Üniversitesi'nden Prof. Oya Bozdağ'ın yürütücü olduğu bu projede farklı HDAC (Histon deasetilaz) enzimini baskılamaya aday kimyasalları proje yürütücüsü tarafından sentezlenmiş, laboratuvarımızda biyoaktivite karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Diğer Araştırmalar: Daha önce TÜBİTAK tarafından desteklenmiş olan iki projenin devamı niteliğinde p73 ve Fam134B genlerinin karaciğer kanserindeki rollerinin incelenmesi çalışmaları 2019 yılında tamamlanmış olup, iki makale yayına gönderilmiştir. Diğer araştırma projelerimizden bazı nörolojik anomalilere yol açtığı tahmin edilen 2 farklı genle ilgili validasyon çalışmaları, ayrıca karaciğer kanserinde rol aldığı düşünülen ATAD2 ve GPR133 ile ilgili araştırmalar da ilerlemektedir. Ayrıca, grubumuzda Prof. Ensari Güneli liderliğinde yeni hayvan modelleri geliştirilmektedir. Bunlardan karaciğer fibrozu ve kanser gelişme modeli büyük ölçüde tamamlanmış, ilk patoloji sonuçları alınmaya başlanmıştır. Bu ekip ayrıca, farelerde kısmi hepatektomi yöntemi ile karaciğer rejenerasyon modeli geliştirmiştir. Ayrıca fare karaciğerinden canlı hepatosit izolasyonu tekniği de büyük ölçüde optimize edilmiştir. Bu modeller hem kendi araştırma grubumuz, hem diğer İBG araştırmacılarının kullanımına açıktır. 2019 yılı sonuna doğru TÜBİTAK'tan Akciğer kanserinin prognozunda kullanılmak üzere antikor paneli geliştirme ile ilgili bir 1003 projesi kazandık. Ödemesi 2020 yılına kalan bu projenin ön çalışmaları da başlamıştır.



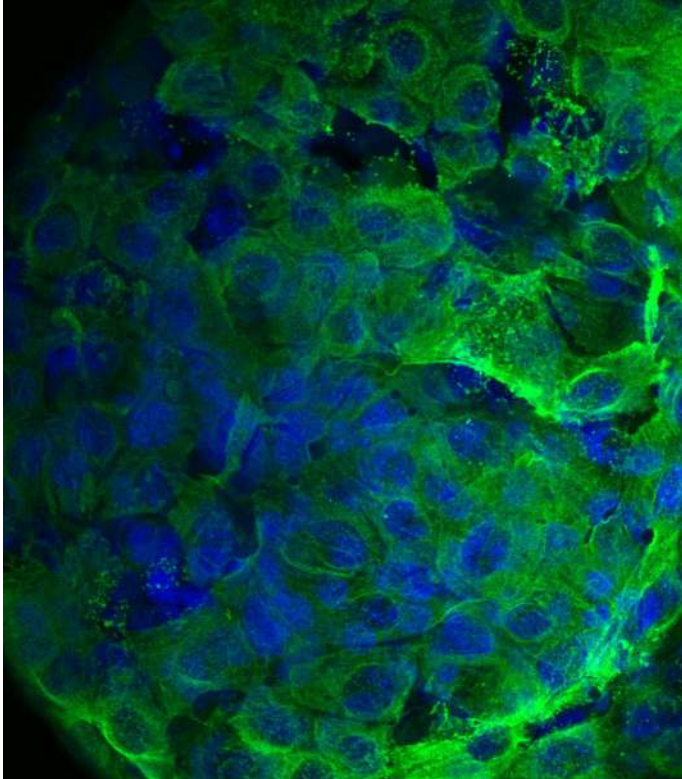
Erdal

Kök Hücre ve Organoid Teknolojileri

Lab.

Grup Lideri: Esra Erdal

Karaciğer Kanserinin Modellenmesinde İndüklenebilir Pluripotent Kök Hücre (iPSC) Kaynaklı Hepatik Organoidler (Yürütücü: Esra Erdal, Araştırmacılar: Şerif Şentürk, TÜBİTAK 1001, Ref: #117Z858, 2018-2021): Hücre hatları ve hayvan modelleri, insan karaciğer kanserini yansıtmamaktadır. Projenin amacı, sağlıklı gönüllülerden elde edilen iPSC kaynaklı hepatik organoidlerde Crispr/Cas9 gen düzenleme sistemi kullanılarak, karaciğer kanserinde sıklıkla rastlanan hTERT, p53, APC ve NF1 mutasyonlarını oluşturmak ve mutant organoidlerin tümörü başlatma kapasitelerini test etmektir. Sonuç olarak projede, bu yolla karaciğer kanseri *in-vitro* koşullarda modellenmiş olacaktır. 2018 yılı Ağustos ayında başlayan projede hTERT mutasyonlarının oluşturulması çalışmalarına başlanmış olup, 2019 yılı içerisinde sonuçlar Tübitak'a raporlanmıştır.

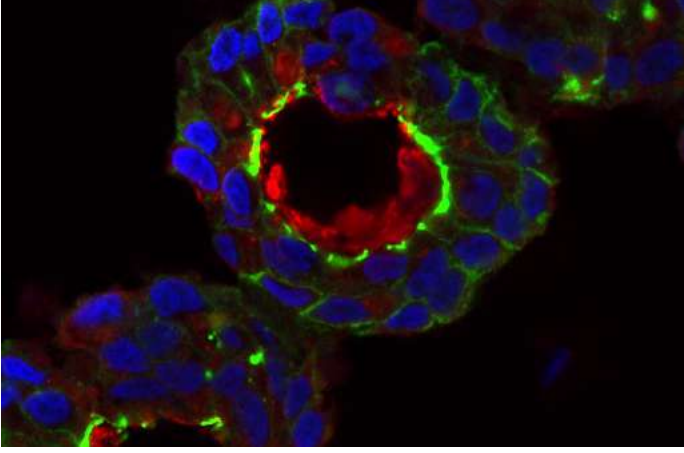


Uyarılmış Pluripotent Kök Hücrelerin (UPKH) Üretim ve Farklılaştırma Teknolojilerinin Geliştirilmesi ve Deneysel Hücre Tedavilerinde Uygulanması (Yürütücü: Tamer Önder, Araştırmacılar: Esra Erdal Nur Arslan, Alper Bağrıyanık, TÜBİTAK 1003, Ref: #213S182, 2015-2018;): **ve In-Vitro Hepatik Organoid Modelinin Geliştirilmesi** (Yürütücü: Prof.Dr. Nur Arslan Araştırmacılar: Esra Erdal, TÜBİTAK 1001, Ref: #115S465, 2016-2018;): Bu projelerin sonuçları, bir adet araştırma makalesi ve bir adet derleme olarak uluslararası literatürde yayımlanmıştır.

1) Akbari S., Arslan N., Senturk S., **Erdal E.** Next-Generation Liver Medicine Using Organoid Models. *Frontier in Cell and Developmental Biology*. 2019 Dec 20; 7:345 (IF: 5.2)

2) Akbari S, Gurhan Sevinc G, Ersoy N, Basak O, Kaplan K, Sevinc K, Ozel E, Sengun B, Enustun E, Ozcimen B, Bagrıyanık A, Arslan N, Onder T, **Erdal E.** Robust, long-term culture of endoderm derived hepatic organoids for disease modeling. *Stem Cell Reports* 2019 Oct 8;13(4):627-641 (IF: 5.5)

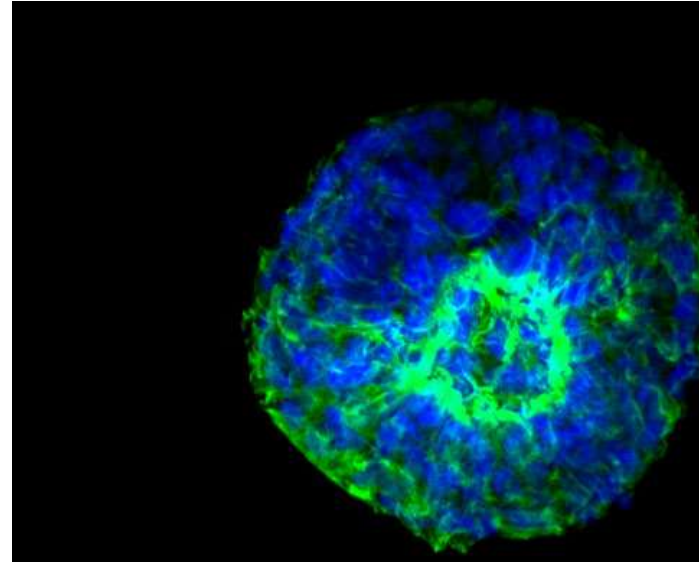
İndüklenebilir Pluripotent Kök Hücrelerden Kornea Organoidi Modelinin Oluşturulması (Yürütücü: Alper Bağrıyanık, Araştırmacı: Aslı Canan Yıldırım, Danışman: Sinan Güven TÜBİTAK 1001, Ref #217S654, 2018-2020): Korneanın çeşitli nedenlerle oluşan geri dönüşümsüz hasarlarda, sıklıkla tek tedavi seçeneği cerrahi, yani kornea nakli (keratoplasti) ile olmaktadır. Ancak nakil için uygun kornea bulmak zordur ve nakil sonrasında erken veya geç dönemde gelişen immünolojik red reaksiyonu ile greft kaybı mümkündür. Diğer bir alternatif olan yapay kornealar (keratoprotezler) ise ameliyat sonrası komplikasyon profilleri nedeniyle günümüzde allojenik kornea naklinin yerini alamamıştır. Günümüz teknolojilerinde, kişinin kendi deri



fibroblast hücresinden embriyonik kök hücre benzeri indüklenmiş pluripotent kök hücre (İPKH) elde etmek ve bu hücrelerden *in-vitro* koşullarda farklılaştırma protokolleri kullanarak vücudumuzdaki birçok hücre tipini üretmek mümkün olmuştur. Dolayısıyla hücrel tedaviler alanında çığır açan bir buluş ile kişiye özel tedavi amaçlı kornea üretmek mümkün hale gelmiştir. Son yıllarda geliştirilen organoid modellerinde, hücrelerin üç boyutlu (3B) ortamlarda üretilerek, kaynakaldığı organa benzeyen organ parçacıklarını oluşturmasını sağlamıştır. Bu çalışmada İPKH kaynaklı kornea organoidlerinin *in-vitro* ortamda kornea yapısını taklit eden hidrojel üzerinde mikroakışkan platforma yerleştirilip çoğalması hedeflenmektedir. Kullanılacak olan dinamik platformun, korneanın gelişimi sırasında gerek duyacağı doğala benzer bir yapıyı ve fibrillerin düzgün dizilimini tetikleyebilecek yüzey gerilimini sağlaması öngörülmektedir. 2018 yılı Haziran ayında başlayan proje kapsamında, laboratuvarımızda halihazırda bulunan sağlıklı gönüllülerden epizomal yeniden programlama ile elde edilen İPKH'lerin farklı protokollerle kornea organoidine dönüştürülmesi çalışmaları başlamıştır. Çalışma iki doktora tez çalışmasını oluşturacak olup, şimdiye kadar elde edilen veriler

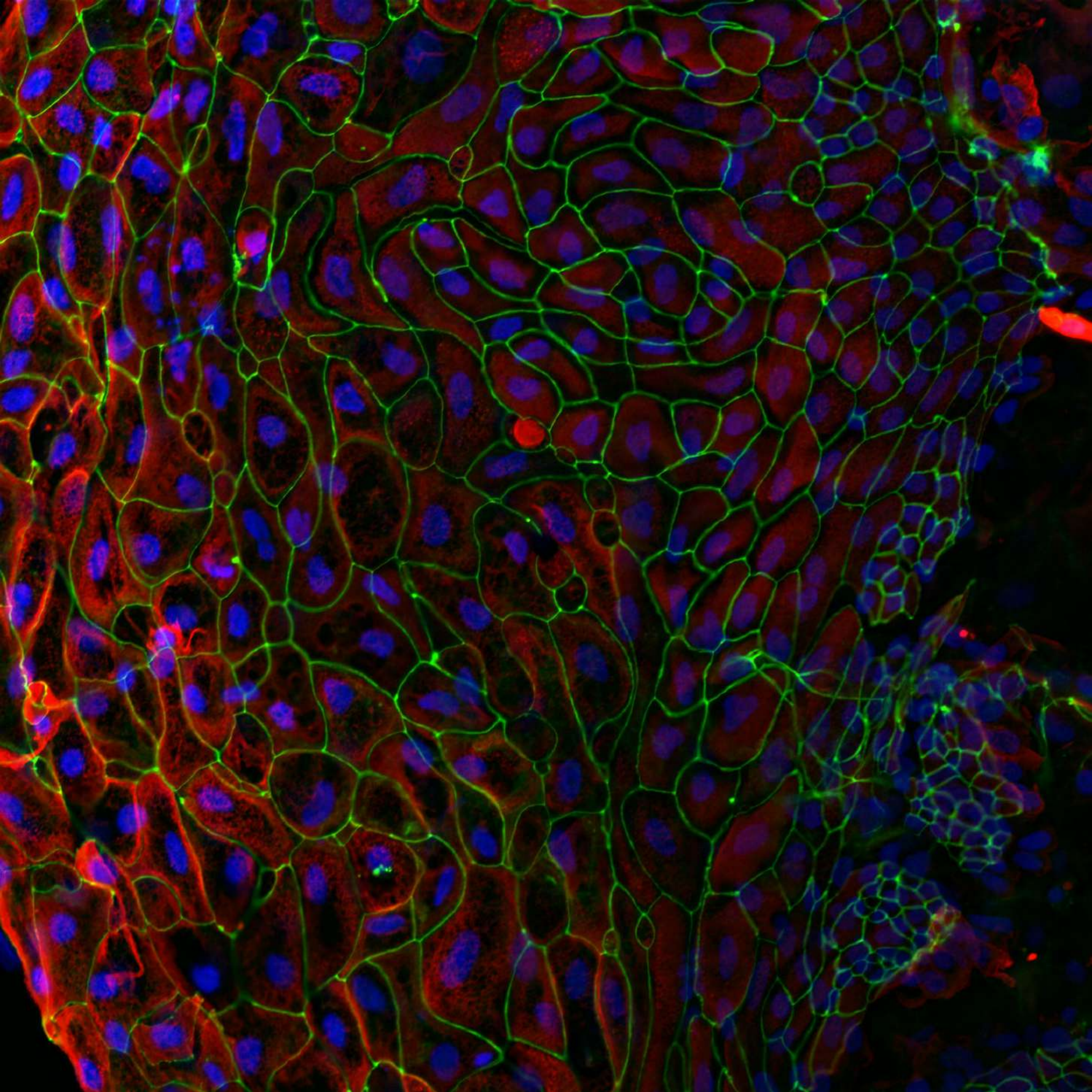
bir ulusal kongrede poster olarak sunulmuştur. Proje devam etmektedir.

2019 yılı içerisinde Ekonomi Üniversitesi ve Ege Üniversitesi yürütücülüğünde olan, 2 adet Tübitak projesine danışman olarak katkı sağlandı. Sorumlu olunan iş paketlerinin deneyleri İBG Erdal Lab.'da gerçekleştirildi. Ayrıca her iki kurumdan bu projede görev alan yüksek lisans ve doktora olmak üzere 2 öğrenciye yardımcı danışmanlık yapıldı. Projeler şu şekildedir:



Sorafenib Dirençli Hücreler ve Parental Hücreler ile Oluşturulan Çok Hücreli 3-D Tümör Sferoid Modelinde Sorafenib Dirençli Hücrelerin Regorafenib Cevabının İncelenmesi (Yürütücü: Zeynep Fırtına Karagonlar (Ekonomi Üniversitesi), Danışman: Esra Erdal TÜBİTAK 1001, Ref #118S542, 2018-2021)

In-Vitro Üç Boyutlu Serebral Organoid Kültür Temelli Çip-Üstü-Rett Sendromu Modelinin Geliştirilmesi (Yürütücü: Özlem Yeşil Çeliktaş (Ege Üniversitesi), Danışman: Esra Erdal TÜBİTAK 1001, Ref #119M578, 2019-2022)





Çetin

Nanofotonik ve Biyo-Tanımlama Sistemleri

Lab.

Grup Lideri: Arif Engin Çetin

Cep Telefonu Tabanlı ve Gerçek Zamanlı Hücre Takip İnkübatör:

Bu projede, günümüzde kullanılan inkübatör sistemleri gibi hücrelerin proliferasyonu için uygun ortamı (CO₂, ısı ve nem) ve cep telefonu ile tek hücre seviyesinde hücre takibini sağlayan taşınabilir ve düşük

maliyetli bir sistem geliştirilmektedir. Şu an sistemin bütün elektriksel bağlantıları bitirilmiş ve test edilmiştir. Sistemin kurulum işlemi yakın zamanda bitirilerek son hali verilecektir.

Taşınabilir SPR Tabanlı Biyosensör Sistemi Tasarımı: Bu projede, düşük maliyetli kamera ve LED gibi optik aparatlar kullanılarak SPR sistemleriyle aynı prensipte çalışan taşınabilir bir platform ortaya çıkarılmıştır. Sistem ile H1N1 virüsünün tespiti başarıyla gösterilmiştir. Şu an sistem ile kalibrasyon çalışmaları yapılarak sistemin tanı limitleri belirlenmektedir.

Görüntü Tabanlı Spektrometre: Bu projede sistemlerin optik yanıtlarını ölçmeye yarayan ve grating ve slit'ler ile oluşturulan klasik spektrometre sistemlerine yeni bir alternatif ortaya çıkarılmıştır. Sistem, incelenen örneklerin optik yanıtlarını nano-yapılardan geçen ya da yansıyan ışıklarla bir kamerada oluşturulan ışığın genlik bilgisinin görüntülemesi prensibi ile çalışmaktadır. Sistemin bir kamera görüntülemesi prensibine bağlı olarak çalışmakta olmasıyla, klasik sistemlere göre benzer hassasiyeti yüksek çıktıda sağlamaktadır. Sistem, üretilmiş ve testleri başarıyla tamamlanmıştır.

Özgün Nano-Fabrikasyon Teknikleriyle Raman Spektroskopisi Sistemlerinin Oluşturulması: Bu projede, geliştirdiğimiz yeni bir nano-elektro kaplama yöntemiyle 10 nm'den daha küçük plazmonik yapıların düşük maliyetle, tekrarlanabilir ve geniş alanda fabrikasyonu gerçekleştirilmiştir. Geliştirdiğimiz sistemler, klasik Raman sistemlerine göre çok yüksek sinyal genliği artışları göstermiş ve maddenin parmak izlerine karşılık gelen moleküler titreşim bantları başarılı bir şekilde gösterilmiştir.

Cep Telefonu Tabanlı, Taşınabilir ve Düşük

Maliyetli Aydınlık Saha ve Floresan Mikroskopu: Laboratuvarımızda ayrıca, ilk ticari ürünler geliştirilmeye başlanmıştır. Cep telefonu tabanlı geliştirildiğimiz sistemler tek hücre seviyesinde görüntülemeyi başarıyla gerçekleştirmiştir. Suan sistemin cep telefonu ile uyumlu uygulaması geliştirilmektedir. Sistem çok yakın bir zamanda son ürün haline dönüştürülecektir. Ayrıca bu sisteme eklenecek düşük maliyetli optik aparatlar ile sistem bir floresan mikroskopa evrilecektir. Bununla ilgili gerekli çalışmalara başlanmıştır.

Çok Çıkışlı ve Dokunmatik Ekran Sahip Mikro-Akışkan Pompa Sistemi: Laboratuvarımızda, bilgisayar veya dokunmatik ekranla kontrol edilebilen çok çıkışlı bir pompa sistemi geliştirilmiştir. Sistem, mikro-litre/dakika hassasiyette akış sağlamaktadır. Ayrıca, sistemin içinde küçük pompalar düşük maliyetleri sayesinde istenildiği zaman değiştirilerek farklı kullanımlar için sterillik sağlanabilmektedir.

Düşük Maliyetli Hücre Sayım Platformu: Laboratuvarımızda derin öğrenme tabanlı bir hücre sayım platformu geliştirilmektedir. Sistem daha önceden oluşturulan pseudo imajlar ile eğitimlerini tamamlamış ve gerekli testlere başlanmıştır. Şu an hata oranımız %3'e kadar düşürülmüştür.

Düşük Maliyetli ve Taşınabilir Yüksek Alan Derinlikli Odak İstifleme Mikroskopu: Son projemiz olarak laboratuvarımızda yüksek çözünürlüklü bir odak istifleme mikroskopu geliştirilmektedir. Sistemin kodlama, tasarım ve üretim basamakları bitirilmiş olup ilk testleri başarıyla gerçekleştirilmiş. Bu sisteme ayrıca floresan aparatları eklenerek konfokal mikroskopa alternatif bir Z-stacking işlevli platform üretilecektir.



İnan

Protein Mühendisliği

Lab.

Grup Lideri: Mehmet İnan

Tam Boyutlu Antikor ve Antikor Parçacıklarının *Pichia Pastoris* Ekspresyon Platformunda Rekombinant Üretimi için Pilot Çalışma:

Antikorlar ve antikor fragmentlerinin üretimi için gelecek vaat eden maya ekspresyon platformları içinde öne çıkan *Pichia pastoris* organizmasında bugüne kadar 1000'den fazla rekombinant proteinin üretimi başarıyla gerçekleştirilmiştir. *P. pastoris*, bakteri gibi basit besiyerinde yüksek hücre konsantrasyonlarına hızlı bir şekilde ulaşabildiği gibi memeli hücre kültürü gibi, disülfid bağı oluşturma ve glikozilasyon modifikasyonları yapma kabiliyetine sahiptir. *P. pastoris*'te genetik manipülasyonların kolay olması, bu sistemin suş mühendisliği çalışmaları ile verimliliğinin artırılmasına olanak sağlamaktadır. *Pichia*'da üretilen ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı biyofarmasötiklere ocriplasmin (Jetrea, ThromboGenics, Belçika) ve ecallantide (Kalbitor, Dyax, Cambridge, MA) örnek olarak verilebilir. *Pichia*'da üretilen ve klinik deneme evrelerinde bulunan antikorlardan ise insanlaştırılmış IgG1 antikoru eptinezumab (Vyepi, Lundbeck, Danimarka) 2020 başında yetişkinlerde migrenin önleyici tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır.

Protein mühendisliği laboratuvarı olarak amacımız farklı antikor formlarının üretimi için *Pichia* platformunun kapasitesini ortaya koymak ve var olan potansiyeli hem suş hem proses mühendisliği yaklaşımları ile geliştirmeye çalışmaktır.

Bu amaçla Bevacizumab (anti-VEGF-A IgG1) model antikor olarak seçilerek tam boyutlu aglikozile formu ve tek zincirli değişken parçacık (ScFv) formunun üretimleri için çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda farklı promotorlar, farklı sinyal sekansları, farklı suşlar

ve farklı üretim koşulları denenerek üretim optimizasyonu amaçlanmıştır.

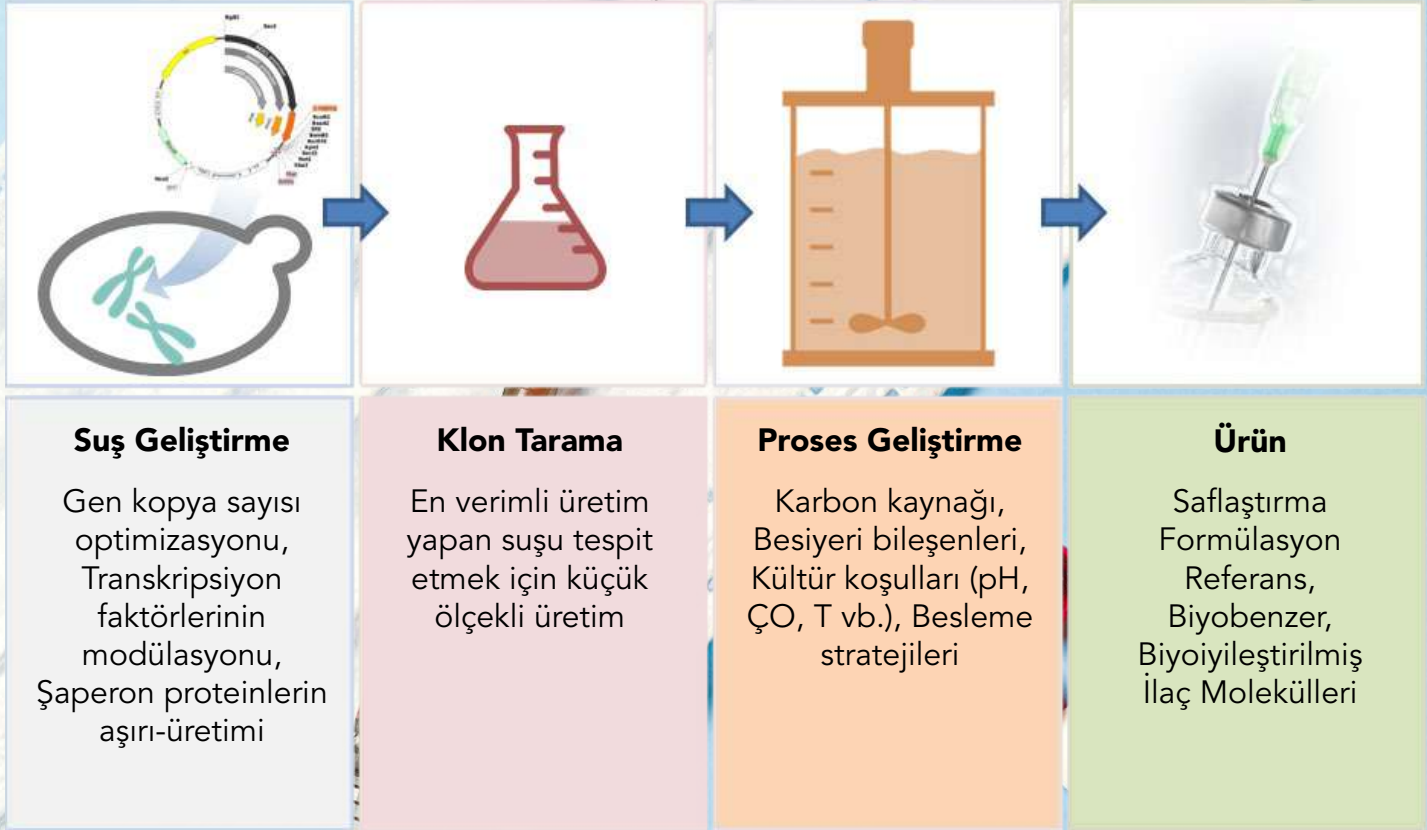
Tam boyutlu IgG1 üretimi için hücrelerin diploid formunda üretim yapılması hedeflendiğinden ağır zincir ve hafif zincir genlerinin sekansları ayrı vektörler üzerinde sentezletirilmiştir. Ekspresyon vektörleri, ağır ve hafif zincir gen sekansları GAP promotoru ve HSA (human serum albümin) sinyal sekansı altında olacak şekilde dizayn edilmiştir. Her iki vektörün *Pichia* suşlarına transformasyonları ayrı olarak gerçekleştirilmiş, antikorun ağır ve hafif zincir genlerini taşıyan transformantların eşleştirilmesi ile diploid ekspresyon suşları elde edilmiştir. Engelli erlen ölçeğinde üretim çalışmaları gerçekleştirilmiş ve SDS-PAGE analizi ile antikor üretimi tespit edilmeye çalışılmıştır. Yürütülen jellerde antikor üretimi doğrulanmadığından, üretimin haploid hücre formunda gerçekleştirilmesi ile çalışmalara devam edilmiştir. Bu amaçla, iki ayrı vektörün üzerinde bulunan ağır ve hafif zincir genleri tek vektör üzerinde yer alacak şekilde yeniden oluşturulmuştur. Oluşturulan vektörün *P. pastoris* hücrelerine transformasyonları sonucu elde edilen transformant koloniler ile erlen ölçeğinde üretimler gerçekleştirilmiştir. Bu üretimlerde farklı sıcaklık ve farklı besiyeri pH değerleri denenmiştir. Tam boyutlu antikor üretim çalışmalarına, yapısal GAP promotorundan daha güçlü indüklenebilir promotorlar (AOX1 ve ADH2), farklı sinyal sekansları (α -mating factor sinyal sekansı) ve farklı suş (örn. PDI aşırı-ekspresyon suşu vb.) denemeleri ile devam edilmektedir.

ScFv formunda antikor parçacığı üretimi çalışmaları, Kalyoncu Lab ile birlikte, *E. coli* ve *Pichia* hücrelerinde paralel bir şekilde yürütülmüştür. Kalyoncu Lab tarafından *E. coli* için dizayn edilen ScFv geni, *Pichia*

ekspresyon vektörüne klonlanarak farklı *Pichia* suşlarına transform edilmiştir. Transformasyon plakalarından seçilen klonlar ile erlen ölçeğinde üretimler gerçekleştirilerek klon taraması yapılmıştır. Ayrıca klonların gen kopya sayıları qPCR ile tespit edilmiştir. ScFv üretimi SDS-PAGE ve western analizleri ile doğrulanan klonlar arasından seçilen bir klon ile erlen ve 5L fermentör ölçeğinde *E. coli* ile karşılaştırmalı üretimler gerçekleştirilmiştir. *E. coli* için yapılan ölçek büyütme çalışmalarında üretim sırasında belirli

aralıklarla alınan örneklerde süpernatantların HPLC analizi gerçekleştirilerek üretimin substrat tüketim kinetiği çıkarılmıştır. Üretimlerde elde edilen süpernatantlardan Ni-NTA resin ile histidin etiketli ScFv antikoruna saflaştırılmış ve SDS-PAGE analizleri ile kontrol edilmiştir. Çalışmalara, Kalyoncu Lab tarafından saf ScFv antikorunun karakterizasyonu ile devam edilmiştir. ScFv üretimi için hem *E. coli*'de hem de *P. pastoris*'te verim artışına yönelik proses optimizasyonu çalışmaları sürdürülmektedir.







Güven

Terapötik Biyomühendislik

Lab.

Grup Lideri: Sinan Güven

Kornea Endoteli Dokusunun Kök Hücre ve Biyomühendislik Yaklaşımlarıyla Geliştirilmesi

(Yürütücü: Doç. Dr. Sinan Güven, Araştırmacılar: Doç. Dr. Canan Aslı Yıldırım, Dr. Ezgi Karaca Erek, Doç. Dr. Duygu Sağ, Danışman: Dr. Serhat Tozburun, 1003 TÜBİTAK, 2020-2023, Ref: 218S989): Kornea endoteli, özelleşmiş endotel hücre tabakasından oluşmakta olup korneanın iç yüzeyini korumakta ve beslemektedir. Bu tabaka

aynı zamanda bir pompa işlevi görerek korneanın ozmotik dengesini 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.

Maküler Kornea Distrofisi için Yeni Bir Topikal Tedavi Yönteminin Geliştirilmesi (Yürütücü:

Doç. Dr. Canan Aslı Yıldırım, Araştırmacı: Dr. Sibel Kalyoncu Uzunlar, Danışmanlar: Doç. Dr. Sinan Güven, Prof. Dr. Alper Bağrıyanık, 1003 TÜBİTAK 2019-2021, Ref. 318S208): Korneanın farklı tabakalarında, ilerleyici olarak çözünemeyen anormal madde birikimi ile ciddi görme bozukluklarına ve körlük seviyesine kadar giden görme kayıplarına sebebiyet verebilirler. Kornea distrofilerinden biri olan maküler kornea distrofisi (MKD), otozomal resesif olarak kalıtılan nadir bir hastalıktır ve prevalansı milyonda 9.7 olarak tahmin edilmektedir. MKD'ye özgü tedavi yöntemleri henüz geliştirilmemiş olup, görme seviyesinin anlamlı derecede etkilenmesi durumunda kornea nakli seçenekleri uygulanmaktadır. Proje kapsamında, öncelikle MKD için *in-vitro* hastalık modeli oluşturulacaktır. Bunun için kornea naklinden sonra çıkarılan

ve başka bir amaçla kullanılmayan MKD'li kornealardan yararlanılacaktır. Kontrol amaçlı metabolik olarak sağlıklı korneadan da *in-vitro* model oluşturulacaktır (kornea ektazileri gibi şekil bozuklukları nedeniyle nakil olan hastalardan çıkarılan kornealar kullanılacaktır). Korneanın yeniden biçimlendirilmesi için önemli olan MMP-1 ve MMP-13 enzimleri rekombinant yöntemlerle bakteriyel sistemde üretilerek ve daha sonra karakterize edilecektir. Elde edilen MMP-1 ve MMP-13 enzimleri *in-vitro* modellere uygulanıp, biyokimyasal / histokimyasal analizler ve görüntüleme metotlarıyla hedeflenen enzim replasman tedavisinin etkisi test edilecektir. Önerilen analiz metotları aynı zamanda *ex-vivo* dokuda uygulanarak, hastalığın mekanizmasına dair yeni bulgular elde etmek amaçlanmaktadır. Bu projenin sonunda MKD için yeni bir tedavi yöntemi geliştirilerek, bu tedavinin nihai ürüne dönüştürülmesindeki en önemli kısım tamamlanmış olacaktır. İBG ve DEÜ Biyokimya arasında ortaklaşa gerçekleştirilecektir.

Doku Mühendisliği Yöntemiyle Kök Hücreler Kullanarak Lakrimal Bezin Geliştirilmesi (Yürütücü: Canan Aslı Yıldırım, Araştırmacılar:

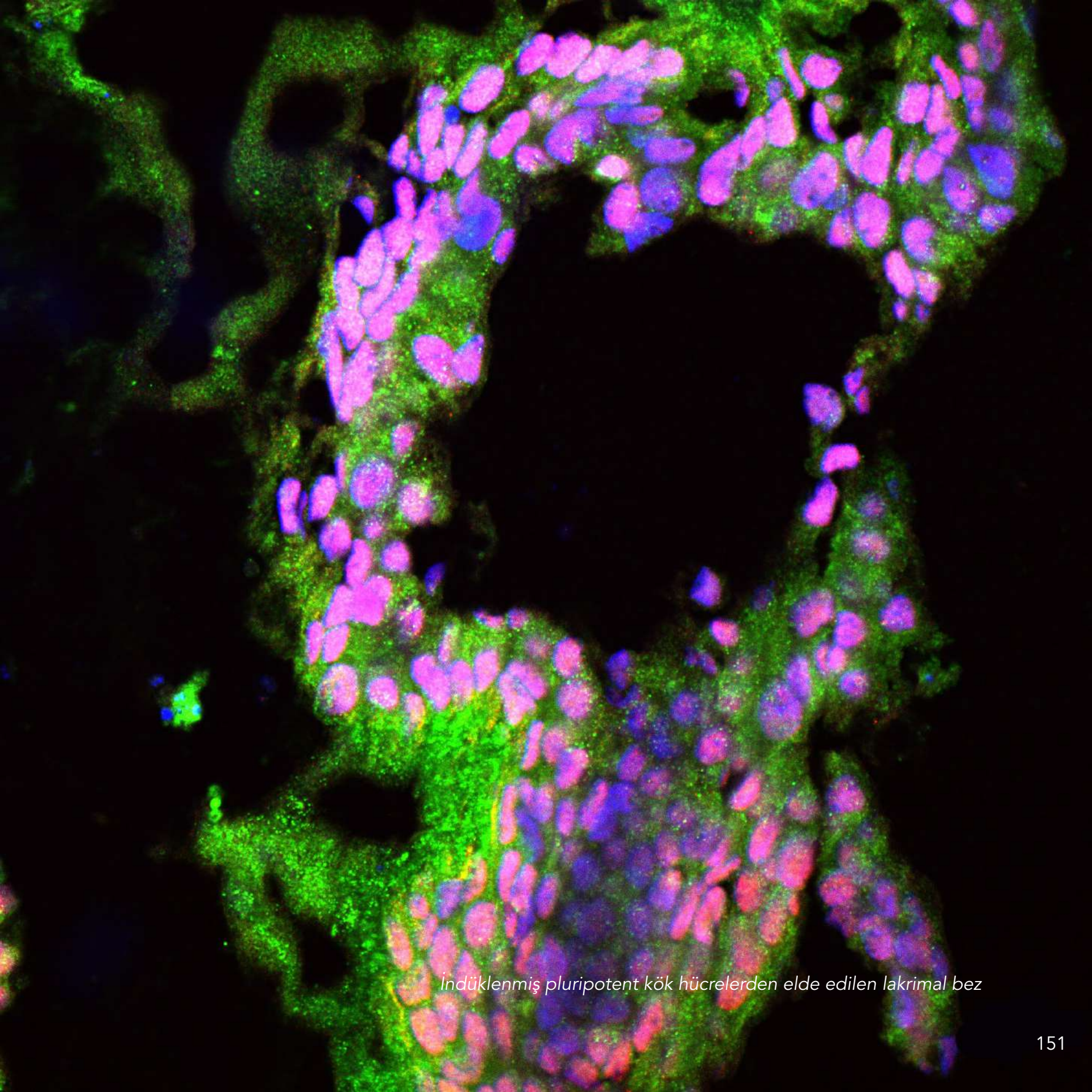
Sinan Güven, 1001 TÜBİTAK, Ref: #117S264, 2017-2019;): Kuru göz sendromu (KGS), "oküler yüzeye potansiyel hasarı olabilecek, rahatsızlık hissi, görsel bozukluk ve gözyaşı filminin dayanıksızlığına neden olan, gözyaşı ve oküler yüzeyin çok-faktörlü bir hastalığı" olarak tanımlanmıştır. KGS'da lakrimal bezin aşamalı olarak fonksiyonunu kaybetmesiyle salgılanan göz yaşı zamanla azalmakta ve göz görme yetisini yitirmektedir. 2017 Aralık ayında başlayan çalışmada doku mühendisliği yaklaşımıyla insandan elde edilmiş uyarılmış pluripotent kök hücrelerin 3-boyutlu mikroakışkan sistemde farklılaştırılarak *in-vitro* koşullarda kuru göz

sendromunun tedavisine yönelik fonksiyonel lakrimal bez geliştirmeyi amaçlamaktadır. 2018 yılında kök hücrelerin farklılaşmasında kullanılacak olan mikroakışkan platform ve 3-boyutlu kültür sistemi tasarlanmış ve üretilmiştir. Geliştirilen bu mikroakışkan sistem embriyonik fare lakrimal dokusundan elde edilen epitel ve mezenşimal bez hücreleriyle *in-vitro* olarak validasyonu yapılmıştır. Çalışma 23. Biyomedikal Bilim ve Teknoloji Sempozyumu'nda poster ödülü almış olup iki yüksek lisans tezi ve bir tıp uzmanlık tezine konu teşkil etmektedir.

Mikroakışkan Biyoreaktörler Kullanılarak Dinamik Kültür Koşullarında Osteojenik Niş Geliştirilmesi (Yürütücü: Sinan Güven, 3501 TÜBİTAK, Ref: #118S477, 2018-2020): Kemik doku mühendisliği ile mezenşimal kök hücrelerden elde edilen öncül dokular ile öncelikle hayvan modelleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Ancak, temel kemik hastalıkları çalışmalarında hayvan modelleri insan dokusunu fizyolojisini göstermekte yetersiz kalmakta ve bu sebeple *in-vitro* koşullarda insan dokularını olabildiğince taklit edebilen sistemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada geliştirilecek mikroakışkan biyoreaktör çok düşük miktardaki sıvıların kontrolünü hassas bir şekilde gerçekleştirerek üretilen doku iskelesini homojen olarak perfüze edecektir. Bunun temel önemi ekilecek hücrelerin tüm doku iskelesinde dengeli/homojen bir şekilde yer almasını sağlamak ve bunun yanında kılcal damarlar gibi besi ortamını her noktaya taşıyarak hücreler üzerinde mekanik ve fiziksel bir uyarı oluşturmaktır. Bir yüksek lisans öğrencisine tez konusu oluşturan bu proje 2018 Aralık ayında başlamış olup şimdiye kadar ilk prototip seramik temelli doku iskeleleri üretilerek temel morfolojik ve biyouyumluluk testleri gerçekleştirilmiştir.

Lakrimal Bez Doku Mühendisliği (Yürütücü: Doç. Dr. Canan Aslı Yıldırım, TÜBA-GEBİP, 2018-2021): Kuru göz sendromu (KGS), "oküler yüzeye potansiyel hasarı olabilecek, rahatsızlık hissi, görsel bozukluk ve gözyaşı filminin dayanıksızlığına neden olan, gözyaşı ve oküler yüzeyin çok-faktörlü bir hastalığı" olarak tanımlanmıştır. Gözyaşı filminin artmış ozmolaritesi ve oküler yüzeyin inflamasyonu ile birliktedir. KGS'da lakrimal bezin aşamalı olarak fonksiyonunu kaybetmesiyle salgılanan göz yaşı zamanla azalmakta ve göz görme yetisini yitirmektedir. KGS bulunan kişiler öncelikli olarak yapay göz damlaları ile şikayetlerini azaltmalarına rağmen uzun vadede hastalığın tedavisine lakrimal bezin rejenerasyonu önem kazanmaktadır. Çalışmada insandan elde edilmiş uyarılmış pluripotent kök hücreler (UPKH) geliştirilen farklılaştırma stratejisi ve protokolü ile *in-vitro* koşullarda fonksiyonel lakrimal bez elde etme çalışmaları yürütülmektedir.

Mikroakışkan Sistemlerde Osteojenik Mikroçevre Geliştirilmesi (Yürütücü: Sinan Güven, TÜBA-GEBİP, 2016-2019): Bu proje önergesinde doku mühendisliği yaklaşımı kullanılarak vaskülerize kemik dokusunun mikroakışkan çipler içerisinde modellenmesi ve buna yönelik mikroçevre geliştirilmesi amaçlanmıştır. 2018 yılında geliştirilen mikroakışkan sistem içerisine adipoz dokudan elde edilmiş mezenşimal kök hücreler 3-boyutlu olarak aynı kanal içerisine farklı yoğunluklarda enkapsüle edilerek osteojenik ve kondrojenik farklılaşma sağlanmıştır. Mikroakışkan sistemde oluşan laminar besi yeri akışı sayesinde aynı kanalda aynı anda iki farklı doku elde edilebilmiştir. Çalışma ile bir yüksek lisans öğrencisi tezini savunmuş ve makalesi hazırlama aşamasındadır.



İndüklenmiş pluripotent kök hücrelerden elde edilen lakrimal bez



Çakan

Zebrabalığı Modelleri

Lab.

Grup Lideri: Gülçin Çakan Akdoğan

Zebrabalığı Modelleri Laboratuvarı Kurulum Çalışmaları için Sağlanan, İBG Başlangıç Desteği (Yürütücü: Gülçin Çakan Akdoğan 2019-2021): Bu destek ile kurulmakta olan laboratuvarıda aşağıda listelenen projeler yapılmaya başlanmış olup, elde edilen ön verilerle araştırma desteği başvuruları yapılmıştır.

- Makuler Kornea Distrofisi Nadir Hastalığının Zebrabalığında Modellenmesi. Zebrabalığı, hedeflenmiş genom düzenlemelerinin kolay yapılabilmesi, kısa yaşam döngüsü, görüntüleme kolaylığı ve ilaç muamelesinin kolaylığı gibi nedenlerle nadir hastalıkların modellenmesinde sıklıkla kullanılan bir model organizmadır. Makuler Kornea Distrofisi (MKD) otozomal resesif kalıtılan bir nadir hastalık olup, kornea tabakasında birikimlerin oluşmasına bağlı ilerleyici görüş kaybına sebep olan, tedavisi henüz geliştirilmemiş bir hastalıktır. CRISPR/Cas9 aracılı genom düzenleme yöntemi ile MKD'ye sebep olan CHST6 geni mutanlığı zebrabalığı hatların geliştirilmesi ve hastalığın ilk *in-vivo* modelinin oluşturulması hedeflenmektedir. Proje kapsamında *in silico* analizlerle protein yapısı analiz edilmiş, mutasyon hedef bölgeleri belirlenmiş, sentezlenen hedef RNA'lar ve Cas9 kullanılarak mozaik mutantların elde edildiği gösterilmiştir. Heterozigot mutant hatların eldesi için çalışmalar devam etmektedir. Bu proje bir yüksek lisans tezine konu teşkil etmektedir ve elde edilen ön verilerle TÜBİTAK 1001 proje başvurusu yapılmıştır.

- Hassas Tıp Yaklaşımında Kullanılacak Zebrabalığı Kanseri Modellerinin Geliştirilmesi. İnsan kanser hücrelerinin zebrabalığı larvasına mikroyenjeksiyonu ile oluşturulan zenograft tümörleri, kanser hücrelerinin tümör oluşturma,

damarlanma ve metastaz gibi özelliklerinin kısa sürede test edildiği etkin bir modeldir. Bu projede kanser hastalarından elde edilecek primer tümör hücreleri ile zebrabalığı hasta kökenli zenograft (zPDX) modellerinin geliştirilmesi, bu hastaya özgü modeller üzerinde kanser hastasının ilaç yanıtının test edilmesi amaçlanmaktadır. Klinik pratikte uygulanabilir ilaç yanıt testi geliştirilmesi nihai hedeftir. Proje kapsamında zenograft protokolü kültüre alınmış hücrelerle optimize edilmiş ve seçilen kemoterapi ajanlarının toksisite ve doz çalışması tamamlanmıştır. Primer hücrelerin elde edilmesi üzerine çalışılmaktadır.

- Zebrabalığı Larvasının Yüksek Ölçekte Görüntülenmesi için Platformların Oluşturulması (Yürütücü: Gülçin Çakan Akdoğan, Araştırmacılar: Özlem Yeşil Çeliktas, Arif Engin Çetin): Gelişim aşamalarında büyük ölçüde saydam olan zebrabalığı, pek çok farklı amaç için yüksek çözünürlükte görüntülenmektedir. Standart görüntüleme lam alanında birkaç milimetre boyutunda olan onlarca larvanın görüntülenmesi teorik olarak mümkündür. Ancak bu örnekleri lama doğru oryantasyonda yüklemek ve örneğe zarar vermeden sabitlemekte yaşanan zorluklar yüksek ölçekte görüntüleme çalışmalarında kısıtlayıcıdır. Projenin amacı bu soruna çözüm olacak ucuz platformların geliştirilmesidir. Larvaların oryantasyonunda tam kontrol sağlayan görüntüleme çipleri tasarımları yapılmıştır. Tasarımların geliştirilmesi ve görüntü analizini kolaylaştıracak platformlar geliştirilmesi üzerine çalışılmaktadır. Bu proje bir yüksek lisans tezine konu teşkil etmektedir.

İlaç Analiz ve Kontrol
Laboratuvarı

Direktör: Soner Gündemir



Türkiye'nin ilaç alanında; GLP regülasyonlarına uyumlu çalışan ilk preklinik laboratuvarı 2019 yılında kuruldu ve uluslararası denetim başarı ile tamamlanarak sertifikasyon süreci Mart 2020'de tamamlandı.

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 ülkelerine 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 preklinik 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.



İBG-NEVCELL Platformu

Direktör: Esra Erdal



Hücresel tedaviler birimine ait Kalite Yönetim Sistemi Dokümanlarının tamamı (Tesis Ana Dosyası, Kalite El Kitabı, Prosedürler, Talimatlar ve Formlar) hazırlanmıştır.

Hücresel tedavi ürünlerinin uygun kalitede üretilebilirliği için gerekli olan üretim ve kalite kontrol testlerinin validasyon çalışmaları hastalardan numune (Kemik iliği, yağ dokusu, deri dokusu) alınarak yapılmaya başlanmıştır. Çevresel mikrobiyolojik kalite kontrol ve HVAC sistemi validasyonları test protokolleri hazır olmasına rağmen GMP laboratuvarı içerisine elektrik enerjisi sağlanamadığından dolayı planlaması yapılamamıştır.

Hücresel tedaviler biriminde yürütülecek faaliyetlere ilişkin eğitimler ulusal ve uluslararası mevzuatlar baz alınarak hafta bir kez yapılmaya başlanmış olup kayıt altına alınmaktadır.

Hücresel tedavi ürünlerinin üretiminde görev alacak personel ihtiyacı belirlenmiştir.



İBG-Biyoinformatik Platformu

Direktör: Gökhan Karakölah

İnsan Erken Embriyonik Gelişiminde Tekrarlayan DNA'nın İfade Dinamikleri

(Yürütücü: Gökhan Karakölah, Araştırmacılar: Cihangir Yandım): Literatürdeki alana ilişkin mevcut diğer araştırmaları tamamlayıcı nitelikteki bu çalışmada, hesaplamalı teknikler aracılığıyla insan erken embriyonik gelişiminde tekrarlayan DNA'nın ifade dinamikleri üzerine kapsamlı analizler gerçekleştirdik. Elde ettiğimiz sonuçlar birçok DNA satelitinin 4-hücre seviyesinde yüksek miktarda ifade edildiği ve ACRO1 ve D20S16 ifadelerinin özellikle bu noktada en yüksek

seviyeye ulaştığını gösterdi. SVA elementlerinin tamamının 8-hücre ve morula aşamalarında yüksek seviyelerde ifade edildiğini, diğer transpozonların ve küçük RNA tekrar dizilerinin ise alt tipleri arasında yüksek miktarda varyasyon olduğunu tespit ettik. Araştırmamız ayrıca, protein kodlayan genlerin promotör bölgelerinde yer alarak buralarda zenginleşen tekrar elementlerinin ifade seviyeleri ile komşu genler arasında var olabilecek potansiyel bağlantıların altını çizmiştir ve 8-hücre ve morulaya özgü ifade edilen genler ile SVA_D, LTR5_Hs and LTR70 transpozonları arasındaki olası ilişkileri ilk defa ortaya koymuştur. Çalışmamız aşama özgül ifade dinamiklerinin sadece protein kodlayan genlere ve uzun kodlanmayan RNA'lara özgü olmadığını aynı zamanda tekrar elementlerinde benzer bir ifade profiline sahip olabileceğini işaret etmektedir.

ER + / HER2-Meme Kanseriinde Tekrarlayan DNA'nın Düzensiz Ekspresyonu (Yürütücü: Gökhan Karakülah, Araştırmacılar: Cihangir Yandım): Meme kanseri üzerindeki sınırlı sayıda çalışmalar, bazı DNA tekrar elementlerinin ifadelerinde patojenik değişiklikler olduğunu göstermektedir. Bu araştırmada, 22 ER+/HER2- hastadan alınan insan meme tümörü örneklerinde, tümör ve komşu normal dokulardaki tüm tekrar elementlerinin ifade dinamiklerini kapsamlı bir şekilde incelendi. Aralarında DNA satelitleri ve transpozonların yer aldığı 56 tekrar elementinin tümörlü dokularda, normal dokulara göre diferansiyel olarak ifade edildiği ve bunların çoğunun meme kanseri için yeni olduğu belirlendi. İfadeleri östrojen reseptör geni ESR1 ile iyi derecede ilişkili olduğu hesaplanan HERVKC4-int ve HERV1_LTRc tekrar elementleri en yüksek seviyede değişim gösteren elementler olarak belirlendi. İlginç bir şekilde,

araştırmamızda REP522 and D20S16 ifadelerinin birçok anahtar meme kanseri yolağı (e.g. BRCA1, BRCA2, AKT1, MTOR, KRAS) ve sağ kalım genleri ile ilişkili olduğu göstermektedir ve bu da tekrar elementlerinin meme karsinogenezindeki önemini altını çizmektedir.

TEffectR: Lineer Regresyon Modeli ile Transpozisyonlu Elementlerin Gen Ekspresyonu Üzerindeki Potansiyel Etkilerini İncelemek için Bir R Paketi (Yürütücü: Gökhan Karakülah, Araştırmacılar: Aslı Suner, Cihangir Yandım, Nazmiye Arslan): Son yıllarda yayınlanan çalışmalar transpozonların (TE) hastalık ve gelişim gibi biyolojik bağlamlarda proksimal gen ifadeleri üzerindeki önemli regülatör görevleri olduğunun üzerinde durmaktadır. Fakat, RNA dizileme verilerinden potansiyel TE-proksimal gen ifade ilişkisinin çıkarılabildiği hesaplamalı araçlar hala bulunmamaktadır. Bu araştırmada, RNA dizileme veri setlerinin kullanarak, lineer regresyon modeli aracılığıyla, TE türlerinin proksimal gen ifadeleri üzerindeki potansiyel etkisini çalışan yeni bir R paketi geliştirdik. TEffectR adındaki R paketimiz, genel kullanıma açık RepeatMasker TE ve Ensembl gen anotasyonları ile birlikte başka R paketlerinde bulunan bazı fonksiyonlardan faydalanmaktadır. R paketimiz, kullanıcı tarafından sağlanan sıralanmış ve indekslenmiş referans genoma hizalı BAM dosyalarını kullanarak TE'lerin toplam okuma sayılarını hesaplar ve çeşitli biyolojik koşullar altındaki TE ifadeleri ile yakın genlerin transkripsiyonları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişkileri belirler. TEffectR meme kanseri hastalarından alınan normal ve tümörlü doku örnekleri ile elde edilen RNA dizileme verilerinin analizinin örnek olarak gösterildiği kullanışlı bir kılavuzu ile birlikte <https://github.com/karakulahg/TEffectR> bağlantısında ücretsiz olarak genel kullanıma açık bulunmaktadır.

WELCOME

WORKSHOP

INTERNATIONAL WORKSHOP
ON BIOBANKING FOR
RARE DISEASES
2 - 3 May 2018 - Izmir, Turkey

SYMPOSIUM

BRIDGING BIOBANKS IN
MENA COUNTRIES TO PROMOTE
RESEARCH AND HEALTHCARE
4 May 2018 - Izmir, Turkey



iBG-Biyobanka Platformu

Direktör: Neşe Atabey



İBG-Biyobanka ve Biyomoleküler Kaynaklar Platformu (İBG-BİYOBANKA)*, "ISO 20387-2018 "Biyoteknoloji - Biyobanka - Biyobanka gereklilikleri " standartlarına uygun yönetim modeli ve biyolojik materyal ihtiyacına kaliteli ve standardize bir şekilde erişim sağlayan altyapısı ile sağlık alanındaki temel ve teknolojik araştırmaların ilerlemesi için araştırmacı ve klinisyenlere destek sağlamak için kurulmuş bir "**araştırma biyobankası**"dır.

İBG-BİYOBANKA'nın temel amacı biyolojik örneklerin ve ilişkili verilerin yüksek kalitede, kolay ulaşılabilir ve sürdürülebilir koşullarda saklanması destekleyerek; toplumun daha sağlıklı yaşamasına, hastalıkların önlenmesine, erken tanı biyobelirteçlerinin, kitlerinin keşfine ve nadir hastalıklar ile kanserler için etkin korunma, tanı, tedavi ve izlem yöntemlerinin geliştirebilmesine katkı sağlamaktır.

Öncelikli olarak "**nadir hastalıklar**" ve "**kanser**" araştırmalarını desteklemeye yönelik yapılandırılan İBG-BİYOBANKA, bu hastalıkların önlenmesi, tanı ve tedavisi ile yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkı sağlamak amacıyla dört alt başlık altında faaliyetlerini sürdürmektedir:

1) Araştırma işbirlikleri ile biyolojik örnek/veri koleksiyonlarının oluşturulması, saklanması ve paylaşımı,

2) Ar-Ge faaliyetleri gerçekleştirilerek kanser ve nadir hastalık araştırmalarında kullanılacak yeni modellerin geliştirilmesi ve biyobankalanmasına katkı sağlamak,

3) Araştırma Biyobankaları ile ilgili kalite standartlarının, etik, yasal ve sosyal konularda (ELSI) düzenlemelerin oluşturulmasına, uygulanmasına ve sürdürülmesine destek olmak,

4) Araştırma Biyobankaları ile ilgili farkındalığın artmasına yönelik faaliyetler yapmak.

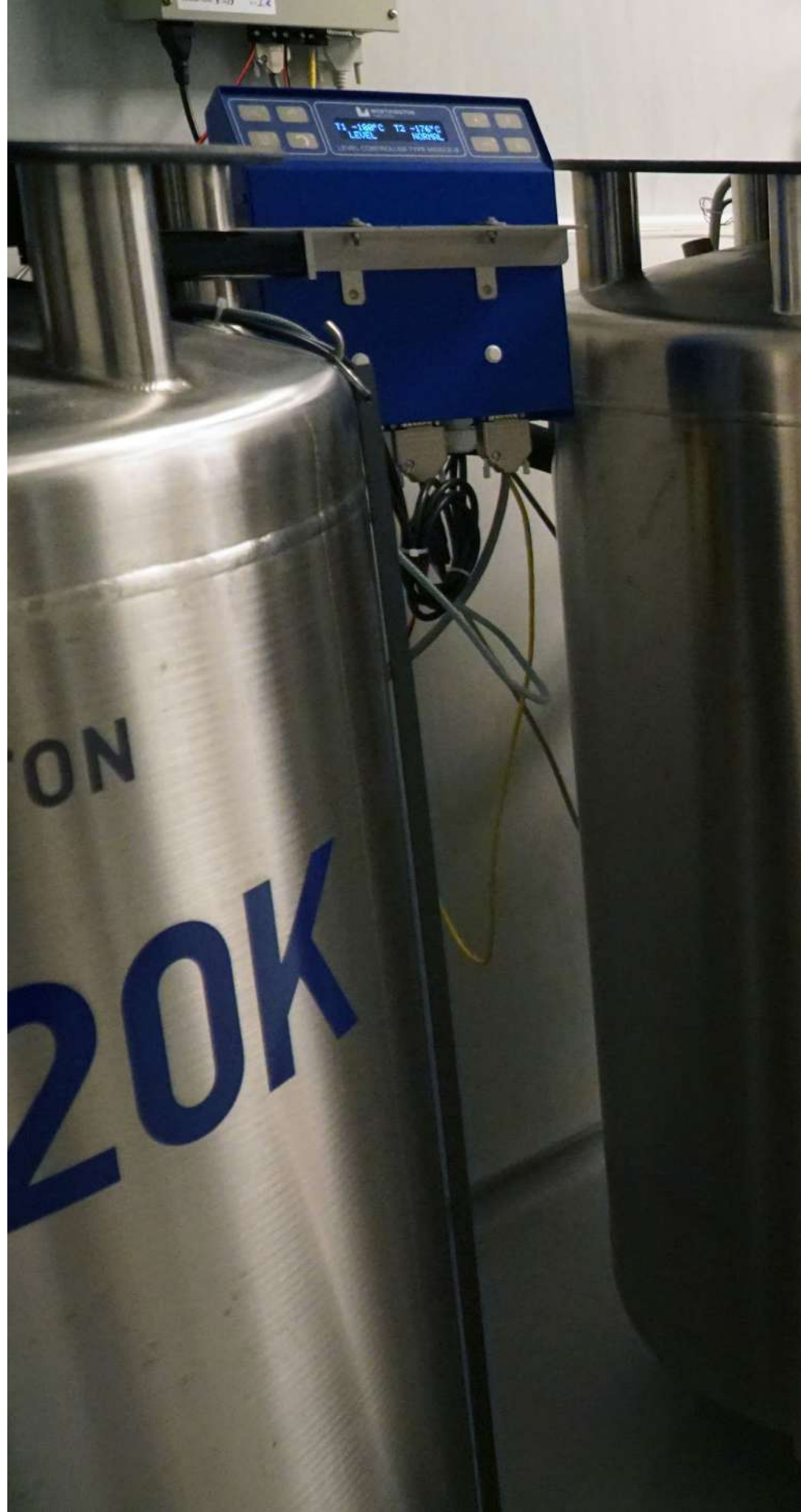
Nörolojik, Metabolik, Dejeneratif Hastalıklar için Biyolojik Örneklerin Oluşturulması, 2020-2021, Proje No: 2019-BT-1/152 (Proje

Yürütücüsü: Prof. Dr. Neşe Atabey, Araştırmacılar: Dr. Sanem Tercan Avcı, Dr. Yavuz Oktay, Prof. Dr. Şermin Genç, Prof. Dr. Nur Arslan, Prof. Dr. Ayşe Semra Hız, Doç. Dr. Canan Aslı Yıldırım, Prof. Dr. Görsev Yener, Doç. Dr. Özge Yılmaz Küsbeci, Dr. Pelin Teke Kısa, Prof. Dr. Uluç Yiş, Prof. Dr. Erdener Özer, Doç. Dr. Sinan Güven, Dr. Zümrüt Arslan Gülten, Dr. Mustafa Kayabaşı. Danışman: Prof. Dr. Mehmet Öztürk): Planlanmış olan, Bireysel ve Dönüşümsel Tıp Alanı Uygulamalı Proje İşbirliği'nin hayata geçirilmesi için sürecin ilk aşaması olarak, Fenilketonüri (PKU), Alzheimer Hastalığı : Sporadik (AD) veya ailesel (FAD), Frontotemporal Demans (FTD), Parkinson Hastalığı (PD), Progresif Supranükleer Palsi (PSP), Benign Rölandik Epilepsi (BRE), Spinal Musküler Atrofi (SMA), Maküler Kornea Distrofisi (MKD) hastalarından elde edilecek olan kan, doku gibi hasta materyalleri ile çağrının amacına yönelik olarak her hastalık için biyolojik örneklerin oluşturulması hedeflenmektedir. Biyolojik örnekler ve ilgili klinik veriler ISO 20387-2018 Biyobanka Genel Standartları kapsamında kurulmuş olan İBG biyobankasında işlenecek, saklanacak ve kalite kontrol analizleri yapılacaktır. Her hastalık için ayrı ayrı belirlenen dahil edilme/dışlama kriterleri çerçevesinde hastalık grupları oluşturulacak ve hastalık veri formları ile kayıt altına alınacaktır. Büyük çerçevede bu hastalıkların oluşumu, gelişmesi ve ilerlemesinde rol oynayan genlerin keşfi için moleküler/tıbbi biyoloji ve genetik, kompütasyonel biyoloji ve biyoinformatik gibi farklı disiplinlerde uzman bilim insanı ve ekipleri, klinik ve teknolojik bilgi ve

deneyimlerini biraraya getirerek çok merkezli ve çok disiplinli bir çalışma yapmak hedeflenmiştir.

Türkiye HCC Biyobankası ve Moleküler Karakteristiği, 2020-2021, Proje No: 2019-BT-1/196 (Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Hikmet Akkız. Araştırmacılar: 16 farklı merkezden hepatobiliyer kanserler alanında yetkin gastroenterolog ve transplantasyon cerrahları, patoloji ve radyoloji uzmanları toplam 31 klinisyen ile İBG'den Prof. Dr. Neşe Atabey, Dr. Sanem Tercan Avcı araştırma ekibinde, Prof. Dr. Mehmet Öztürk danışman olarak yer almaktadır.): Bu proje, HCC oluşumu, gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayan, spesifik olarak transplantasyon sonrası rekürrens gelişimini düzenleyen genlerin keşfine katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Proje kapsamında HCC tanısı almış hastaların tümör ve tümöre komşu alanlardan alınan örneklerde, ayırıcı tanı ve prognoza yönelik olarak kolanjiokarsinom(CC) ve nadir gözlenen kombine HCC ve CC tümör örnekleri toplanarak bu örneklerden -omiks analizleri yapılması planlanmıştır. Biyolojik örnekler ve ilgili klinik veriler ISO 20387-2018 Biyobanka Genel Standartları kapsamında kurulmuş olan İBG biyobankasında işlenecek, saklanacak ve kalite kontrol analizleri yapılacaktır. Bu analizler sonucunda elde edilen verilerin, HCC gelişimi ve ilerlemesindeki mekanizmaları anlamamıza katkı sağlamasının yanı sıra, ülkemizdeki HCC'lerde genetik ve etiyolojik faktörler ile ilintili özelliklerin tanımlanması, HCC gelişimi ve rekürrens için risk öngörüsü yapmada kullanılabilecek yeni biyobelirteçlerin ve tedavi hedeflerinin keşfi ile sonuçlanması hedeflenmektedir.





*İBG-BİYOBANKA, Türkiye'yi "Avrupa Birliği Araştırma Altyapıları - Biyobanka ve Biyomoleküler Kaynaklar Araştırma Altyapısı, BBMRI-ERIC" kapsamında ulusal bağlantı noktası (BBMRI- tr) olarak temsil etmektedir (<https://bbmri.ibg.edu.tr>).

İş Geliştirme ve Proje Destek Ofisi

İBG araştırmacılarının uygun destek programlarına başvuru yapmasını sağlamak, doğru partnerlere ulaşımını kolaylaştırmak ve yürüttükleri projelerin daha etkili yönetilmesini sağlamak amacıyla "Proje Destek ve Yönetimi Ofisi" kurulmuş olup önümüzdeki dönemde uzman kadrosunun genişletilmesi planlanmaktadır. Proje Destek ve Yönetimi Ofisinin faaliyete geçmesi ile birlikte araştırma projelerinin idari yönetimine ilişkin süreçlerde araştırmacılarımıza sunulan desteğin kapsam ve niteliğinin artması sağlanmıştır.

Araştırmacılarımızın proje başvurularına ilişkin verilerini girebilecekleri ve izleyebilecekleri "Proje Bilgi Sistemi" İBG bünyesinde geliştirilerek araştırmacılarımızın hizmetine sunulmuştur. Proje fikri aşamasından fikrin tescili ve ticarileştirilmesi aşamasına kadar farklı süreçler için birbirini tamamlayacak şekilde iş akışları oluşturulmaktadır.

İBG araştırmacılarının sanayi ile işbirliğinin güçlendirilmesi amacıyla 12 Aralık 2019 tarihinde "İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi Tanıtım ve İşbirliği Toplantısı" düzenlenmiştir. 21 farklı kurum ile 69 görüşme gerçekleştirildiği bu etkinlikte pek çok işbirliğinin tohumları atılmıştır.

Buna ek olarak 2020 yılında kurulacak Bilimsel Yazım ve Tanıtım Ofisi ile İBG araştırmacılarının uluslararası projelerde rekabetinin artırılmasına yönelik çalışmalar başlatılacaktır.

Teknolojik Üretim ve Ekonomik Katkı

2019 yılında, fikri haklar konusunda İBG'nin izleyeceği yol haritası netleştirilmiş ve bu yol haritası araştırmacılara aktarılmıştır. Bu bağlamda, İBG'de gerçekleştirilecek buluşlar ve eserler 3 farklı yasanın konusudur: 1) 6550 sayılı Araştırma Altyapılarını Desteklenmesine Dair Kanun; 2) 6769 sayılı Sinai 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" oluşturulmuştur. Bu iş akışı kullanılarak, 2019 yılı içinde 2 adet patent başvurusu yapılmıştır. Bir patent ön inceleme süreci tamamlanmış olup patent başvuru aşaması devam etmektedir. Önümüzdeki dönemde, patent başvurusu sayısının artması, başvurusu yapılan patentlerin tescillenmesi ile lisanslama çalışmalarının başlaması hedeflenmektedir.

Çalışmalarımızın ticarileşmesi ve ekonomik katkısının olabilecek en üst düzeye çıkması için özel sektör firmalarıyla yapılan veya yapılması planlanan ortak çalışmaların sayısında büyük artış kaydedilmiştir. Bu ortak çalışmaların en önemlisi TÜBİTAK 1007 programı kapsamında desteklenen ve yaklaşık 20 milyon lira bütçeli bir biyobenzer geliştirme projesidir. Bu projede önemli aşama kaydedilmiş ve aylar içerisinde endüstriyel partnere üretim prosesinin transfer edilmesi planlanmaktadır. Ayrıca, Asya Biyomedikal firması ile, önemli bir göz hastalığına yenilikçi bir tedavi bulma amacıyla ortak bir 1003 projesi yürütülmektedir. Özel sektör işbirliklerinin kazandığı ivmenin en önemli göstergesi, TÜBİTAK 1003 programına yapılan başvurularda görülmektedir. İBG araştırmacıları, özel şirket partnerleri ile toplamda 7 farklı 1003 proje başvurusu yapmışlar ve bunlardan 3 tanesi

2019 yılı içinde kabul edilmiştir. Bunlara ek olarak, ABD kökenli olan ve biyobenzer geliştirme üzerine çalışan bir start-up ile 3 farklı biyobenzeri beraber geliştirmek ve pazarlamak için anlaşma aşamasına gelinmiştir. Bu anlaşma ile beraber İBG, 3 farklı biyobenzerin geliştirilmesine başlamış ve 2019 sonu itibarıyla iki projede biyobenzer üreten klonlar elde edilmiştir. Böylece, İBG biyoteknolojik ilaç geliştirme ve analizi alanında bilgi ve teknoloji açısından Türkiye'nin en donanımlı merkezi haline gelmek yolunda önemli bir adım atmıştır.

Ayrıca, 2019 yılında İBG araştırmacıları tarafından kurulacak ilk start-up firmasının kurulumuna başlanmıştır. Kısa süre içerisinde bu firma kurularak tıbbi cihaz geliştirme çalışmalarına ve ticari faaliyetlerine başlayacaktır. İlerleyen yıllarda başka start-up firmaların da kurulması beklenmektedir. Kurulan bu firmaların erken girişim sermayesine ulaşabilmesinin önündeki engellerin kaldırılması için de çalışmalar yapılmaktadır.

Son olarak, 2019 yılı içinde, ülkemizdeki ilk GLP sertifikalı prelinik laboratuvarı İBG bünyesinde kurulmuştur. Prelinik testler orijinal ilaç geliştirmenin önemli aşamalarından biridir ve bu çalışmaların GLP sertifikalı laboratuvarlarda yapılması gerekmektedir. İlaç şirketleri prelinik testler için her yıl milyarlarca dolar harcamaktadır. Dolayısıyla, prelinik laboratuvarımızın kurulmasıyla, İBG bu pazardan pay alma şansına kavuşmakla kalmamış, Türk ilaç firmaları da ülkemizde prelinik hizmetini avantajlı fiyat ve sürelerde kendilerine sunabilecek bir alternatifte kavuşmuşlardır. Bu bağlamda, İBG prelinik laboratuvarları, uzun vadede hem İBG hem de ülkemiz ilaç sektörü için katma değer yaratacaktır.

Yayın Faaliyetleri

2019 yılında İBG adresli olarak toplam 41 uluslararası makale yayımlanmış olup, bu yayınların 14'ü WOS Q1 grubu dergilerde ve 2 adedi etki faktörü 10 üzerinde olan dergilerde yayımlanmıştır. İBG'de gerçekleşen projelerden kaynaklanan 2 patent başvurusu yapılmıştır, bir ön patent başvurusu yapılmış olup incelemesi devam etmektedir.



2

Etki faktörü 10 üzerinde olan dergilerde yayınlanan makale sayısı

4114

Uluslararası Makale

WOS Q1 grubu dergilerde yayınlanan makale sayısı



2

Patent Başvurusu

2019 yılı yayın listesi

1. Yandım C, Karakulah G. Dysregulated expression of repetitive DNA in ER+/HER2- breast cancer. Cancer Genetics. 2019 November; 239: 36-45. doi:10.1016/j.cancergen.2019.09.002.
2. Seda Nur Topkaya and Arif E. Cetin. Investigation of Metal Ion Effect on Specific DNA Sequences and DNA Hybridization. Electroanalysis. 2019 August; 31: 1-8. doi:10.1002/elan.201900391.
3. Delman M, Avcı ST, Akçok İ, Kanbur T, Erdal E, Çağır A. Antiproliferative activity of (R)-4'-methylklavuzon on hepatocellular carcinoma cells and EpCAM+/CD133+ cancer stem cells via SIRT1 and Exportin-1 (CRM1) inhibition. European Journal of Medicinal Chemistry. 2019 October; 180: 224-237. doi:10.1016/j.ejmech.2019.07.024.
4. Soheil Akbari, Nur Arslan, Şerif Şentürk, Esra Erdal. Next-Generation Liver Medicine Using Organoid Models. Frontiers in Cell and Developmental Biology-Stem Cell Research. 2019 December; 7: 345. doi:10.3389/fcell.2019.00345.
5. Soheil Akbari, Gulben Gurhan Sevinc, Nevin Ersoy, Onur Başak, Kübra Kaplan, Kenan Sevinç, Erkin Özel, Berke Sengun, Eray Enustun, Burcu Özçimen,..... Robust, long-term culture of endoderm derived hepatic organoids (eHEPOs) for disease modeling. Stem Cell Reports. 2019 September. doi:10.1016/j.stemcr.2019.08.007.
6. Yandim, Cihangir; Karakulah, Gokhan. Expression dynamics of repetitive DNA in early human embryonic development. BMC GENOMICS. 2019 May; 20. doi:10.1186/s12864-019-5803-1.

- 7 .** Arif E. Cetin, and Seda Nur Topkaya. Plasmonic Diffraction Field Pattern Imaging Could Resolve Ultra-Sensitive Bio-Information. ACS PHOTONICS. 2019 November; 6 (11): 2626-2635. doi:10.1021/acsp Photonics.9b01076.
- 8.** Tavsan, Z., Ayar Kayali H. EpCAM-claudin-tetraspanin-modulated ovarian cancer progression and drug resistance. Cell Adhesion & Migration. 2019 December; 14: 57-68. doi:10.1080/19336918.2020.1732761.
- 9.** Sharma AB, Dimitrov S, Hamiche A, Van Dyck E.. Centromeric and ectopic assembly of CENP-A chromatin in health and cancer: old marks and new tracks. Nucleic Acids Res. 2019 February; 47 (3): 1051–1069. doi:10.1093/nar/gky1298.
- 10.** Pavlopoulou A, Karaca E, Balestrazzi A, Georgakilas AG. In Silico Phylogenetic and Structural Analyses of Plant Endogenous Danger Signaling Molecules upon Stress. Oxidative medicine and cellular longevity. 2019 July; 2019: 8683054. doi:10.1155/2019/8683054.
- 11.** Tavsan, Z., Ayar Kayali H. Flavonoids showed anticancer effects on the ovarian cancer cells: Involvement of reactive oxygen species, apoptosis, cell cycle and invasion. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019 August; 116: 109004. doi:10.1016/j.biopha.2019.109004.
- 12.** Karaoğlu M, Erden-Karaoğlu F, Yılmaz S, İnan M. Identification of major ADH genes in ethanol metabolism of *Pichia pastoris*. Yeast (Chichester, England). 2019 October. doi:10.1002/yea.3443.
- 13.** Nazlı Eda Kaleli, Murat Karadag, Sibel Kalyoncu. Phage display derived therapeutic antibodies have enriched aliphatic content: Insights for developability issues. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics. 2019 July; 87 (7): 607-618. doi:10.1002/prot.25685.
- 14.** Karacicek B, Erac Y, Tosun M. Functional consequences of enhanced expression of STIM1 and Orai1 in Huh-7 hepatocellular carcinoma tumor-initiating cells.. BMC cancer. 2019 July; 19 (1): 751. doi:10.1186/s12885-019-5947-z.
- 15.** Okonechnikov K, Erkek S, Korbel JO, Pfister SM, Chavez L. InTAD: chromosome conformation guided analysis of enhancer target genes. BMC bioinformatics. 2019 January; 20 (1): 60. doi:10.1186/s12859-019-2655-2.
- 16.** Arif E. Cetin. Effect of Left handed Materials in Surface Plasmon Excitation and Propagation Length. Turkish Journal of Physics. 2019 February; 43: 26-36. doi:10.3906/fiz-1804-9.
- 17.** Ege Ulgen, Ozge Can, Kaya Bilguvar, Yavuz Oktay, Cemaliye Akyerli, Ayça Danyeli, Cengiz Yakicier, Ugur Sezerman, Necmettin Pamir Koray Özdoğan. Whole Exome Sequencing-Based Analysis Identifies DNA Damage Repair Deficiency as a Major Contributor to Gliomagenesis in Adult Diffuse Gliomas. J Neurosurg. 2019 April: 1-12. doi:10.3171/2019.1.JNS182938.
- 18.** Kursun, Deniz; Kucuk, Can. Systematic analysis of the frequently amplified 2p15-p16.1 locus reveals PAPOLG as a potential proto-oncogene in follicular and transformed follicular lymphoma. TURKISH JOURNAL OF BIOLOGY. 2019 ; 43 (2). doi:10.3906/biy-1810-2.
- 19.** Karakulah 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 December; 7: e8192. doi:10.7717/

peerj.8192.

20. Ana Töpf, Yavuz Oktay, Sunitha Balaraju, Elmasnur Yilmaz, Ece Sonmezler, Uluc Yis, Steven Laurie, Rachel Thompson, Andreas Roos, Daniel G MacArthur, Severe neurodevelopmental disease caused by a homozygous TLK2 mutation. . 2019 June. doi:10.17863/CAM.40761.

21. Düzgün MB, Theofilatos K, Georgakilas AG, Pavlopoulou A. A Bioinformatic Approach for the Identification of Molecular Determinants of Resistance/Sensitivity to Cancer ThermoTherapy.. Oxidative medicine and cellular longevity. 2019 November; 2019: 4606219. doi:10.1155/2019/4606219.

22. Senem Demir, Cigdem Özen, Meltem Ceylan-Ünlüsoy, Mehmet Öztürk, Oya Bozdağ-Dündar. Novel Furochromone Derivatives: Synthesis and Anticancer Activity Studies. Journal of Heterocyclic Chemistry. 2019 April; 56 (4): 1341-1351. doi:10.1002/jhet.3508.

23. Shome S, Parra RG, Fatima N, Monzon AM, Cuypers B, Moosa Y, Coimbra NDR, Assis J, Giner-Delgado C, Dönertaş HM, Cuesta-Astrozy Y, Saarunya G, Allali I, Gupta S, Srivastava A, Kalsan M, Valdivia C, J Olguin-Orellana G, Papadimitriou S, Parisi D, Kristensen NP, Rib L, Guebila MB, Bauer E, Zaffaroni G, Bekkar A, Ashano E, Paladin L, Necci M, Moreyra NN, Rydén M, Villalobos-Solís J, Papadopoulos N, Rafael C, Karakulak T, Kaya Y, Gladbach Y, Dhanda SK, Šoštarić N, Alex A, DeBlasio D, Rahman F. Global network of computational biology communities: ISCB's Regional Student Groups breaking barriers.. F1000Research. 2019 September; 8. doi:10.12688/f1000research.20408.1.

24. Merve Arslan, Dilara Karadag, Sibel Kalyoncu. Protein engineering approaches for antibody

fragments: directed evolution and rational design approaches. Turkish Journal of Biology. 2019 February; 43 (1): 1-12. doi:10.3906/biy-1809-28.

25. Dafsari HS, Sprute R, Wunderlich G, Daimagüler HS, Karaca E, Contreras A, Becker K, Schulze-Rhonhof M, Kiening K, Karakulak T, Kloss M, Horn A, Pauls A, Nürnberg P, Altmüller J, Thiele H, Assmann B, Koy A, Cirak S. Novel mutations in KMT2B offer pathophysiological insights into childhood-onset progressive dystonia.. Journal of human genetics. 2019 August; 64 (8): 803-813. doi:10.1038/s10038-019-0625-1.

26. Suner A, Carr BI, Akkiz H, Karakulah G, Üsküdar O, Yalçın K, Kuran S, Tokat Y, Yılmaz S, Özakyol A, Tokmak S, Ballı T, Yücesoy M, Bahçeci Hİ.... C-Reactive Protein and Platelet-Lymphocyte Ratio as Potential Tumor Markers in Low-Alpha-Fetoprotein Hepatocellular Carcinoma. Oncology. 2019 ; 96 (1): 25-32. doi:10.1159/000492473.

27. Sengez B, Aygün I, Shehwana H, Toyran N, Tercan Avci S, Konu O, Stemmler MP, Alotaibi H. The Transcription Factor Elf3 Is Essential for a Successful Mesenchymal to Epithelial Transition.. Cells. 2019 August; 8 (8). doi:10.3390/cells8080858.

28. Erkek S, Johann PD, Finetti MA, Drosos Y, Chou HC, Zapatka M, Sturm D, Jones DTW, Korshunov A, Rhyzova M, Wolf S, Mallm JP, Beck K, Witt O, Kulozik AE, Frühwald MC, Northcott PA, Korbel JO, Lichter P, Eils R, Gajjar A, Roberts CWM, Williamson D, Hasselblatt M, Chavez L, Pfister SM, Kool M. Comprehensive analysis of chromatin states in atypical teratoid/rhabdoid tumor identifies diverging roles for SWI/SNF and Polycomb in gene regulation . Cancer Cell.

2019 January; 35 (1): 95-110. doi:10.1016/j.ccell.2018.11.014.

29. Shukla, MS; Syed, SH; Boopathi, R; Ben Simon, E; Nahata, S; Ramos, L; Dalkara, D; Moskalenko, C; Travers, A; Angelov, D; Dimitrov, S; Hamiche, A; Bednar, J. Generation of Remosomes by the SWI/SNF Chromatin Remodeler Family. *Scientific Reports*. 2019 October; 9. doi:10.1038/s41598-019-50572-8.

30. Dimitriou NM; Pavlopoulou A; Tremi I; Koukoulas V; Georgakilas AG. Prediction of Gold Nanoparticle and Microwave-Induced Hyperthermia Effects on Tumor Control via a Simulation Approach. *Nanomaterials*. 2019 February; 9 (2): E167. doi:10.3390/nano9020167.

31. Begüm Demirkurt, Gulcin Cakan-Akdogan, Yasar Akdogan. Preparation of albumin nanoparticles in water-in-ionic liquid microemulsions. *Journal of Molecular Liquids*. 2019 December; 295: 117713. doi:10.1016/j.molliq.2019.111713.

32. Yiş U., Hız S., Güneş S., Diniz G., Sönmezler E., Yılmaz E., Oktay Y. . Dihydropyridine receptor congenital myopathy in a consanguineous Turkish family. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2019 June; 6 (3): 377-384. doi:10.3233/JND-190383.

33. Sen, Betül; Kalhan, Hatice Kubra; Demir, Volkan; Guler, Egemen Erdem; Kayali, Hulya Ayar; Subasi, Elif. Crystal structures, spectroscopic properties of new cobalt(II), nickel(II), zinc (II) and palladium(II) complexes derived from 2-acetyl-5-chloro thiophene thiosemicarbazone: Anticancer evaluation. *MATERIALS SCIENCE & ENGINEERING C-MATERIALS FOR BIOLOGICAL APPLICATIONS*. 2019 May; 98: 550-559. doi:10.1016/j.msec.2018.12.080.

34. Seda Nur Topkaya, and Arif E. Cetin. Determination of Electrochemical Interaction Between 2-(1H-benzimidazol-2-yl) Phenol and DNA Sequences. *ELECTROANALYSIS*. 2019 August; 31 (8): 1554-1561. doi:10.1002/elan.201900199.

35. Türkdogan D, Matthews E, Usluer S, Gündoğdu A, Uluç K, Mannikko R, Hanna MG, Sisodiya SM, Çağlayan HS. Possible role of SCN4A skeletal muscle mutation in apnea during seizure. *Epilepsia open*. 2019 July; 4 (3): 498-503. doi:10.1002/epi4.12347.

36. Arif E. Cetin, and Seda Nur Topkaya. Photonic Crystal and Plasmonic Nanohole Based Label-Free Biodetection. *Biosensors & Bioelectronics*. 2019 May; 132: 196-202. doi:10.1016/j.bios.2019.02.047.

37. Schulz H, Ruppert AK, Zara F, Madia F, Iacomino M, S Vari M, Balagura G, Minetti C, Striano P, Bianchi A, Marini C, Guerrini R, Weber YG, Becker F, Lerche H, Kapser C, Schankin CJ, Kunz WS, Möller RS, Oliver KL, Bellows ST, Mullen SA, Berkovic SF, Scheffer IE, Caglayan H, Ozbek U, Hoffmann P, Schramm S, Tsortouktzidis D, Becker AJ, Sander T. No evidence for a BRD2 promoter hypermethylation in blood leukocytes of Europeans with juvenile myoclonic epilepsy.. *Epilepsia*. 2019 May; 60 (5): e31-e36. doi:10.1111/epi.14657.

38. Sag D, Ayyildiz ZO, Gunalp S, Wingender G. The Role of TRAIL/DRs in the Modulation of Immune Cells and Responses.. *Cancers*. 2019 September; 11 (10): 1469. doi:10.3390/cancers11101469.

39. Szmyd R, Niska-Blakie J, Diril MK, Renck Nunes P, Tzelepis K, Lacroix A, van Hul N, Deng LW, Matos J, Dreesen O, Bisteau X, Kaldis P.

Premature activation of Cdk1 leads to mitotic events in S phase and embryonic lethality. *Oncogene*. 2019 February; 38 (7): 998-1018. doi:10.1038/s41388-018-0464-0.

40. Azbazdar Y, Ozalp O, Sezgin E, Veerapathiran S, Duncan AL, Sansom MSP, Eggeling C, Wohland T, Karaca E, Ozhan G. More Favorable Palmitic Acid Over Palmitoleic Acid Modification of Wnt3 Ensures Its Localization and Activity in Plasma Membrane Domains. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2019 November; 7: 281. doi:10.3389/fcell.2019.00281.

41. Habibe Durmaz, Arif E Cetin, Yuyu Li, and Roberto Paiella. A Polarization Insensitive Wide-Band Perfect Absorber. *ADVANCED ENGINEERING MATERIALS*. 2019 August; 21 (8): 1900188. doi:10.1002/adem.201900188.

Etkinlik Faaliyetleri

2019 yılı içerisinde Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Histoloji ve Embriyoloji Bölümü'nden 24 lisans öğrencisine, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 40 lisans öğrencisine, DEÜ'den 25 Bonn-Twinning Projesi öğrencilerine ve İzmir Özel Tefvik Fikret Lisesi'nden 5 lise öğrencisine İBG'de Meslek Tanıtım Etkinliği düzenlenmiştir.

Temmuz ve Ağustos aylarında olmak üzere yaz döneminde iki kez staj programı açılmış ve staj yapmaya hak kazanan toplam 45 öğrenciye İş Sağlığı ve Güvenliği ile Biyogüvenlik Eğitimleri verilmiştir. Staj öğrencileri 20 ya da 30 iş günü olarak stajlarını İBG'de yer alan araştırma gruplarında tamamlamıştır.

Özel sektörden 30 diğer kurumlardan 60 kişinin katılımı ile B2B etkinliği düzenlenmiş ve etkinlikte İBG araştırma ve hizmet birimleri tanıtılarak ikili işbirliği görüşmeleri yapılmıştır. Bu toplantıya ilaç şirketleri, İZKA, global teknoloji biyoteknoloji şirketleri vb. katılım göstermiştir.

2019 yılında İBG dört büyük etkinliğe ev sahipliği yapmıştır. Bunlardan iki tanesi EMBO tarafından desteklenen uluslararası konferans ve çalıştayıdır. Toplam 24 kişi katılmıştır, katılımcıların 3'ü yurtdışından gelmiştir. Ayrıca iki tane uluslararası konferans düzenlenmiştir. Bunlardan bir tanesi İBG Bilim Günü adı altında her yıl düzenlenmesine karar verilen etkinliktir. Toplam katılımcı sayısı 412'dir. Etkinliğin sonunda alanında çığır açıcı çalışmalar yapmış genç araştırmacıları desteklemek üzere İBG Bilim Madalyası verilmiştir. Bu yılki madalyanın sahibi Doç. Dr. Tamer Önder olmuştur.

Bunlara ek olarak toplam 19 adet eğitim semineri, proje bilgilendirme toplantıları ve ürün tanıtım toplantısı düzenlenmiştir.

28 24 2
Dış Seminer İç Seminer Uluslararası Konferans



2019 yılında 28 adet dış seminer verilmiştir. Bunlardan 10 tanesi yurtdışı kurumlardan gelen alanında deneyimli araştırmacılar tarafından verilmiştir. İBG araştırmacılarının gerçekleştirdikleri çalışmaları İBG içerisindeki diğer araştırmacılar ile paylaşma amacıyla 2019 yılında 24 iç seminer düzenlenmiştir.

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 2 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 yöneticilerinden ikisi 2019 yılında "Küresel Eğilimlere Göre Yükselen Teknolojiler" ve "Bilim, Teknoloji ve Yenilik Ekosisteminin Etkileştirilmesi" ana başlıklarında



düzenlenen 4. Yurt Dışındaki Türk Bilim İnsanları Kurultayı'na katılmışlar ve gerek ülkemizdeki bilim ve teknoloji politikalarının oluşmasına katkı sağlamanın yanısıra, ulusal ve uluslararası entegrasyonuna katkı sağlamıştır. ülkemizdeki araştırma ve işbirliği olanaklarını tanıtmıştır. İBG 2019 yılında European Molecular Biology Organization (EMBO) ve European Molecular Biology Laboratories (EMBL) temsilcileri ile aktif iletişimini sürdürerek, EMBL ve EMBO temsilcilerinin İBG müdürü ve grup liderleri ile toplantılar yapması sağlanmıştır. Bu kapsamda daha önceki yıllarda olduğu gibi, İBG'de EMBL ve EMBO destekli yeni kurs ve çalıştayların düzenlenmesine yönelik çalışmalar aktif olarak devam etmektedir. 2019 yılında ulusal düzeyde

toplam 26, uluslararası düzeyde toplam 26 kongre, konferans, seminer ya da çalıştayda konuşmacı olarak İBG'yi temsilen toplam 52 etkinliğe katılım gösterilmiştir.

İBG'nin uluslararası **araştırma konsorsiyumları/organizasyonları** ile işbirlikleri arasında 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. 2019 yılında Ulusal Koordinatör olarak Biyobanka ve Biyomoleküler Kaynaklar Araştırma Altyapısı (BBMRI-ERIC) Yönetim Kurulu ve Üyeler Kurulu ile etkileşimini sürdürmüş, ancak Avrupa Birliği Araştırma Altyapıları (ERIC) kapsamında Türkiye'nin pozisyonunun kesinleşmemiş olması nedeniyle üyelik ücretinin ödenmesi ve toplantılara katılım gerçekleşmemiştir. Bu altyapılarda Türkiye'nin temsilinin devamını ve geliştirilmesini sağlamak için süreç 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 2019 yılında ulusal düzeyde proje temelli olarak **Türkiye'nin** birçok bölgesinden üniversiteler ve araştırma kurumları ile (Dokuz Eylül Üniversitesi, Ege Üniversitesi, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Katip Çelebi Üniversitesi, Hacettepe Üniversitesi, Acıbadem Üniversitesi, Ankara Üniversitesi, Koç Üniversitesi, Bilkent Üniversitesi, Gebze Teknik Üniversitesi) ve hastaneler (Tepecik Eğitim

ve Araştırma Hastanesi, Memorial Diyarbakır Hastanesi, İstanbul Memorial Hastanesi Bahçelievler Organ Nakli Merkezi, DEÜ hastanesi) gerçekleştirdikleri işbirlikleri kapsamında projeler sürdürmektedirler.

Buna 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 **İngiltere'de** University College London, Cambridge University, Newcastle University upon Tyne, University of Oxford, Weatherall Medicine Institute, University of Warwick, Kings College London; **İtalya'da** Università Degli Studi di Roma La Sapienza, Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Axxam Spa, Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Politecnico di Milano; **Almanya'da** Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München ve Tamirna GmbH; **Fransa'da** Institute of Advanced Biosciences, Lyon Cancer Center, Apofas Biotech ve Institut National De La Santé et De La Recherche Médicale, IGBMC (Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology), INSERM UMR1138, Cordeliers Research Center; **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 Montreal (IRCM) ve University of Ottawa; **ABD'de** 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; **Estonya'da** Estonian University of Life Sciences sayılabilir.

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** 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, Strasbourg Üniversitesi ve Protip Medical firması; **İsviçre'de** ETH Zürih Kimya ve Biyomühendislik Enstitüsü, **Fransa, ABD'den** 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** Konstanz Üniversitesi gibi merkezler ile ortak projeler kapsamında işbirlikleri yapılmıştır.

İBG'nin nadir hastalıklar alanında ulusal bir merkez olma yönündeki vizyonu kapsamında bir HORIZON 2020 "ERA Chair" proje başvurusu yapılmış olup, bu proje kapsamında özellikle Avrupa ve MENA ülkelerinden uluslararası tanınmış bilim insanlarından oluşan bir ekibin oluşturulması çalışmaları devam etmektedir.

İkinci aşama başvurusu yapılan TÜBİTAK 1004 projesi kapsamında ise Gebze Teknik Üniversitesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Özel sektör partnerleri olarak NovaGenx, Mustafa Nevzat, Abdi İbrahim

ve Multigen ile ortak çalışarak ülkemiz için kritik biyoteknolojik ilaç, tanı kiti ve hücresel tedavi ürünlerinin üretimine yönelik çalışmalar yapılması planlanmıştır.

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 proje ofisi aracılığı ile güncel proje çağrılarının takibi ve ortak arayan ekiplerin bir araya gelmesini kolaylaştırıcı faaliyetler sürdürülmektedir.

2019 yılında İBG'nin bölgesel ve ulusal bir merkez olma yönündeki bir diğer girişimi İzmir'deki ve Ege bölgesindeki Üniversiteler ile ortak projeler ve ürünler geliştirmek üzere yapmakta olduğu ikili işbirliği anlaşmalarıdır. Bu kapsamda Ege Üniversitesi, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, İzmir Ekonomi Üniversitesi, İzmir Yaşar Üniversitesi, İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi ile görüşmeler ve çalıştaylar yapılarak sinerji oluşturacak ikili işbirlikleri geliştirilmektedir.

Merkezimizin uluslararası araştırma merkezleri ağında layık olduğu yerini alabilmesi, özellikle AB ülkeleri ile MENA ülkeleri arasında bir buluşturucu rol oynayabilmesi için, daha özel uygulamalar geliştirmemiz gerektiğine inanıyoruz. Bu bağlamda, uluslararası ilişkilerimizi profesyonelce koordine etmek için bu işlerde deneyimli bir kişinin merkezimize kazandırılması planlanmaktadır.

Performans Sonuçları Tablosu

PERFORMANS HEDEFLERİ 2018

	Planlanan	Gerçekleşen	Gerçekleşme Yüzdesi
Toplam Yayın sayısı	40	46	% 115
Etki değeri yüksek dergilerde yayımlanan yayın sayısı (Etki faktörü 10 ve üzeri olan yayınlar)	0	3	% 300

Teknolojik Üretim ve Ekonomik Performans

Sanayi kontratlı yeni proje sayısı	2	0	-
Sanayi kontratlı yeni proje bütçesi (bin TL)	300	0	-
Uluslararası kaynaklardan fonlanan yeni proje sayısı	3	5	% 167
Uluslararası kaynaklardan fonlanan yeni proje bütçesi (bin TL)	1.500	706	% 47
Yeni proje sayısı	17	24	% 141
Yeni projelerin toplam bütçesi (bin TL)	7.550	7.306	% 97
Aktif proje sayısı	32	40	% 125
Aktif proje bütçesi (bin TL)	4.294	5.787	% 135
Patent başvuru sayısı	2	0	-
Tescil edilen patent sayısı	0	0	-
Lisanslanan patent sayısı	0	0	-
Yeni kurulan spin-off sayısı	0	0	-
Hizmet gelirleri (bin TL)	150	190	% 127
Dış kullanıcı sayısı	150	104	% 69

PERFORMANS HEDEFLERİ 2019

	Planlanan	Gerçekleşen	Gerçekleşme Yüzdesi
Toplam Yayın sayısı	60	50	% 83
Etki değeri yüksek dergilerde yayımlanan yayın sayısı (Etki faktörü 10 ve üzeri olan yayınlar)	1	2	% 200

Teknolojik Üretim ve Ekonomik Performans

Sanayi kontratlı yeni proje sayısı	5	1	% 20
Sanayi kontratlı yeni proje bütçesi (bin TL)	750	2.000	% 267
Uluslararası kaynaklardan fonlanan yeni proje sayısı	4	6	% 150
Uluslararası kaynaklardan fonlanan yeni proje bütçesi (bin TL)	2.000	1.589	% 79
Yeni proje sayısı	25	18	% 72
Yeni projelerin toplam bütçesi (bin TL)	10.750	13.169	% 123
Aktif proje sayısı	51	54	% 106
Aktif proje bütçesi (bin TL)	8.292	7.526	% 91
Patent başvuru sayısı	4	2	% 50
Tescil edilen patent sayısı	0	0	-
Lisanslanan patent sayısı	0	0	-
Yeni kurulan spin-off sayısı	0	0	-
Hizmet gelirleri (bin TL)	300	82	% 27
Dış kullanıcı sayısı	200	152	% 76

Performans Sonuçlarının Değerlendirilmesi

2019 sonuçları, hedeflenen ve ulaşılan değerler açısından karşılaştırıldığında, merkezimizin başarılı bir yıl geçirdiği açıkça görülmektedir. Temel performans göstergelerinin büyük çoğunluğunda hedefler aşılmıştır. Özellikle sanayi kontratlı yeni proje bütçesi, uluslararası kaynaklardan sağlanan yeni proje sayısı, yeni projelerin toplam bütçesi ve aktif proje ve etki değeri yüksek dergilerde makale sayısında hedeflerimizi aştık. Toplam yayın sayısı, uluslararası kaynaklardan fonlanan

yeni proje bütçesi, yeni proje sayısı ve dış kullanıcı sayısında ise % 70-91 arasında hedeflere ulaşılmıştır. Diğer hedefler arasında, özellikle hizmet gelirleri ve patent başvuru sayısında ise henüz beklenen performansa ulaşamadığımızı not ediyoruz. Hizmet gelirlerindeki yetersizliğin en önemli nedeni, 2019 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi çalışanlarına bu hizmetlerin ücretsiz olarak sağlanmasıdır.

Performans Bilgi Sisteminin Değerlendirilmesi

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG)'nin kuruluş aşamasında, 2017-2021 tarihlerini kapsayacak şekilde 5 yıllık dönemin her yılı için somut performans hedefleri belirlenmişti. 2018 ve 2019'da İBG'nin başarısı bu hedefler referans alınarak değerlendirilmiştir. Diğer yandan 2019 yılı sonuna doğru Araştırma Altyapıları Komisyonunun direktifleri doğrultusunda 6550 kapsamında yer alan 4 araştırma merkezi 2020-2025 tarihlerini kapsayacak şekilde performans hedeflerini revize etti. Dolayısı ile İBG de bu dönem için yeni performans hedefleri belirledi ve bu hedefler üst kurumlara sunuldu.

Performans hedeflerine ulaşp ulaşmadığımızı tespit edebilmek için kurum içi performans bilgi sistemi oluşturulmuştur. Oluşturulan Bilgi Sistemi

ile Grup Liderlerine bir sonraki yıl hedefleri ile ilgili yılda başardıkları sorulmaktadır. Hedeflerini gerçekleştirme seviyeleri ise Akademik Faaliyetler Bilgi Sistemi ile kayıt altına alınan h-index, atıf, SCI/SSCI, vb. indexli yayınlar, proceedingler, kitap bölümleri, başvuru ya da kabul edilen patentler, ödüller, yürütülen ya da araştırmacı olarak destek verilen projeler, sözlü ya da poster sunuları, davetli konuşmacı olarak katılınan organizasyonlar, akademi üyeliklerinin yanı sıra verdiği dersler, yürüttüğü tezler, dergi hakemlikleri ve idari görevleri gibi bilgilerden tespit edilebilmektedir.

İBG, performans hedeflerine ulaşabilmek için, personeli her yıl değerlendirmektedir.

Diğer Hususlar

Yenilikçilik alanında İBG biyo-ilaçlar alanında uzmanlaşmaya öncelik vermiş, bu bağlamda özel sektör ortaklığı ile TÜBİTAK 1007 kapsamında biyobenzer ilaç geliştirme çalışmalarında önemli mesafe kaydedilmiştir. Ayrıca İBG, "start-up" statüsünde bir firma ile ortaklaşa olarak üç farklı biyobenzer ilacın geliştirme çalışmalarını aktif olarak sürdürmektedir. Bu faaliyetlerimizde 2019 yılında sağlanan ilerlemeler sayesinde İBG artık herhangi bir biyoteknolojik ilacı sıfır noktasından alıp, endüstrinin kullanabilecek bir formata kadar götürmek için gerekli olan teknik altyapıya ve yetkin insan gücüne sahiptir. Öyle ki, 2019 sonuna doğru birkaç yerli ilaç firması ile orijinal biyoteknolojik ilaçlar üretme konusunda teknolojik işbirliği görüşmeleri ivme kazanmıştır. 2020 yılında bu doğrultuda somut gelişmelerin olmasını bekliyoruz. İlaç bağlamında diğer önemli bir başlık, İBG'de ülkemizin GLP sertifikalı ilk "İlaç Analiz Laboratuvarı"nın kuruluyor

olmasıdır. 219 yılında kurulum çalışmaları tamamlanmış, TÜRKAK'a gerekli başvuru yapılmış, laboratuvarımız TÜRKAK ve OECD temsilcilerinden oluşan uluslararası bir denetim ekibi tarafından uygunluk açısından incelenmiştir. Bu laboratuvarımızın 2020 yılının başında akreditasyondan geçmiş, sonuçları uluslararası düzeyde geçerli olan bir statüde hizmet vermeye başlamasını bekliyoruz.

İBG'nin diğer iki önemli projesinden birisi olan tedavi amaçlı hücrelerin üretildiği cGMP sertifikasına sahip bir altyapının kurulması çalışmaları da ilerlemekte, ancak kaynak darlığı nedeniyle açılışa kadar gerekli olan çalışmalar zamana yayılmaktadır. Benzer şekilde BSL3/ABSL3 altyapımız da kaynak yetersizliğinden dolayı henüz tamamlanamamıştır.

Ayrıca İBG araştırmacılarının 2019 yılı içerisinde almış olduğu ödüller aşağıda listelenmiştir.

İBG Araştırmacılarının 2019 yılında aldığı ulusal & uluslararası ödüller

ARAŞTIRMACILAR	ÖDÜLLER	VEREN KURULUŞ
Duygu SAĞ	1.Araştırma Teşvik Ödülü	ODTÜ Prof. Dr. Mustafa N. Parlar Eğitim Ve Araştırma Vakfı
Serap ERKEK	1. L'ORÉAL Türkiye Genç Bilim Kadınlarına Destek Bursu 2.Genç Bilim İnsanları (BAGEB) Ödülü	UNESCO Türkiye Milli Komisyonu Bilim Akademisi
Şerif ŞENTÜRK	1. Genç Bilim İnsanları (BAGEB) Ödülü	Bilim Akademisi
Arif Engin ÇETİN	1. Genç Bilim İnsanları (BAGEB) Ödülü	Bilim Akademisi

KURUMSAL KABİLİYET VE KAPASİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

iB İZMİR BIYOTİP VE GENOM MERKEZİ
İZMİR BIOMEDICINE AND GENOME CENTER



Üstünlükler

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi biyoloji-tıp-genombilim üçgeninde yer alan bilimsel ve teknolojik araştırmaların, yenilikçi ürün geliştirme, yetkin insan yetiştirme ve kaliteli hizmetle bulunduğu bir alanda faaliyet göstermektedir. Çoğunluğu uluslararası merkezlerden transfer edilen bilim insanlarını ülkemizin genç ve dinamik doktora öğrencileri ile buluşturmayı başarmıştır. Moleküler biyoloji ve biyoteknolojide Türkiye'nin en kapsamlı ve en iyi donanımlı araştırma merkezidir. Küçük ama bağımsız araştırma gruplarını yöneten genç bir bilim insanı kadrosu, az sayıda ancak deneyimli ve uluslararası düzeyde "networking" kapasitesine sahip, yetişkin bilim insanlarının desteği ve rehberliği ile donatılmıştır. İBG'nin araştırmacı lider kadroları çok farklı alanlarda uzmanlaşmış kişilerden oluşmuştur. Moleküler biyologlar, hekimler, mühendisler, eczacılar, veterinerler, biyokimyacılar, fizikçiler, biyoinformatikçiler bir arada, yan yana araştırmalarını yürüttükleri için İBG kelimenin tam anlamıyla mültidisipliner bir insan gücüne sahiptir. Bu birleşik güç sayesinde İBG sağlık teknolojileri alanında en çetrefilli konulara çözüm üretebilecek bir kapasiteye sahiptir.

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi sadece araştırma yapmayan, sadece teknoloji geliştirmeyen, sadece endüstriyel Ar-Ge yapmayan bunların

tümünü içselleştirmiş bir ulusal merkezdir. Türkiye'nin mevcut sınırlı maddi kaynakları ve sınırlı sayıdaki yetişmiş insan gücü İBG'nin yukarıda tarif edilmeye çalışılan kapsayıcı bir yapıda örgütlenmesinin en önemli gerekçesidir. Böylece merkezimizde kendine yeten, kritik öneme sahip birimleri eksik olmayan bir yapı oluşmuştur. Bu tür yapılar kısa zamanda çözüm üretmek, ürün geliştirmek için ideal yapılardır. Özellikle ulusal düzeyde karşılaşılabilecek kriz anlarında sorunlara hızlı ve etkin yanı verebilirler. İBG bu tanıma uyan bir yapıdadır.

İBG'nin diğer bir üstünlüğü, örgütlenmenin merkezinde araştırmacı kadroların yer alması, merkezin diğer birimlerinin bu kadrolara rahat ve verimli olarak çalışabilecekleri bir ortam sunmak üzere konumlandırılmalarıdır. Merkezin mali, idari ve teknik konularındaki personelin yönetiminde önemli olan hiyerarşik yapı araştırmacılar düzeyinde mevcut değildir. Araştırma Grup Liderleri çalışırken bağımsız ama yılın sonunda hesap vermeyi gerektiren bir sistemde çalışırlar. İBG kadroları oluşturulurken dikkate alınan iki kriterden birisi "ihtiyaç" diğeri "liyakat"tır. Bu iki kural işe alımlarda geçerli olduğu kadar, işe alındıktan sonra da önemini kaybetmez.

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, 6550 statüsünde kurulan tüm merkezler gibi, birtakım zayıflıkları da barındırmaktadır. Bu zayıflıkların samimiyetle dile getirilmesinin vatani bir görev olduğu kanaatindeyiz. Çünkü bu zayıflıklar göz ardı edildiği takdirde, bunun uzun vadede ülkemize maliyeti yüksek olabilir. Aslında İBG'nin yaşadığı zayıflıkların birçoğunun mevcut diğer üç merkezde de yaşandığını tahmin ediyoruz.

Yasa koyucu, 6550 sayılı kanun kapsamındaki merkezlerin otonom olarak faaliyet göstermesini önemsemiş, bu merkezlerle tüzel kişilik vermiştir. Ancak, her biri bir yükseköğretim kurumu tarafından ve çoğunlukla ilgili üniversitelerin yerleşkesinde kurulan bu merkezler aynı zamanda ilgili yükseköğretim kurumların kapsama alanına da girmektedir. Bu ikili yapının sağlıklı işleyebilmesi için merkezle ilgili yükseköğretim kurumunun uyumlu bir çalışma ortamı yaratabilmeleri ön koşuldur. Bu koşulun sağlanabilmesi için iki taraflı çalışan etkin ve sürekli bir diyalog ortamının sağlanabilmesi gerekir. Gerek kanunun çok yeni olması, gerekse, yeni kurulan bir merkezin ister-istemez "eski köye yeni adet getirme" konumuna olması bu uyum ortamını zorlayabilmektedir.

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi'nin bir diğer zafiyeti, zamanın gereğince, hızlı evrilen bir kurum olmasıdır. İlk kadrolaşmasına 2014 yılında başlayan İBG 2017 yılına kadar DEÜ uygulama-araştırma merkezi statüsünde çalıştı. YÖK yasası gereği bu yapının kendi kadroları sınırlıydı.

Çalışanların büyük çoğunluğu üniversitenin başka birimlerinden görevlendirme yolu ile faaliyet göstermekteydi. Yeni statü bu örgütlenme biçiminden çok farklı olarak hızlı bir kadrolaşmayı gerektirdi. Aynı zamanda İBG'de çalışan sayısı iki yıl içinde 300 rakamlarına ulaştı. Bilimin ve teknolojinin çok hızlı geliştiği ve değiştiği bir ortamda, İBG'nin hızlı gelişimi hantallaşmayı engellemek açısından önemliydi ancak değişime ayak uydurmada zayıf halkalar oluşturdu.

Araştırmanın önemi konusunda ülkemizde henüz fikir birliği oluşmadığı için, bu faaliyet genellikle masraflı ancak geri dönüşü çok yavaş olan bir uğraş olarak tanımlanıyor. Bu tanımla doğru olsa da, Türkiye gibi bir ülkenin modern dünyanın rekabetçi ortamında güçlü kalabilmesi, bölgedeki hakim konumunu sağlamlaştırabilmesi için çok güçlü bir endüstriye sahip olması gerekir ve bunun yolu da araştırmadan geçer. Bilim temelli ekonominin belkemiği yenilikçi ürünlerdir. İBG gibi bilimsel ve teknolojik güce sahip kurumlarımız yoksa, yenilikçi ürünleri geliştirmemiz de tesadüflere kalmış demektir. 2016 yılında kuruluş çalışmalarının yapıldığı İBG, 2019 yılında çok farklı bir ekonomik ortamda çalışmalarını sürdürmüştür. Özellikle ithalata dayalı ürünlerin fiyatlarındaki aşırı artış nedeniyle İBG'ye 2017 yılında tahsis edilen 2019 kaynakları yeteriz kalmıştır. Oysa araştırmanın sürekli ve rekabetçi kalabilmesi için yıllar içinde ortaya çıkan değer kayıplarının tahsis edilen bütçelere yansması beklenirdi.

Değerlendirme

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi'nin üstünlükleri ve zayıflıkları karşılıklı olarak değerlendirildiğinde tablonun çok olumlu olduğu kanaatindeyiz. İBG sahip olduğu üstünlükleri ile 2 yıl gibi kısa bir sürede ulusal düzeyde biyoteknoloji alanında, bakanından bürokratına, gazetecisinden akademisyenine adından söz edilen bir merkez olmuştur. Merkez hem ulusal hem uluslararası düzeyde cazibe merkezi olmuştur. İBG'ye yurtdışından ve yurtiçinden birçok bilim insanının gelip çalışmak istemesi bunun en iyi örnekleridir.

İBG'nin yaşadığı zayıflıkların çoğu konjonktürel olup, İBG'nin başarısı ve görünürlüğü arttığı ölçüde zamanla giderilebilecek zayıflıklardır. Üniversite ile başlangıçta ortaya çıkan görüş ayrılıkları 2019 yılı içinde iyi yönde somut gelişmelerle gittikçe azalmıştır. İBG'nin üniversitenin beklentilerini karşılayabilmede atabileceği yeni adımlar ve üniversiteye yaptığı katkılarının hem artması hem daha görünür hale gelmesi daha olumlu gelişmelere imkan verecektir.





iB IZMİR BIYOTIP V
IZMİR BIOMEDICIN



GENOM MERKEZİ
AND GENOME CENTER





İZMİR BİYOTIP VE
GENOM MERKEZİ

