



İZMİR BİYOTİP VE
GENOM MERKEZİ

Hayal Et



Araştır



İcat Et



2021

Faaliyet Raporu



İZMİR BİYOTIP VE
GENOM MERKEZİ

İçindekiler

Genel Bilgiler

Misyon ve Vizyon	01
Yetki, Görev ve Sorumluluklar	02
Araştırma Altyapısına İlişkin Bilgiler	07
Fiziksel Yapı	08
Teşkilat Yapısı	10
Makine-Teçhizat ve Bilgi İletişim İmkanları	32
İnsan Kaynakları	38
Sunulan Hizmetler	42
Yönetim ve iç Kontrol Sistemi	56

Amaç ve Hedefler

Araştırma Altyapısının Amaç ve Hedefleri	60
Temel Politikalar ve Öncelikler	61
Diğer Hususlar	63

Faaliyetlere İlişkin Bilgi ve Değerlendirmeler

Mali Bilgiler	66
Bütçe Uygulama Sonuçları	66
Temel Mali Tablolara İlişkin Açıklamalar	67
Mali Denetim Sonuçları	72
Diğer Husular	73
Performans Bilgileri	75
Proje ve Faaliyet Bilgileri	79
Performans Sonuçları Tablosu	226
Performans Sonuçlarının Değerlendirilmesi	230
Performans Bilgi Sisteminin Değerlendirilmesi	231
Diğer Hususlar	232

Kurumsal Kabiliyet ve Kapasitenin Değerlendirilmesi

Üstünlükler	236
Zayıflıklar	238
Değerlendirme	239

Sunuş



İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG), 6550 sayılı Kanun kapsamında Tematik Araştırma Altyapısı statüsünde çalışmaya Ocak 2018’de başlamıştır. İBG 2020 senesinde global pandemi koşullarının gölgesinde olduğu halde; kurulum amaçlarında yer alan performans hedeflerine ulaşma yolunda önemli mesafe kat etmiş ve üç yıllık olgunlaşma sürecinin meyvelerini toplamaya başlamıştır.

İBG’nin örgütlenme stratejisi, 1’den 9’a aşamalı olarak ilerleyen Teknoloji Hazırlık Seviyelerinden (THS) oluşan bir yol haritasına göre şekillenmiştir. İBG’nin ana felsefesi “temel bilimden güçlü teknolojiye” ekseninde ilerlemeyi öngördüğünden, THS 1-6 arasında yer alan seviyelerde farklı araştırma ekipleri oluşturulmuştur. Temel ve Translasyonel

Araştırmalar Programı THS 1-3 arasını, Teknolojik Araştırmalar Programı THS 4-5 arasını, Endüstriyel Ar-Ge Programı THS 5-7 arasını öncelikli kapsama alanı olarak tanımlamaktadır. Böylece, öncelikli olarak teknolojik ufku olan temel araştırmalar öne çıkmakta, bu araştırmaların çıktılarının rafta kalmaması, uygulamaya dönüşmesi için de teknolojik araştırmalar devreye girmektedir. Teknolojik araştırmaların çıktılarının ise doğrudan sanayiye transfer edilmesi ve özel sektör ortaklı proje çalışmaları 2020 yılında gerçekleşmiştir.

İBG, ulusal ve uluslararası kaynaklardan sağlanan yeni ve aktif proje sayısı, bu projelerin toplam bütçesi ve etki değeri yüksek dergilerde yayımlanan makale sayısındaki hedeflerini 2020 yılında büyük ölçüde aşmıştır.

İBG, bünyesinde kurmuş olduğu altyapı ve insan gücü ile sağlık biyoteknolojisi alanında üretim ve teknoloji geliştirmeye önem vermiş ve geliştirdiği bir biyobenzer ilacın üretim prosesinin endüstriyel paydaşlara teknoloji transferini 2020 yılı içinde gerçekleştirmiştir. Bu altyapı ve bilgi birikimi, İBG merkezinde farklı biyolojik ilaçların geliştirilmesine öncülük edecek niteliktedir. Ayrıca İBG, Türkiye'nin preklinik alanda ilk uluslararası OECD-GLP sertifikasına Mart 2020'den itibaren sahip olan İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarları'nı faaliyete geçirmiş, Türkiye'nin preklinik çalışmalarda yurt dışına bağımlılığını ortadan kaldırmıştır.

İBG, ilaç alanındaki deneyim ve güçlü bilgi birikimi ile, Mart 2020 sonrasında tüm dünyanın maruz kaldığı SARS-CoV-2 pandemisi sürecinde, Türkiye'de yerli aşı ve ilaç üretimini hedefleyen TÜBİTAK-COVID-19 platformunda yer almıştır. Bu kapsamda, İBG içerisinde 2020 yılında oluşturulan multidisipliner ekipler ile COVID-19 salgınına yönelik aşı, ilaç ve tanı kiti geliştirme çalışmalarına başlanmıştır.

İBG, ulusal misyonunun yanında yerelde de çok önemli bir işleve sahiptir. Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) başta olmak üzere İzmir ve çevresindeki üniversitelerle yakın ilişki içerisinde bölgenin bilimsel potansiyelini güçlendirmekte, üniversite mezunlarına yaşam bilimleri ve sağlık biyoteknolojileri alanında laboratuvar ve bilgisayar destekli eğitim alma, kariyer yapma imkanları sunmaktadır. Bu kapsamda İBG baş araştırmacıları, Dokuz Eylül Üniversitesi İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü'nde yürütülen "Moleküler Biyoloji ve Genetik" ve

2020 yılında kabul edilen "Biyotıp ve Sağlık Teknolojileri" lisansüstü programlarındaki eğitime ve tez araştırmalarına destek sağlamaktadır.

İBG, Türkiye'de kritik öneme sahip nadir hastalıklar alanında Araştırma ve Klinik Ürün Geliştirme kapasitesini büyütmek amacıyla, 2020 yılı içerisinde sunduğu proje ile "Avrupa Birliği ERA-CHAIRS fonu"nu almaya hak kazanmıştır. Bu kapsamda uluslararası arenada kendini kanıtlamış uzman bilim insanlarından oluşan ekipleri merkez bünyesine katmayı hedeflemektedir.

Sonuç olarak İBG, üstün kalitedeki bilimsel çıktıları, teknoloji geliştirmedeki yeteneği ve sahip olduğu altyapısı ile Türkiye'de sağlık biyoteknolojisi alanında, temel bilimden endüstriyel ürüne geçişte kritik öneme sahiptir. Geliştirilmesi gereken yönlerinin farkındalığı ile 2021 yılında yeni başarılarla ulaşmayı hedeflemektedir.

Prof. Dr. Ahmet YOZGATLIGİL
Yönetim Kurulu Başkanı



Genel Bilgiler

Miŝyon

"Yaŝam sűreçlerinin bilimsel temellerini aydınlatmak, bilimin yaratıcı gücünü insan saėlıėına yönelik teknolojik araŝtırmalara uygulamak, teknoloji platformları ve araŝtırma destek birimleri ile kamuya ve sanayiye kaliteli hizmet sunmak, sanayi ile ortak űrűn geliŝtirmek, teknoloji transferi yapmak, molekűler biyoloji ve biyoteknoloji alanında insan kaynaklarımızı zenginleŝtirmek ve uluslararası yenilikçilik aėıyla bűtűnleŝmektir."

Viŝyon

Bilimsel araŝtırmaları ile uluslararası alanda űncű, yenilikçi teknolojilere hakim, bilgiyi katma deėeri yűksek űrűnlere dűnűŝtűren 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 ve paydaşlarıyla iş birliği içinde yönetim kurullarınca hazırlanan vizyon, misyon ve stratejik hedefleri ile bu hedeflere ilişkin performans göstergeleri ve eylem planlarını onaylanmak üzere Kurula gönderir.

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

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

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

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

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

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

Müdür; "Araştırma altyapısı faaliyetlerini stratejik hedefleri ve eylem planına uygun şekilde yürütmek, çalışmaların düzeni ve etkin olarak yürütülmesi için gereken tedbirleri almak, İBG'nin finansal sürdürülebilirliğini sağlamak için gerekli tedbirleri almak, İBG'de yürütülen proje ve faaliyetleri izlemek, değerlendirmek, denetlemek ve Yönetim Kurulu'na raporlamak, İBG'de görev yapacak araştırmacı, teknisyen ve destek personeliyle ilgili sayı, nitelik, ücret ve performans gibi çalışmaları yaparak Yönetim Kurulu'na teklif etmek, İBG bütçesi ile eylem planı ve faaliyet raporunu hazırlamak ve Yönetim Kurulu'nun onayına sunmak, Yönetim Kurulu tarafından belirlenecek sınırlar içerisinde harcamaları yapmak, hizmet alımlarını gerçekleştirmek, İBG'de istihdam edilecek personelin işe alınması ile işine son verilmesi için yönetim kuruluna teklifte bulunmak, İBG'nin hizmetleriyle ilgili hesaplarını tutmak, alacakları tahsil etmek, İBG'de yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkan fikrî mülkiyet ve sınai haklarla ilgili araştırma altyapısının menfaatlerini koruyucu önlemleri almak, Yönetim Kurulu'nun aldığı kararları uygulamak ve verdiği diğer görevleri yerine getirmek"ten sorumludur. Buna ek olarak İBG Yönetim Kurulu, 15 Nisan 2020 tarihli ve 20 sayılı toplantısının 2 No'lu kararı ile Merkez Müdürü'nü 250.000 (iki yüz elli bin) TL'ye kadar olan taşınır alımı ve kiralanması ile hizmet alımına karar vermek için yetkili kılınmıştır.

İBG Yönetim Kurulu, aşağıdaki görev ve yetkilere de sahiptir:

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

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

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

ARAşTIRMA ALTYAPILARI MEVZUATI

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

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

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

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



Danışma Kurulu

Yönetim Kurulu tarafından belirlenen 10 kişilik bir Danışma Kurulu

Merkez Müdürü

Yönetim Kurulu

3 DEÜ öğretim üyesi
2 Diğer üniversiteden öğretim üyesi
1 Özel sektör yetkilisi
1 Kamu kurum yetkilisi

İZMİR BİYOTİP VE GENOM MERKEZİ
İZMİR BIOTIP AND GENOME CENTER

Araştırma Altyapısına İlişkin Bilgiler



Fiziksel Yapı

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG), Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ)'nin 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 DEPART bu ekosistemin diğer önemli paydaşlarıdır.

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG), yaşam bilimlerinde temel araştırmalardan, biyoteknoloji ve biyomühendislik uygulamalara kadar uzanan multidisipliner ve entegre bir merkez olarak tasarlanan, Türkiye'nin yaşam bilimleri alanındaki en büyük (yedi kat, 22.250 m²) merkezidir. 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 ile Endüstriyel Ar-Ge 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 6.600 m² özel alan bulunmaktadır.

- 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. 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.

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

- NEVCELL Kök Hücre ve Genetik Tedaviler Merkezi 380 m²'lik terapötik hücre birimi ve 280 m²'lik Ar-Ge birimlerinden oluşmaktadır. Terapötik hücre biriminin GMP başvurusu yapılmış, ilk denetim gerçekleştirilmiştir. 2022 yılı

başında faaliyet izninin alınması planlanmaktadır.

- 150 m² alana sahip olan, insan ve hayvan kaynaklı yüksek riskli patojen laboratuvarlarının (BSL3 ve ABSL3) kuruluş çalışmalarına 2021 yılı içerisinde hız verilmiştir.
- Bodrum katta bulunan yaklaşık 250 m²'lik alana sahip İBG Biyobanka platformu yaklaşık 3.5 milyon örnek saklama kapasitesine sahip olup, ISO 20387 genel biyobanka regülasyonlarına uygun olarak yapılandırılmıştır.
- Ana binada ayrıca iklimlendirme, asansör makine dairesi, UPS alanı, pompa dairesi gibi teknik altyapı destek üniteleri bulunmaktadır.

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

Merkez ana binasının teknik altyapısını desteklemek ve sürdürülebilirliğini sağlamak üzere bağımsız iki katlı 3.600 m² kapalı alana sahip bir Teknik Altyapı Destek Binası bulunmaktadır. Bu bina İBG'de yer alan ofisleri, BSL2 düzeyindeki araştırma laboratuvarlarını, hücre kültürü laboratuvarlarını, 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 değerlerini 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 için katılımcı yönetim anlayışı çerçevesinde oluşturulan iki komite araştırma ve geliştirme faaliyetlerine odaklanan Araştırma Programları Komitesi (APK) ve idari faaliyetlere odaklanan İdari Birimler Komitesi (İBK)) görev ve yetkilerinden dolayı Müdüre karşı sorumlu olarak kurulmuş ve 2020 yılında yürürlüğe konan çalışma usul ve esaslarına dair yönergeler kapsamında faaliyet göstermektedirler.

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

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

Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ' bentlerinde

yer alan akreditasyon şartlarının karşılanabilmesi ve bu şartların da 6550 Sayılı Araştırma Altyapılarının Desteklenmesine Dair kanun ve sair mevzuatta geçen tanımlamalara uygun olarak yerine getirilmesi amacıyla, İBG-İAKL ve İBG-NEVCELL Platformu Yönetim Kurulu kararı ile İBG Müdürlüğüne bağlanmıştır.

İBG'nin örgütlenme stratejisi, 1'den 9'a aşamalı olarak ilerleyen Teknoloji Hazırlık Seviyelerinden (THS) oluşan bir yol haritasına göre şekillenmiştir. İBG'nin ana felsefesi "temel bilimden güçlü teknolojiye" ekseninde ilerlemeyi öngördüğünden, THS 1-6 arasında yer alan seviyelerde farklı araştırma ekipleri oluşturulmuştur. Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programı THS 1-3 arasını, Teknolojik Araştırmalar Programı THS 4-5 arasını, Endüstriyel Ar-Ge Programı THS 5-7 arasını öncelikli kapsama alanı olarak tanımlamaktadır. Böylece, öncelikli olarak teknolojik ufku olan temel araştırmalar öne çıkmakta, bu araştırmaların çıktılarının rafta kalmaması, uygulamaya dönüşmesi için de teknolojik araştırmalar devreye girmektedir. Teknolojik araştırmaların çıktılarının ise doğrudan sanayiye transfer edilmesi ve özel sektör ortaklı proje çalışmaları her geçen yıl daha da artmaktadır.

2021 yılında İBG'de 16'sı biyotıp ve genom bilimi alanında araştırmalar yapan Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programı'nda, 10'u sağlık alanında yenilikçi teknolojiler geliştirmeye

yönelik araştırmaları yapan Teknolojik Araştırmalar Programı'nda ve 4'ü sağlık biyoteknolojilerinde yenilikçi hizmetler ve ürünler geliştirmeye yönelik araştırmalar yapan Endüstriyel Ar-Ge Programı'nda olmak üzere toplam 30 araştırma grubu/Ar-Ge platformu yer almaktadır. Araştırma ekiplerinin grup liderleri/platform direktörleri baş araştırmacılar veya lider baş araştırmacılar olup, çoğunluğu beyin göçü ile yurtdışındaki saygın kurumlardan ülkemize dönen/gelen bilim insanlarından ve ülkemizde farklı üniversitelerde araştırmalarını sürdürmekte olan, alanlarında yetkinliğini kanıtlamış akademisyenlerden oluşmaktadır.

Bu üç araştırma programında koordinasyonu sağlamak, entegrasyonu ve ekip çalışmasını desteklemek, daha etkin ve verimli araştırmalar yapılmasını sağlamak amacıyla birer program direktörü yer almaktadır. Araştırma Programları, Program Direktörlerinden ve bir Başkandan oluşan Araştırma Programları Komitesi vasıtasıyla Müdüre bağlı olarak faaliyet göstermektedir. Bu yapılanma ile Merkez Müdürlüğü ile araştırma programları ilişkilendirilmiş, ayrıca idari yapılanma ile araştırma yapılanmasının birbirinden ayrılması yoluyla araştırmacı bağımsızlığının korunması sağlanmıştır.

İBK, Müdürlüğe bağlı olarak görev yapmakta olan Müdür Yardımcılarının yönetiminde olan (i) mali işler; (ii) bina altyapısı; ve (iii) idari işler ile Araştırma Destek, Kalite Yönetimi, Proje Ofisi ve Yönetim Bilişim Sistemleri Birimleri'nden oluşmaktadır. Bu birimler merkezin teknik ve idari alt yapısını ve sürdürülebilirliğini sağlarken,

merkezin araştırma birimlerine profesyonel destek sağlamakta, araştırma, destek ve hizmet birimlerinin verimliliğinin ve performansının izlenmesine, raporlanmasına yönelik çalışmalar sürdürmektedir.

İBG'nin 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, ayrıca tüm mali hesapların denetlenmesi konusunda da yeminli mali müşavirlik hizmeti alınmaktadır. Altyapının Biyogüvenlik, Çevre Sağlığı ve Güvenliği, İş Sağlığı ve Güvenliği, Hayvan Etik Kurulları ise ilgili yasa ve yönetmelikler kapsamında yapılandırılan bağımsız komisyonlar ile sağlanmaktadır. Fikrî Sınai Hakları ve Ticarileşme Komisyonu'nun yapılandırması ve Fikrî ve Sınai Mülkiyet Hakları - Ticarileştirme Yönetimi Usul ve Esasları'na ilişkin yönerge hazırlanmış ve Yönetim Kurulu onayıyla 2021 yılında yürürlüğe girmiştir.



Yönetim Kurulu

İBG ana karar organı olan ve Yönetim Kurulu başkanı ile 2020 yılında İBG’de görev yapan üyelerinin kısa özgeçmişleri aşağıda yer almaktadır:

Prof. Dr. Ahmet YOZGATLIGİL, YK Başkanı

TÜBİTAK Başkan Yardımcısı

Yönetim Kurulu Başkanı (Kasım 2020 - halen)

Prof. Yozgatlıgil, 1996 yılında Orta Doğu Teknik Üniversitesi Makina Mühendisliği Bölümünde lisans eğitimini tamamlamıştır. Yüksek lisans eğitimini de aynı bölümde tamamlayan Yozgatlıgil, doktorasını enerji alanında Amerika Birleşik Devletleri Drexel Üniversitesinde 2005 yılında tamamladı. 2 yıl süreyle University of Maryland’de ve NIST (National Institute of Standards and Technology)’de doktora sonrası araştırmalarını gerçekleştirdikten sonra 2007 yılında Türkiye’ye dönerek ODTÜ Makina Mühendisliği Bölümü’nde öğretim üyeliği görevine başladı. 2014 yılında doçent, 2019 yılında Profesör unvanını aldı. Amerika Birleşik Devletlerinde NASA Glenn Research Center, NIST ve Argonne National Laboratory, Japonya’da JAMIC (Japan Microgravity Center)



ve Fransa’da CNRS’de misafir araştırmacı olarak çalışmalar gerçekleştirdi. Prof. Dr. Ahmet Yozgatlıgil, ODTÜ’de araştırma, inovasyon ve uluslararasılaşmadan sorumlu Rektör Yardımcılığı, ODTÜ Teknokent Yönetim Kurulu Başkan Vekilliği, ODTÜ TTO Direktörlüğü ve ODTÜ Teknokent Girişim destek ve Yatırım A.Ş (Growth Circuit) Yönetim Kurulu Başkanlığı görevlerini yürüttü. 2020 Nisan ayından itibaren TÜBİTAK Başkan Yardımcılığı, Kasım 2020’den itibaren de İBG Yönetim Kurulu Başkanlığını sürdürmektedir.

Prof. Dr. Figen COŞKUN, YK Üyesi

Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma
Hastanesi Başhekim Yardımcısı

Yönetim Kurulu Üyesi (Kasım 2020 – halen)

Yönetim Kurulu Başkanı (Nisan 2020 - Kasım 2020)



Prof. Dr. Figen COŞKUN, tıp eğitimini 1993 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamlamıştır. 2000 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi'nde İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı'nda uzmanlığını alan Dr. Coşkun, kariyerine Dokuz Eylül Üniversitesi'nde devam etmiştir. Acil Tıp Anabilim Dalı'nda 2006 yılında Doçent, 2019 yılında ise Profesör ünvanını almıştır. 2019 yılından itibaren Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Acil Tıp Anabilim Dalı Başkan Vekili ve Uygulama ve Araştırma Hastanesi Başhekim Yardımcılığı görevlerini yürütmüş; Ocak 2021'de Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı olarak atanmıştır.

Acil Tıp alanında yayınladığı makale, bildiri ve kitap bölümlerinin yanı sıra, ülkemizde Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp alanının gelişmesine katkıda bulunmuş, 2020 senesinin Şubat ayından itibaren DEÜ Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (Getat) Uygulama ve Araştırma Merkezi müdürlüğü, Yönetim Kurulu Başkanlığı ve Danışma Kurulu Başkanlığı görevlerini sürdürmektedir. Dr. Coşkun, Acil Tıp Uzmanları Derneği'nin (ATUDER) Başkanlığını yapmıştır.

Prof. Dr. Mehmet Birhan YILMAZ, YK Üyesi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp
Bilimleri Bölümü Kardiyoloji Anabilim Dalı

Yönetim Kurulu Üyesi (Nisan 2020 – halen)

Prof. Dr. Mehmet Birhan YILMAZ, tıp eğitimi 1991 yılında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (İngilizce Tıp) başlamıştır. 1998 yılında, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde başladığı ihtisasını 2003 yılında tamamlayarak kardiyoloji uzmanı olmuştur. 2005 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Yardımcı Doçent olarak atanan Dr. Yılmaz, 2006 yılında Doçent ünvanı almıştır. 2007 yılında Türk Kardiyoloji Derneği bursuyla, Harvard Tıp Fakültesi, "Advanced Heart Disease and Heart Failure Unit - İleri Kalp Hastalıkları ve Kalp Yetersizliği Birimi"nde bulunmuştur. 2009-2010 yılları arasında "TÜBİTAK Doktora Sonrası Araştırma Bursu"yla, Paris Diderot Üniversitesi, Lariboisiere Hastanesi, INSERM U942 Laboratuvarında Prof. Dr. Alexandre MEBAZAA ve Prof. Dr. Alain COHEN-SOLAL ile birlikte kalp yetersizliği ve biyobelirteçler konusunda araştırmalar yapmıştır. 2010 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği üyeliğine (FESC) layık görülen Dr. Yılmaz, 2012 yılı Ocak ayında Profesör ünvanı almıştır. Prof. Dr. Mehmet Birhan YILMAZ, 2012 yılında kalp yetersizliği alanında uluslararası düzeyde üstün nitelikli çalışmaları nedeniyle TÜBİTAK teşvik ödülüne layık görülmüştür. 2012 ve 2017 yılları arasında önce TÜBİTAK Sağlık Bilimleri Araştırma Grubu (SBAG) Danışma Kurulu üyeliği ve sonra SBAG Yürütme Kurulu üyeliği görevlerini yapmıştır. Dr. Yılmaz, kalp yetmezliği alanındaki uluslararası araştırmalarda ulusal koordinatörlük, uluslararası



yürütücü komite üyeliği, uluslararası ve bölgesel danışma kurulu üyeliği yapmakta, ulusal ve uluslararası kalp yetersizliği ve ilgili alanlarda araştırma programlarına liderlik etmektedir. Hâlihazırda en çok kalp yetersizliği alanında olmak üzere, farklı alt alanlarda otuzdan fazla Faz II ve Faz III klinik araştırmada araştırmacı, ulusal koordinatör, steering komite üyesi görevlerini tamamlamış ya da yerine getirmektedir. Türk Kardiyoloji Derneği (TKD); Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Kalp Yetersizliği Birliği üyesidir. Dr. Yılmaz, 2016-2018 yılları arasında Türk Kardiyoloji Derneği Yönetim Kurulu üyeliği yapmıştır. 2015 yılında Amerika Kardiyoloji Koleji (FACC) ve Avrupa Kalp Yetersizliği Birliği üyeliğine (FHFA) layık görülmüştür. 2012 yılından bu yana Avrupa Kalp Yetersizliği Birliği Akut Kalp Yetersizliği Komite üyesidir. "Turkish Research Team in Heart Failure" (TREAT-HF) araştırma ağının kurucu üyesi olan Dr. Yılmaz, genç bilim insanları ile birlikte TREAT-HF çalışmaları olarak anılan araştırmalar yürütmektedir. SCI tanımlı dergilerde yayımlanmış 200'ün üzerinde makalesi bulunmaktadır ve h-indeksi 30'un üstündedir.

Prof. Dr. Mehmet ERDURAN, YK Üyesi

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyomekanik Anabilim Dalı

Yönetim Kurulu Üyesi (Nisan 2020 – halen)



Prof. Dr. Mehmet ERDURAN, 1993 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuştur. 2000 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlığını tamamlayan Dr. Erduran, aynı bölümde 2012 yılında Yardımcı Doçent, 2014 yılında Doçent ünvanı almıştır. Dr. Erduran, DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne 2019 yılında Profesör olarak atanmıştır. 2017 ve 2019 yılları arasında Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu üyeliğini sürdürmüştür. Dr. Erduran, DEÜ Geleneksel

ve Tamamlayıcı Tıp (Getat) Uygulama ve Araştırma Merkezi Merkez Danışma Kurulu, DEÜ Rektörlüğü Bilimsel Araştırmalar ve Yayın Etiği Kurulu (Sağlık Bilimleri) ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Enstitü Yönetim Kurulu üyesidir. Ekim 2020'den itibaren DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Yardımcılığı görevini sürdürmektedir. Ortopedi ve travmatoloji alanlarında yayınladığı 50'nin üstünde makalesi ve birçok bildirisi bulunmaktadır. Ayrıca bu konuda yayınlanan 8 kitapta yazar olarak katkıda bulunmuştur

Prof. Dr. Şaban TEKİN, YK Üyesi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğretim Üyesi

Yönetim Kurulu Üyesi (Kasım 2020 – halen)



Prof. Dr. Şaban TEKİN, lisans eğitimini 1989 yılında Ankara Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nde tamamlamıştır. Yüksek lisans çalışmalarını aynı üniversitenin Fen Bilimleri Enstitüsü'nde yapan Dr. Tekin, 1993 yılında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak görevine başlamıştır. 1997 ve 2004 yılları arasında Florida Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nde doktora ve doktora sonrası çalışmalarını tamamlamıştır. 2005 yılında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı'nda Yardımcı Doçent, 2006 senesinde Doçent ünvanlarını almıştır. Dr. Tekin 2011 yılında Profesör ünvanı almıştır. 2012 yılında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı görevini üstlenmiştir. 2017 yılında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji

Anabilim Dalı'nda Profesör Öğretim Üyesi ve Anabilim Dalı Başkanı olarak göreve başlamıştır. 2014 yılından bu yana TÜBİTAK MAM Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü'nün bilimsel ve idare yönetiminde bulunmuş, Müdür Vekilliği yapmıştır. Dr. Tekin 15 adet yüksek lisans tezini yönetmiş, 30 araştırma proje fonunda yürütücü olmuştur. Türkiye Tularemi Çalışma Grubu, Moleküler Kanseri Derneği MOKAD, Systematic & Applied Acarology Society, Society for the Study of Reproduction, American Society of Reproductive Immunology ve The Florida Chapter of Sigma Xi, Bilimsel Araştırma Topluluğu üyesi olan Dr. Tekin, yurt içi ve yurt dışı temelli birçok ödül sahibidir. Dr. Tekin'in yaptığı araştırmalardan kaynaklanan tescillenmiş 7 adet patenti ve uluslararası dergilerde yayınlanan ellinin üstünde makalesi bulunmaktadır.

Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ, YK Üyesi

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörü

Yönetim Kurulu Üyesi (Kasım 2020 – halen)



Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ, 1995 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuş, 2000 yılında Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak göreve başlamıştır. 2005 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde neonatoloji uzmanı olan Dr. Okumuş, 2006 yılında Teksas Çocuk Hastanesi (Houston-ABD), neonatoloji bölümünde gözlemci doktor olarak çalışmıştır. 2010 yılında Doçent ve 2015 yılında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi'nde Profesör unvanı alan Dr. Okumuş'un alanında 150'nin üzerinde bilimsel makalesi yayınlanmıştır. Kendi alanında çok sayıda eğitici sertifikası olan Dr. Okumuş'un, 2008 yılında "Wyeth, XV. Tıbbi Araştırmalar Ödülü, Gözlemsel Araştırmalar Grubu, 1.'lik Ödülü", 2010, 2014 ve 2015 yıllarında 3 kez "Türk Neonatoloji Derneği, Yenidoğan Alanındaki En İyi Araştırma Ödülü" ve 2014 yılında da "The International Neonatology Association Conference (INAC), Sözel Bildiri Ödülü" olmak üzere 5 adet ödülü bulunmaktadır.

Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ, 2011-2016 yılları arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk

Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimisi ve Hastane Yöneticisi olarak görev yapmıştır. Burada özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitesinin gelişmiş ülkeler düzeyinde hizmet vermesine öncülük etmiştir. Dr. Okumuş, 2016-2017 yıllarında Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü olarak görev yapmıştır. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü olarak; 'Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Kurulu', 'Eczacılıkta Uzmanlık Kurulu', 'YÖK Kalite Kurulu' ve 'Sağlık Meslekleri Kurulu' üyesi olarak görev almıştır. 'Prematüre Bebek Koalisyonu'nun (PremaTürk) Kurucusu ve Başkanı olan Dr. Okumuş, 2014 yılından itibaren Türkiye Milli Pediatri Derneği Yönetim ve Danışma Kurulu üyelikleri ve 2016 yılından itibaren de Türk Neonatoloji Derneği Yönetim Kurulu üyeliği yapmıştır. 2015-2018 yılları arasında Yüksek Sağlık Şûrası üyeliği ve 2016-2018 yılları arasında da Ticaret Bakanlığı Reklam Kurulunda Sağlık Bakanlığı temsilcisi olarak görev yapan Dr. Okumuş, 2018 yılında Sağlık Bakanlığı Sağlık Politikaları Kurulu üyesi olarak görev yapmakta iken, aynı yıl Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nde Rektörlük görevine atanmıştır.

Zeynep Neyir ATABAY TAŞKENT, YK Üyesi

Atabay Kimya Sanayi ve Ticaret A.Ş. Yönetim Kurulu
Başkan Yardımcısı

Yönetim Kurulu Üyesi (Kasım 2020 – halen)



Zeynep Neyir ATABAY TAŞKENT, 1988 senesinde Robert Koleji'nden mezun olup, Nottingham Üniversitesi'nde kimya eğitimini tamamlamıştır. 1992 senesinde Atabay Kimya Gebze fabrikasında hammadde sentez geliştirme alanında çalışmaya başlamıştır. 1991 ve 1992 yıllarında Koç Üniversitesi'nde İşletme Yüksek Lisansı yapmıştır. Atabay Kimya'da 28 sene değişik bölümlerde görev aldıktan sonra; Yönetim Kurulu Başkan Yardımcısı olarak şirketin yönetimine geçmiştir. Türkiye'de, ilaç üretiminde

dışa bağımlılığı mümkün olduğunca azaltmayı hedefleyen Atabay Kimya, kimyasal ilaç sentezinin yanında, özellikle son zamanlarda biyoteknolojik ilaçların sentezi konusunda da yenilikçi adımlar atmıştır. Zeynep Neyir ATABAY TAŞKENT'in önderliğinde, Atabay İlaç Türkiye'de ilk defa COVID-19 tedavisinde kullanılan Favipiravir isimli ilacı sentezlemiştir. Atabay Taşkent ayrıca SMA gibi nadir hastalıkların tedavisi için yurt dışına bağımlılığı azaltmak amacıyla yerli ilaçların fabrikalarında sentezlenmesini hedeflemektedir.

Danışma Kurulu



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





Prof. Dr.

Aziz

Sancar

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 Dr. 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 dünyanın etki faktörü en yüksek dergilerinde yaklaşık 400 makaleye ve patente konu olmuş, dünyadaki 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. Gökhan Hotamışlıgil

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

Prof. Dr. Gökhan Hotamışlıgil, 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 Merkezi'nde görev yapmaktadır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Tıp Doktoru olarak mezun olduktan sonra Harvard Tıp Fakültesi'nde 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.

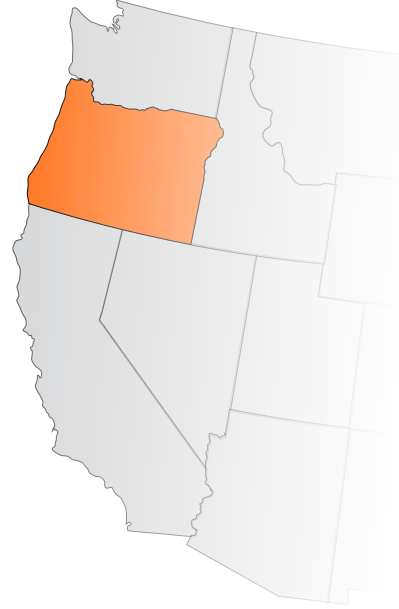




Prof. Dr. Sadık C. Esener

Oregon Health and
Science University, USA

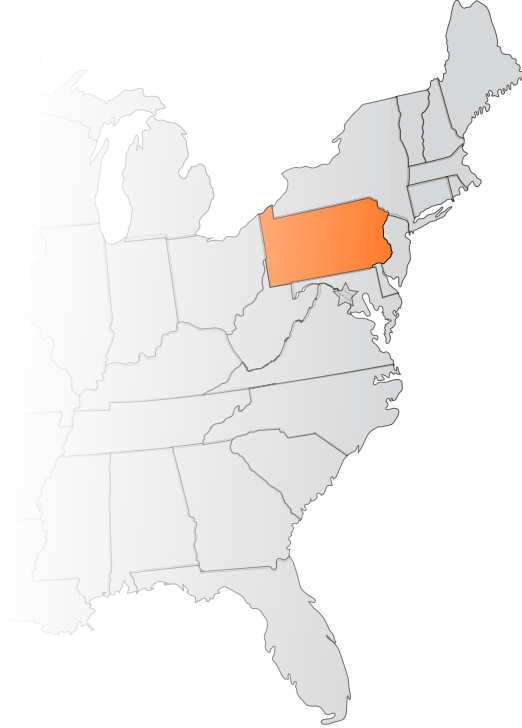
Oregon Sağlık ve Bilimler Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Wendt Erken Tanı bölüm başkanı olup, Knight Kanseri Enstitüsü'nde yeni kurulan Kanserde Erken Tanı İleri Araştırma Merkezi'nin müdürüdür. Aynı zamanda Kaliforniya Üniversitesi, San Diego kampüsünde (UCSD), Jacobs Mühendislik Fakültesi'nde Nanomühendislik ve Elektrik ve Bilgisayar Bölümlerinde profesördür. Dr. 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. Optik iletişim, hacimsel optik bellek, biyofotonik ile hücre ayırımı ve manipülasyonu, fotonik ve elektronik çoktörel entegrasyon alanlarında 500'den fazla bilimsel makale yayınlamıştır. Dr. Esener ayrıca Güney Kaliforniya'da Nanogen (NGEN), OMM, Genoptix (GXDX) gibi 10'dan fazla şirketin kurucusu olup, bu şirketlerin yönetim ve bilimsel danışma kurulu üyeliğini yapmaktadır.





Prof. Dr. Banu Onaral

Drexel University
Philadelphia, USA
Biyomühendislik, girişimcilik



Drexel Üniversitesi Biyomedikal Mühendislik Okulu, Sağlık Sistemleri Fakültesi'nde H.H. Sun Kürsü profesörüdür ve Biyomedikal Mühendisliği, Bilimleri ve Sağlık Sistemleri Fakültesi'nin kurucusudur. Dr. Onaral, Biomedikal Mühendislik doktorasını 1978'de Pennsylvania Üniversitesi'nden almıştır. Biyomedikal mühendisliğinde dünyada ilk doktora alanlardandır. "IEEE-Fellow" unvanını alan üçüncü Türk profesördür. Ocak 2015'ten 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

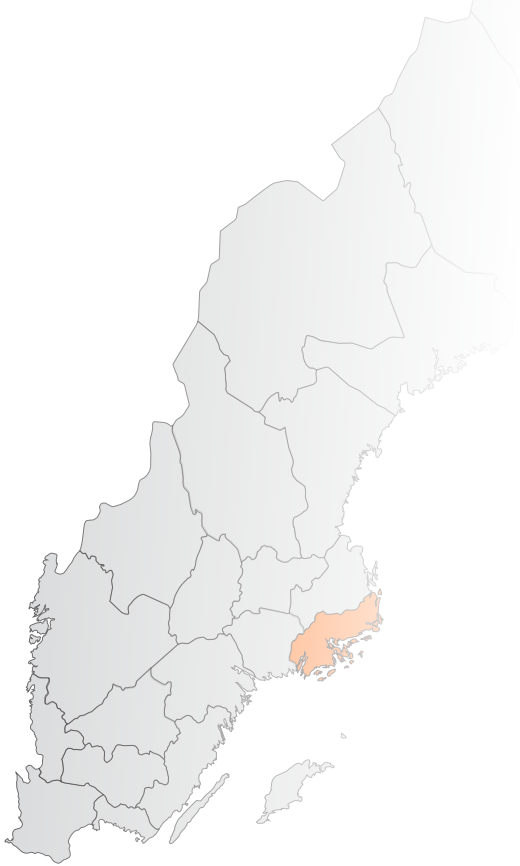


Sheffield Üniversitesi Biyomedikal Bilimler Bölüm Başkanı olan Prof. Dr. Bazbek Davletov, lisans eğitimini Moskova Devlet Üniversitesi'nde Biyokimya alanında, doktora eğitimini Teksas Üniversitesi Dallas Southwestern Merkezi'nde Moleküler Biyoloji alanında tamamlamıştır. Doktora sonrası çalışmalarını ABD ve sonrasında Londra Imperial College'da tamamlayan Dr. Davletov, 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 Alıcı

Karolinska Institutet
Stockholm, Sweden

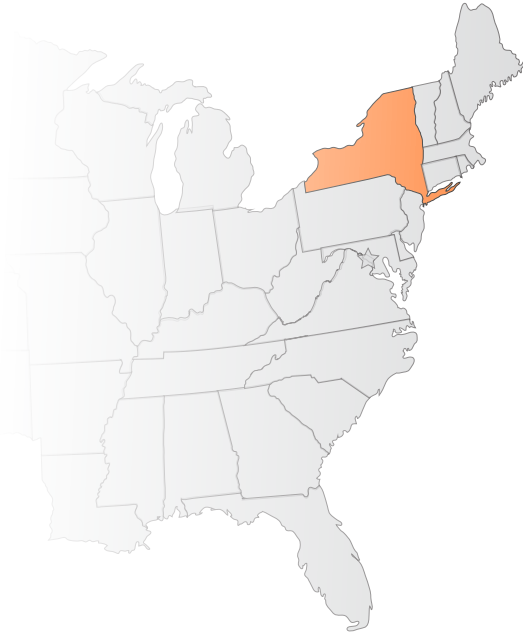


2008'den bu yana Karolinska Enstitüsü'nde Hücre ve Gen Tedavisi Merkezi'nin başında bulunan Prof. Dr. Evren Alıcı, hücre ve gen terapisi alanında çalışan 25 profesyonelden oluşan bir takıma liderlik yapmaktadır. Son teknolojiye ve çığır açan fikirlere ulaşmak için dünyanın önde gelen enstitüleri ile 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 yayınını 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 şu an erken klinik çalışmalarda uygulanmaktadır. Prof. Dr. Evren ALICI, 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.



Dr. Cem Elbi

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 konusunda engin deneyimleri bulunmaktadır.



Dr. Hakkı Gürsöz

Sağlık Bakanlığı, Ankara
Tıbbi cihaz ve ilaçta kamu
politikaları ve uygulamaları

2020 Yılına kadar Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı olarak görev yapan 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. Dr. Gürsöz'ün özellikle sağlık politikaları, sağlık sistemi ve farmosötik market analizleri ile ilgili araştırmaları ve yayınları bulunmaktadır.

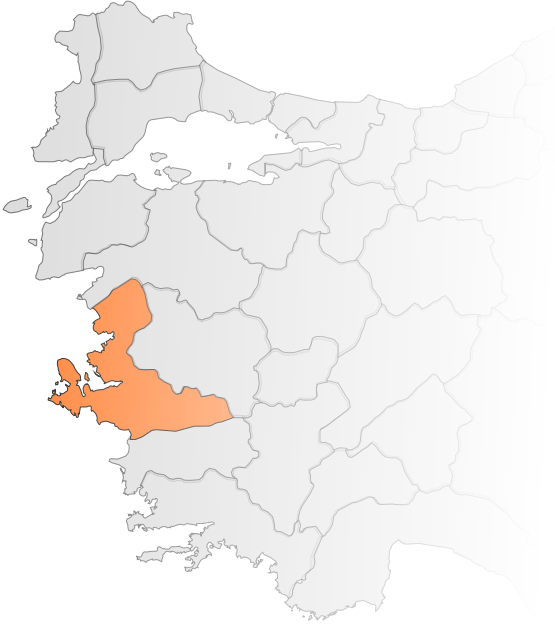




Dr. Mehmet Bektur

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.



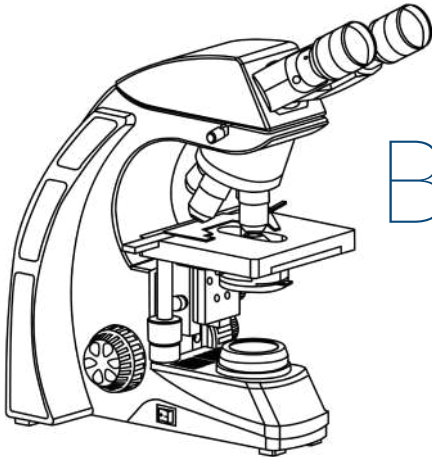


Ecz. Elif Neşe Çelik

ThreeD danışmanlık,
İstanbul
İlaç endüstrisi sağlık sektörü



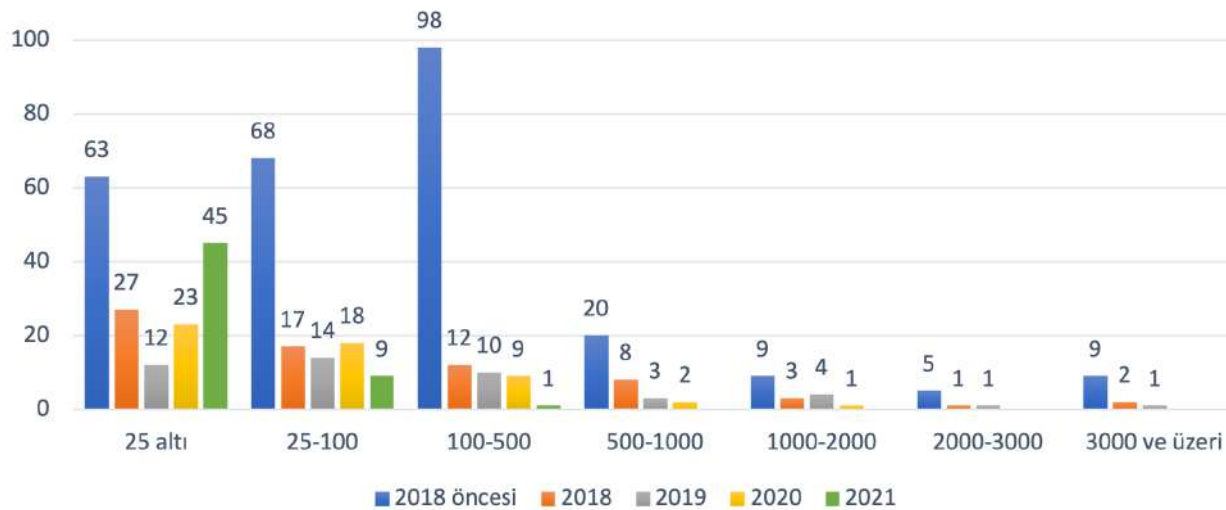
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun olduktan sonra, önce Deva Holding'de Ürün Müdürü, daha sonra Eczacıbaşı Sağlık Grubu bünyesindeki değişik kuruluşlarda, farklı tedavi alanlarında, yerel ve çok uluslu pek çok markanın pazarlama, satış ve iş birimi yönetim sorumluluğunu üstlenmiştir. 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.

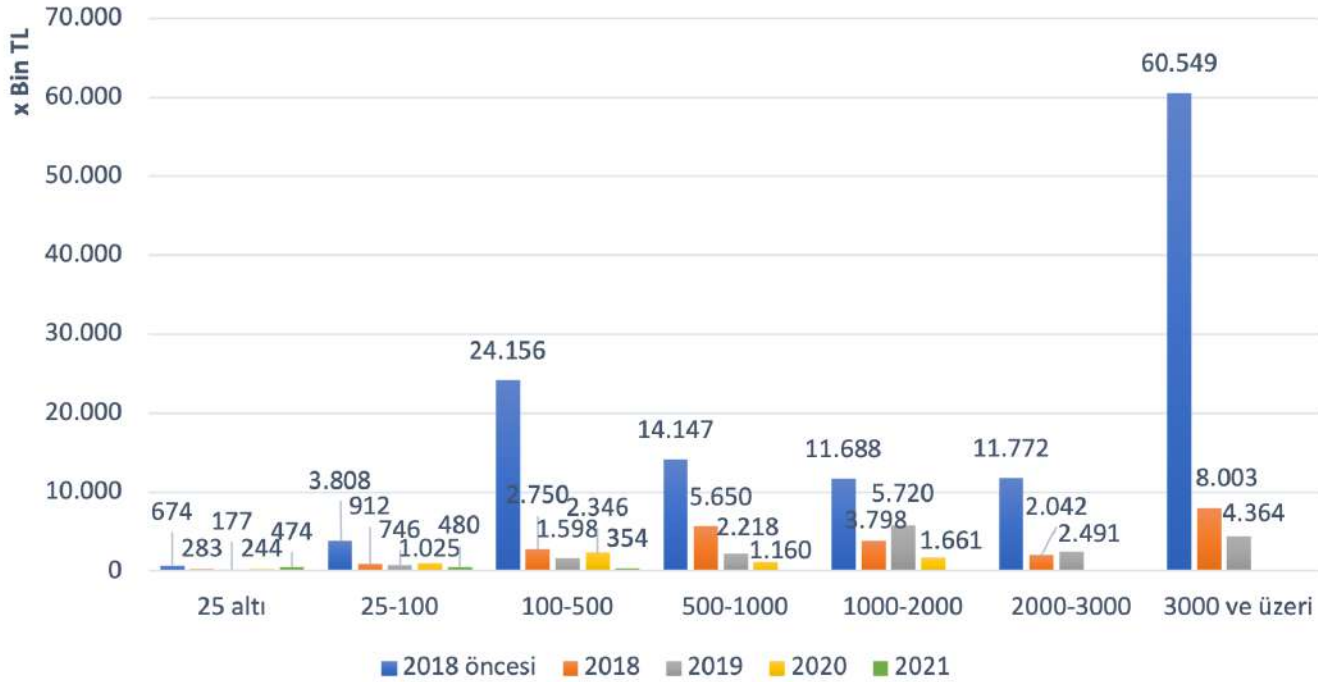


Makine Teçhizat ve Bilgi İletişim İmkanları

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

Makine teçhizatın tamamı İBG, Dokuz Eylül Üniversitesi, mülga Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK ya da EMBO proje desteği ile edinilmiştir. Buna göre, kuruluşundan itibaren alınan toplam makine teçhizat destek tutarı yaklaşık 48 Milyon TL'dir (1 Aralık 2021 tarihine kadar). Güncel değer aralıklarına göre cihaz/sistem sayıları aşağıdaki grafikte ve makine-teçhizatın güncel değerlerine göre yıllık toplam tutarları bir sonraki sayfada gösterilmiştir.





Makine teçhizat parkının bugünkü toplam değeri yaklaşık 176 Milyon TL'dir. Güncel değeri 25.000 TL altında olan 170 adet makine teçhizatın toplam güncel değeri yaklaşık 1 Milyon 850 Bin TL'dir. 2021 yılında güncel değeri 500 Bin TL ve üzerinde makine-teçhizat alımı yapılmamıştır. 2020 yılında ise 2 Milyon TL ve üzerinde makine-teçhizat alımı yapılmamıştır.

İBG'nin kullanımında bulunan makine-teçhizat altyapısının sayıca %55, değer olarak %72'sinin 2018 yılı öncesinde alındığı görülmektedir. Güncel değerine göre toplam makine-teçhizatın %42'sininin 3 Milyon TL üzerinde güncel değeri olan 12 cihaz/sistem Biyogüvenlikli Hava Kabini, Flow Sitometre Cihazı, Hücre Analizi ve Yüksek Hızlı Ayrıştırma Sistemi, Korelatif Mikroskopi Sistemi, CO2 İnkübatörü, Çeker Ocak, Derin

Dondurucu, Yüzey Plazmon Rezonans Sistemi, Bireysel Havalandırmalı Kemirgen Kafes Sistemi, Biyokarakterizasyon Sistemi, Pilot Üst Akım ile Destekleyici Ekipman Sistemi ve Sterilizasyon ve Yıkama Sistemi oluşturmaktadır.

Bilgi İletişim İmkanları

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

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

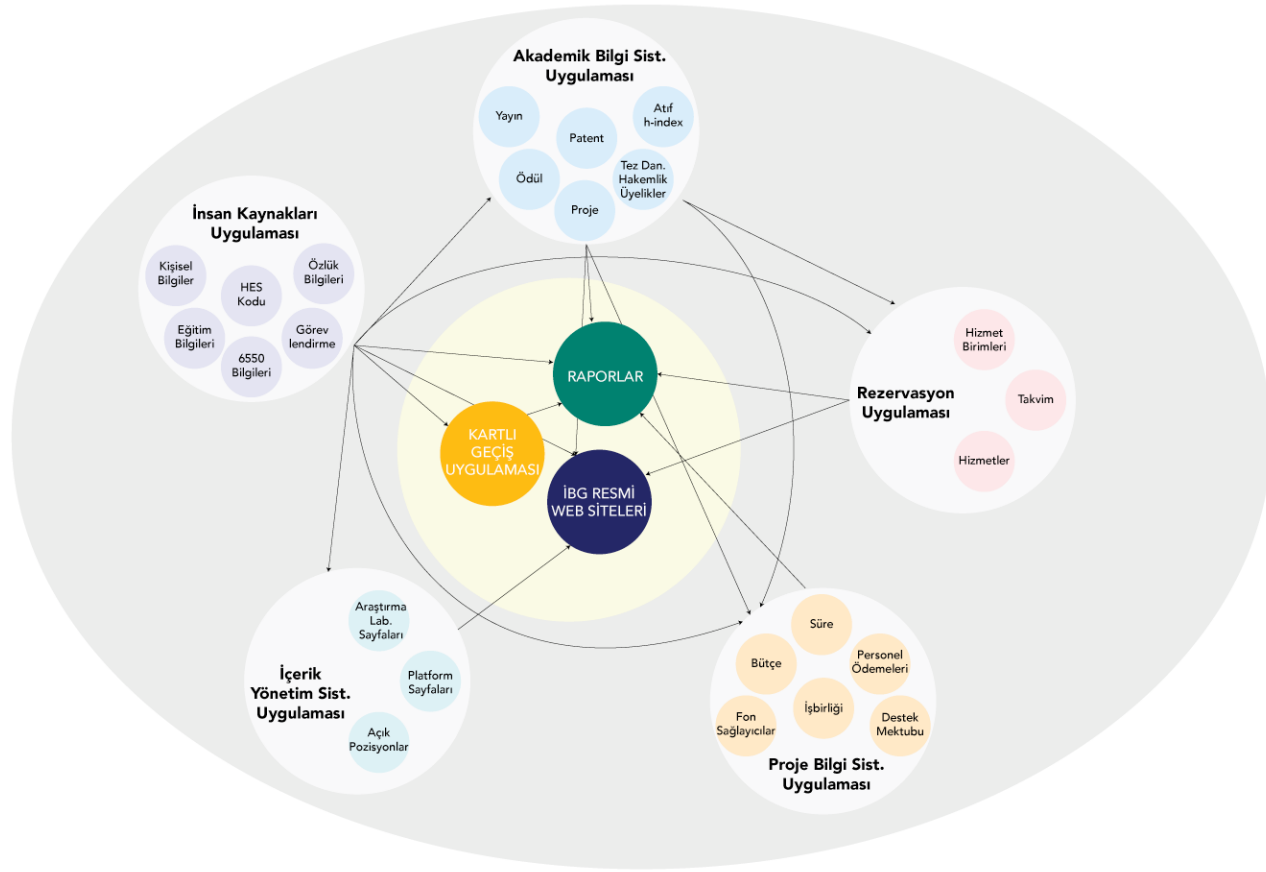
Yazılım geliştirme süreci bir bütünü oluşturan modüller şeklinde tasarlanmıştır (Şekil 19). Her modül kendi içerisinde bir ihtiyacı karşılamakta; ancak modüller birbiri ile haberleşerek İBG'nin kurumsal hedeflerinin izlenebildiği bütünsel bir yaklaşıma sahiptir. Bu tasarım, yeni talep edilen bilgi sistemi ihtiyaçlarının mevcutsisteme entegre

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

Tüm bu veriler ışığında;

Düzenli raporlar; dönemsel olarak genellikle yıl sonunda İBG'nin izleme ve değerlendirmesini kapsamında Araştırma Altyapıları Komisyonu Sekreteryası tarafından talep edilen İBG veri formunda istenen tüm bilgiler (makine-teçhizat bilgileri hariç (Ayniyat uygulaması geliştirilmiş olup, henüz aktif olarak kullanıma başlanmamıştır)) yukarıda bahsedilen uygulamalar ışığında toplanan verilerden oluşturulan sorgular ile hazırlanmaktadır.

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



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

T.C. Cumhurbaşkanlığı tarafından Mart 2020 Yılında yenilenen Resmi Yazışmalarda

Uygulanacak Usul ve Esaslar Hakkında Yönetmelik ile resmî yazışmalarda elektronik ortamın esas unsur olması Kamu kurum ve kuruluşlarınca resmî yazışmalar, elektronik ortamda e-Yazışma Teknik Rehberi'ne uygun olarak hazırlanan ve güvenli elektronik imza ile imzalanan belgelerle yapılabilmesi için 2021 yılı Mart ayında Elektronik Belge Yönetim Sistemi (EBYS)'ne geçilmiştir. EBYS kullanımına ilişkin kullanıcı eğitimleri gerçekleştirilmiş ayrıca kısa videolar ile herkesin erişebileceği kılavuzlar oluşturulmuştur.

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

Personelin doğrudan kullandığı cihazların kurulumu ve sürdürülmesi için teknik destek;

- Personelin masaüstü, dizüstü bilgisayarları ve tabletler
- Araştırma personeline ait kişisel dizüstü bilgisayarlar
- Genel Laboratuvar Cihazları kategorisinde yer alan cihazlara bağlı iş istasyonları
- Hizmet Birimleri kategorisinde yer alan cihazlara bağlı iş istasyonları
- Masaüstü IP 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
- Intranet ve VPN bağlantılarında kimlik denetimi gerçekleştirilen kimlik belirleme altyapısı

Eğitim ve araştırma etkinlikleri için teknik destek;

- Toplantı Odaları ve Aziz Sancar Oditoryumu'nda bulunan projeksiyon cihazları, canlı yayın ses ve görüntü sistemleri
- Sunucular ve Sanallaştırma Altyapısı
- Veri Saklama Üniteleri
- 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



İBG, araştırmalar sonucu üretilen bilgilerin özellikle nadir hastalıklardan ve kanserden etkilenen hastalara ve topluma fayda sağlayacak ürünlere dönüşmesi için gereken süreyi kısaltmak amacı ile temel, translasyonel ve klinik araştırmaları birbirine bağlayan ve ürüne/katma değere dönüşümünü hızlandıracak bir bağlantı noktası olmayı hedeflemektedir. Bu hedefe ulaşmak için İBG araştırma ekipleri; temel ve translasyonel bilimler, teknolojik bilimler ve endüstriyel Ar-Ge alanlarında çalışan 24 bağımsız araştırma grubu, 5 multidisipliner teknoloji platformunun ve bir sertifikalı ilaç analiz ve kontrol laboratuvarı ve İBG-NEVCELL ileri tıbbi tedavi ürünlerine yönelik GMP Üretim Tesisi yapılanmasını sağlayacak şekilde düzenlenmiştir. Araştırma grupları Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programı, Teknolojik Araştırmalar Programı ve Endüstriyel Ar-Ge Programı olmak üzere üç program olarak yapılmış olup, bu ekipleri yöneten 15 araştırma grup liderleri ABD veya Avrupa'da yer alan saygın üniversiteler ve araştırma merkezlerinden tersine beyin göçü ile Türkiye'ye dönen araştırmacılardan oluşmaktadır. Buna ek olarak dört yabancı uyruklu araştırmacı yer

almaktadır. Araştırma grup liderlerinin 18'i Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ), Akdeniz Üniversitesi, Tınaztepe Üniversitesi gibi Türkiye'nin diğer değerli üniversitelerinden gelerek istihdam veya tam/yarı zamanlı görevlendirme ile İBG'de araştırma grubu/platformu yönetmekte olan, uluslararası araştırma yapma deneyimleri olan, alanında yetkin araştırmacılarıdır. 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) yarı zamanlı görevlendirilen farklı klinik ve temel tıp alanlarında uzman araştırmacılar, istihdam yolu ile araştırma gruplarında ve hizmet birimlerinde çalışmakta olan araştırmacılar, araştırma teknisyenleri ve Ar-Ge çalışanları da görev yapmaktadır.

Yaşam bilimleri ve biyoteknoloji alanında, kapsamlı ve donanımlı bir araştırma merkezi olan İBG, bağımsız araştırma grupları/teknoloji platformları yöneten genç bilim insanı kadrosu, deneyimli ve uluslararası düzeyde "networking" kapasitesine sahip, deneyimli

bilim insanlarının desteği ve rehberliği ile donatılmıştır. İBG'nin araştırmacı lider kadroları çok farklı alanlarda uzmanlaşmış kişilerden oluşmaktadır. Moleküler biyologlar, hekimler, mühendisler, eczacılar, veterinerler, kimyacılar, fizikçiler, biyoinformatikçilerin bir arada çok disiplinli araştırmalar yürüttükleri İBG, bu insan kaynakları profili ile sağlık teknolojileri alanında araştırma ve geliştirme faaliyetleri ile, çok yönlü çözümler üretebilecek bir kapasiteye sahiptir. Bu yapısı ile İBG, çok disiplinli araştırma grupları/platformlarını yöneten çoğunluğu uluslararası merkezlerden transfer edilen bilim insanlarını ülkemizdeki genç ve dinamik lisans, yüksek lisans ve doktora öğrencileri ile buluşturmayı başarmıştır.

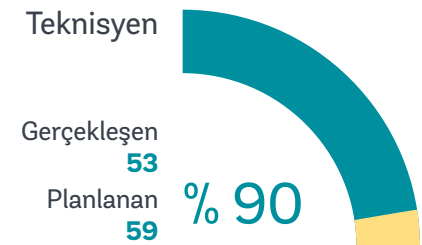
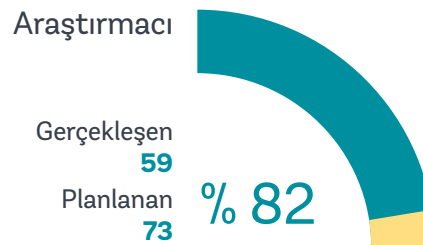
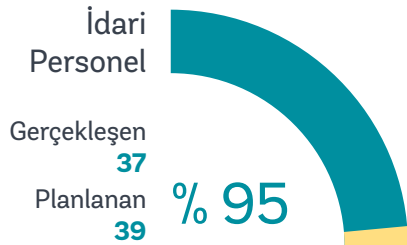
Yaşam bilimleri alanında güçlü araştırma, sağlık biyoteknolojisi alanında yenilikçi uygulamalar ve kaliteli insan gücü yetiştirme gibi önemli ulusal hedef ve misyonları yüklenmiş bir kurum olan İBG'nin planladığı İnsan Kaynağı ile 2021 yılı sonu itibariyle gerçekleşen İnsan Kaynağı dağılımı aşağıdaki gibidir.

Bu plana göre 2021 yılı hedeflerinde 73 araştırma personeli, 59 teknik personel ve 39 destek (idari) personel olmak üzere toplam 171 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 planlamasının %88'i başarılabildiği.

Bu süreç içinde İBG'de gerek fiziksel büyüklüğü gerekse elektrik, ısıtma, havalandırma gibi sistemlerin otomatik olarak çalışması, özel teknik niteliklere sahip alanlarda (Vivaryum, GLP, GMP, BSL3 vb) teknik personel ihtiyacının planlananın üstünde olduğu fark edilmiş; ancak teknik personel istihdamı %90 oranında gerçekleşmiştir. Sistemin idamesi için gerekli olan minimum idari (destek) personel ihtiyacını karşılamak için ise %95 oranında idari kadrolaşma gerçekleşmiştir. Buna karşılık araştırmacı personel istihdamı %82 oranında gerçekleştirilebilmiştir.

Bütçede personel giderlerinden kaynaklanan yükü azaltmak, istihdam yoluyla çalışan personelin bütçe payını arttırmak için İBG'de İnsan Kaynağı önlemleri olarak görevlendirme ile diğer kamu kurumlarından işe alımların yapılmasına öncelik verilmiştir. Ayrıca, doğrudan kurum bütçesinden maaş almayan ve maaşları özel sektör/kamu destekli projelerden finanse edilen personel sayısının artırılması hedeflenmiştir. Bu kapsamda 2021 yılı sonu itibariyle dış kaynaklı projelerden finanse edilen 5'i doktora mezunu, 35'i doktora, 34'ü yüksek lisans, 19'u lisans öğrencisi olmak üzere toplam 93 bursiyer görev yapmaktadır.



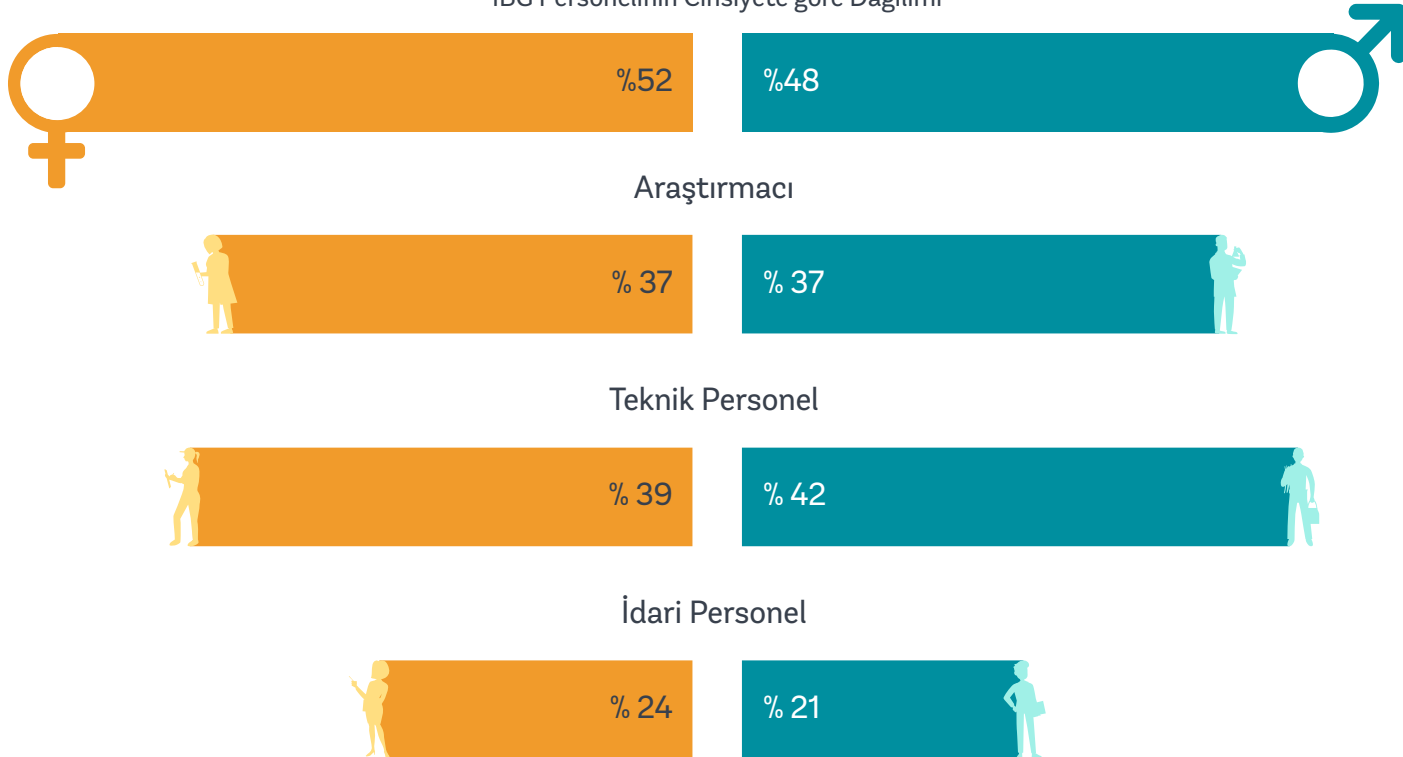
Buna ek olarak 6 lisans, 20 yüksek lisans ve 37 doktora öğrencisi olmak üzere toplam 63 öğrenci ise burs almadan araştırma tez araştırmalarını İBG araştırma gruplarında gerçekleştirmektedir.

2019 yılından başlayarak özellikle TÜBİTAK 2232 Uluslararası Lider Araştırmacılar Programı kapsamında araştırmacı istihdamına yönelik çalışmalara başlanmıştır. Ayrıca uluslararası nitelikli araştırmacıların İBG’de Avrupa Birliği fonları ile istihdamına yönelik Horizon 2020 fonlarına başvurular yapılmıştır. Bu kapsamda yapılan ERA-CHAIR başvurumuz 2019 yılında desteklenmiş olup, Nadir hastalıklar ve Genom Bilim departmanının kurulması amacıyla yetkin bir grup lideri ve 6 araştırmacı için 2,5 milyon Avro destek alınmıştır. Grup liderinin çalışma izni

ile ilgili işlemleri devam etmekte olup 2022 yılı Şubat ayında göreve başlaması planlanmaktadır. Buna ek olarak ürün geliştirmeye yönelik Ar-Ge çalışmaları için TÜBİTAK 1004 projesi kapsamında alınan 50 Milyon TL’lik bütçenin bir bölümü de nitelikli Ar-Ge personeli istihdamı için kullanılması planlanmıştır. Gelecek dönemde İBG’nin araştırmadan ürüne giden yolu kısaltmaya yönelik vizyonu kapsamında, araştırmacı istihdamına, uluslararası ağlar oluşturmaya ve araştırmacı eğitimlerine yönelik ulusal ve uluslararası fonlardan kaynak sağlamaya yönelik çalışmalarına devam edilecektir.

2021’de yeni Araştırma grup lideri/platform direktörü istihdamı/görevlendirmesi yapılmamış olup mevcut ekiplerin herbirine en az bir

İBG Personelinin Cinsiyete göre Dağılımı

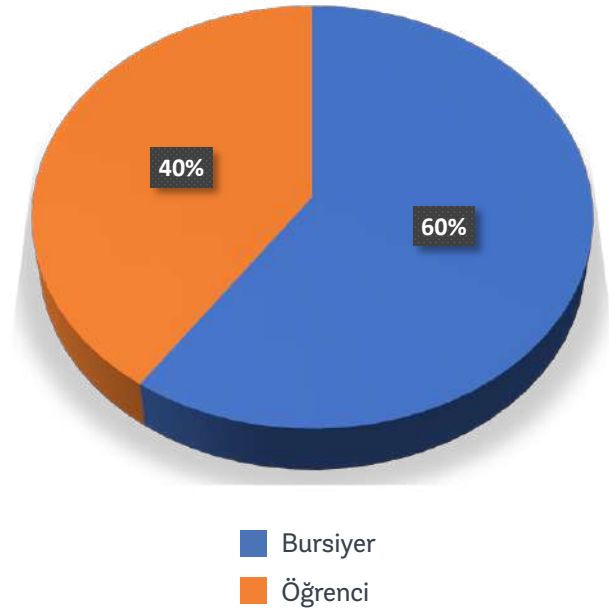


araştırma teknisyeni/araştırmacı sağlanmasına ve hizmet birimlerinin güçlendirilmesine öncelik verilmiştir.

2018 yılından itibaren aktif olarak kullanılan Personel Değerlendirme web uygulaması ile 2021 yılında 118 personelimiz mesleki becerileri üzerinden değerlendirilmiştir. Değerlendirmeyi yapabilmek için minimum 2 ay çalışma şartı aranmıştır. Personele 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 çalışanı değerlendirmesi 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.

2021 yılında araştırma grup liderleri performanslarının Program Direktörleri, Araştırma Programları Komitesi, İBG Müdürlüğü eşliğinde, gerekli durumlarda İBG Danışma Kurulunda yer alan bilim insanlarının ve dış bilimsel hakemlerin yer aldığı bir sistemle değerlendirilmesi çalışmaları yürütülmüştür. Bu kapsamda her bir Araştırma/Ar-Ge Programı için Araştırma grup liderleri yüksek etki faktörlü yayınları, ürünleri, yürüttükleri ulusal/uluslararası/özel sektör destekli projeler, tezler, aldıkları ödüller, evrensel bilime katkıları, sağladıkları nitelikli Ar-Ge hizmetleri gibi parametreler üzerinden performans değerlendirmesine tabi olmaktadır. Her bir araştırma programında yer alan araştırmacılar için performans kriterleri ve bu

programların katkı sağlaması beklenen teknoloji hazırlık seviyeleri İBG'nin öncelikli hedefleri göz önüne alınarak planlanmıştır. Bu kapsamda İBG Araştırma Grupları/Platformları Değerlendirme Kriterleri özetle; Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programı araştırmacılardan beklenen öncelikli performans yüksek etki faktörlü dergilerde yayımlanabilecek yeni bilgi ve keşifler iken, Teknolojik Araştırmalar Programı araştırmacılarından THS özel sektör işbirliği ile yürütülen teknoloji geliştirme projeleri, 3-5 arasında teknolojiye transfer edilebilecek ürünler ve bilimsel makaleler geliştirmeleri, Endüstriyel Ar-Ge Programı çalışanlarından ise THS 5-7 aralığında ürün ve hizmetler geliştirmeleri, sanayi partnerleri ile ürün ve teknolojiye yönelik projeler yapmaları ve ticarileşme faaliyetleri sürdürmeleri beklenmekte ve performansları bu kriterler esas alınarak gerçekleştirilmiştir.

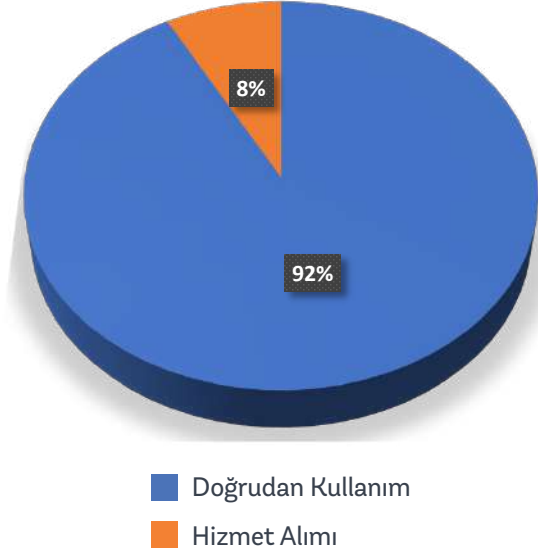


Sunulan Hizmetler

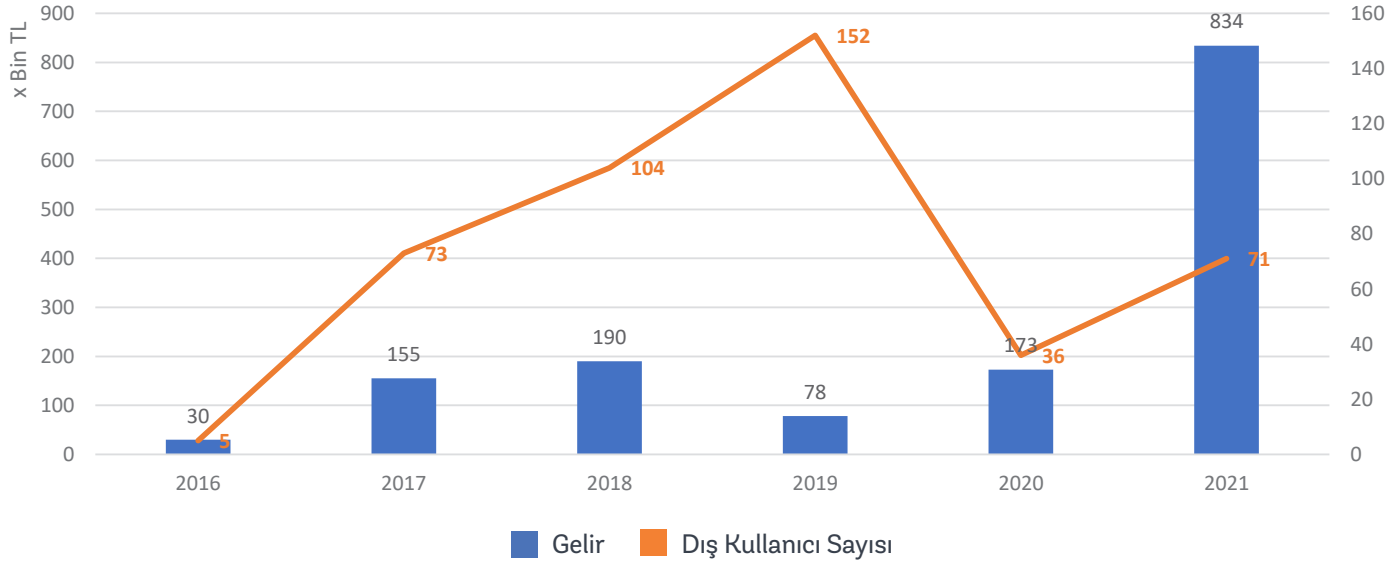
İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG)'nde iç ve dış kullanıcıların kullanımına sunulan hizmetler Araştırma Destek Birimleri kapsamında veya Ar-Ge laboratuvarlarında gerçekleştirilmektedir. 2021 yılında kritik birçok cihazın kapsamlı bakımları yaptırılarak çalışmaların kesintiye uğramadan daha verimli yapılması için, cihazlar araştırmacıların hizmetine hazırlanmıştır.

Bu nedenle bir önceki yıl ile kıyaslandığında tekil kullanıcı sayısında %97, dış kullanım gelirlerinde ise %382 oranında artış meydana gelmiştir. Günde ortalama 7 saat hizmete açık olan birimlerimizin kullanımı %60 olup, geçtiğimiz seneye göre %20 artmıştır. Yıllar itibariyle tekil dış kullanıcı sayısı ve dış kullanımdan elde edilen gelirler aşağıda verilmiştir.

Kullanım Şekline Göre Dağılım



Dış Kullanıcı Sayıları ve Dış Kullanım Gelirleri



OECD Akredite İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarları (GLP)

GLP ilaç alanının yanı sıra; Kimya, Çevre, Gıda Analiz ve Kalite Kontrol laboratuvarlarında temel bir ihtiyaç haline gelmiş önemli bir standarttır. Bu sertifikaya sahip olan laboratuvarlar ithalat ve ihracatçılara destek vermektedirler. Ayrıca yurt dışından ülkemiz firmalarına yapılan bazı ticari talepler (ihracat talepleri) için, numune analizleri, kalite kontrol ve arşivleme hizmetlerinin GLP standardına göre düzenlenmiş laboratuvarlarda yapılması ön şartı bulunmaktadır. Birçok **ulusal ve uluslararası yönetmeliğin toksisite testlerinde GLP sertifikasını** zorunlu kılması nedeniyle, GLP laboratuvarlarına analiz talepleri artmaktadır.



İBG-FARMA



Türk ilaç firmaları son yıllarda büyük yatırımlar yaparak biyoteknolojik ilaç üretim merkezleri kurmaktadır. Bu gelişme sevindirici olmakla birlikte, dışa bağımlılığımızın azaldığı anlamına gelmemektedir. Biyoteknolojik ilaçlar, konvansiyonel ilaçlardan farklı olarak, canlı hücreler tarafından oldukça karmaşık ve kontrolü zor prosesler (biyoprosesler) yoluyla üretilen moleküllerdir. Türk ilaç firmaları, biyoteknolojik ilaçları üreten hücreleri ve biyoprosesleri ithal edip yalnızca son üretimi ülkemizde yapma yeteneğine kavuşmaktadır. Hücre hattı ve biyoproses geliştirme know-how'ı ülkemizde henüz mevcut olmadığından, bu aşamalarda ithalata bağımlılığımız maalesef devam etmektedir. İBG'de oluşturulan "Pilot Biyoteknolojik İlaç Üretim Merkezi" ile bu eksikliğin kapatılmasına katkı sağlaması hedeflenmektedir.

İBG Pilot Biyoteknolojik İlaç Üretim Merkezi üç alt birimden oluşmaktadır. Bunlardan ilki, hücrelerin 1 litreye kadar büyütüldüğü "Hücre

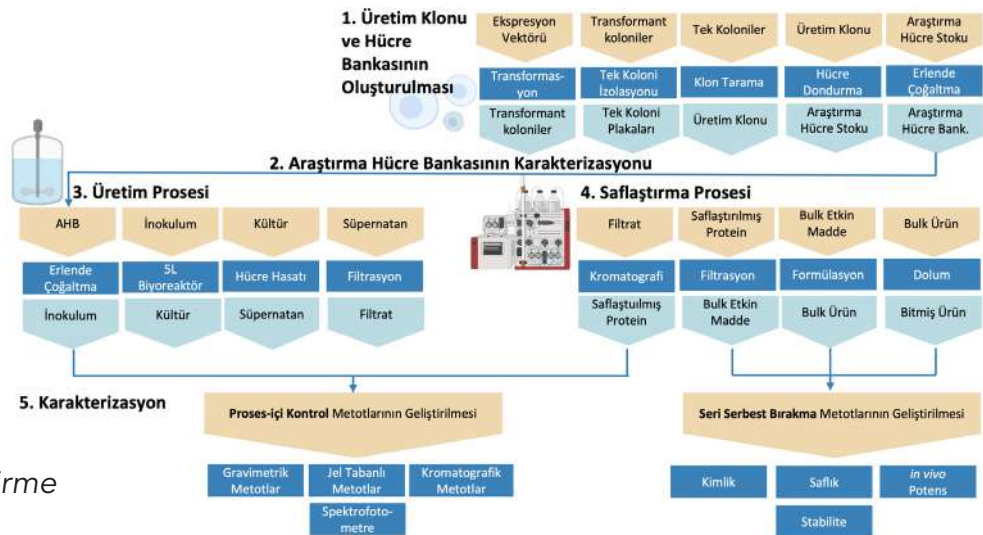
Kültürü" odalarından oluşmaktadır. İki adet hücre kültüründe, hücre hattı geliştirme çalışmalarının yanı sıra küçük ölçek biyoproses geliştirmenin ilk adımları olan besiyeri optimizasyonu çalışmaları da yapılmaktadır. İkincisi, "Küçük Ölçek Biyoproses Geliştirme" laboratuvarıdır. Burada, 0,25; 0,50; 3 ve 7 litrelik biyoreaktörlerde biyoproses optimizasyonu yapılmakta, aynı zamanda üretilen biyoteknolojik ilaçların saflaştırılması için de metotlar geliştirilmektedir. Üçüncüsü ise, "Ölçek Büyütme" çalışmalarının yapılacağı laboratuvarıdır. Ölçek büyütme laboratuvarları 200 litreye kadar çıkan biyoreaktörlerden, bu ölçekte saflaştırma yapabilecek kromatografi ekipmanlarından ve bunları destekleyici ikincil cihazlardan oluşacaktır. Bu laboratuvar için cihaz/ ekipman alımı devam etmektedir.

Pilot Biyoteknolojik İlaç Üretim merkezimizde aktif olarak dört farklı biyobenzer proses geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Bu projelerin tümünde ilaç üreten hücre klonları oluşturulmuş, laboratuvar ölçeğinde yapılan ilk çalışmalarda elde edilen üretim miktarları 1-6 g/L şeklinde tespit edilmiştir. Ayrıca projelerden bir tanesinin (TÜBİTAK-1007) küçük ölçek üst akım proses geliştirme çalışmaları (3L) ile alt akım proses geliştirme çalışmaları tamamlanmış ve endüstriyel proje ortağına teknoloji transferi yapılmıştır. Yürütülen dört biyobenzer projesinden en az bir tanesinde, lisanslama sözleşme imzalama aşamasına gelinmiş ve büyük ölçek üretim çalışmaları için hücre ve proses transferi yapılması planlanmaktadır. Önümüzdeki süreçte tüm projelerde elde edilen hücre klonların biyoreaktörde proses optimizasyonlarının ve saflaştırma geliştirme çalışmalarının da tamamlanması hedeflenmektedir.

Aralık 2019'dan bu yana tüm dünyayı sarsan SARS-CoV-2 salgınına karşı İBG, hem ilaç hem de aşı geliştirme çalışmalarına başlamıştır. İBG'de, gerek COVID-19 hastalarının tedavisine gerekse

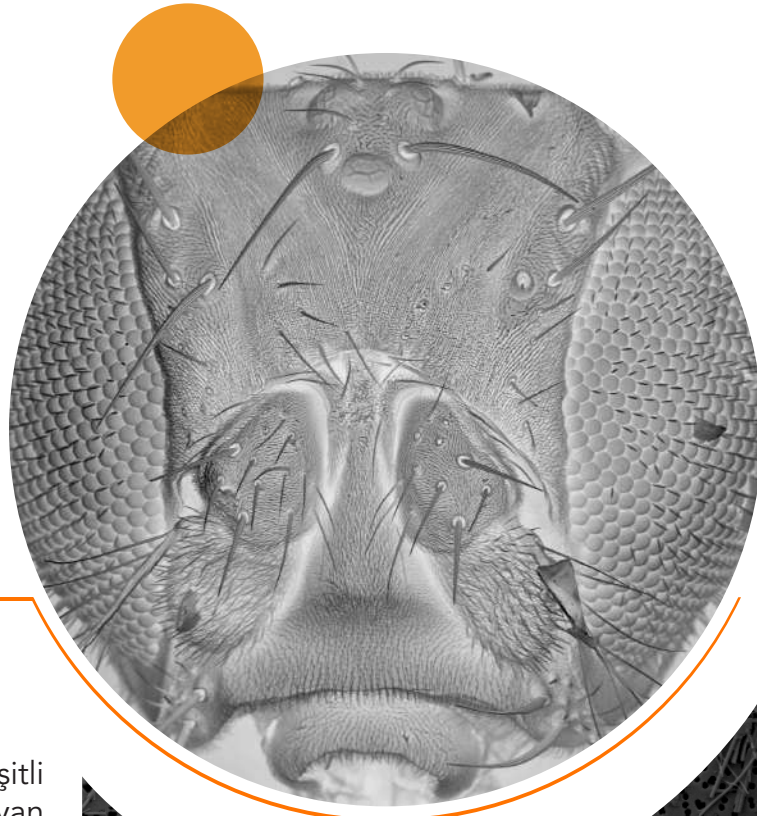
risk gruplarının korunmasına yönelik etkin ilaç/aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. İlaç adayı olarak, virüs reseptörü ACE2 proteini ile immüno globülin G türü insan antikorlarından oluşan hibrid bir proteinin memeli hücrelerinde üretimi gerçekleştirilmiş ve biyoreaktörde üretim aşamasına gelinmiştir. Aşı geliştirme çalışmalarında ise, SARS-CoV-2 virüsünün insan hücrelerine bağlanmasını sağlayan, Spike proteinin RBD (Receptor Binding Domain) bölgesinin üretimi maya ve insan hücrelerinde gerçekleştirilmiş olup prelinik çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç olarak, İBG Pilot Biyoteknolojik İlaç Üretim Merkezi'nde hem biyobenzerler hem de orijinal biyoteknolojik ilaçlar alanında AR-GE, hücre hattı geliştirme, biyoproses geliştirme ve ölçek büyütme çalışmalarına yoğun bir şekilde devam edilmektedir. Bu sayede, biyoteknolojik ilaç üretimi yapmak isteyen ilaç firmaları, yurt dışından hücre hattı ve proses satın almak zorunda kalmayacak, bunlar İBG'den yerli ve milli olarak temin edilebilecektir.



Protein Subünite Aşısı Geliştirme İş Akış Şeması

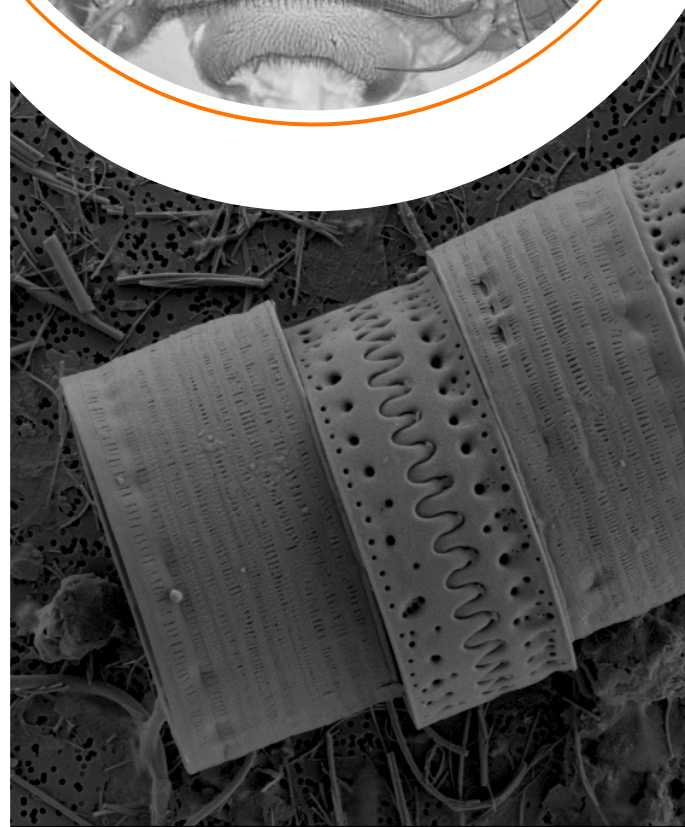
Elektron Mikroskopi



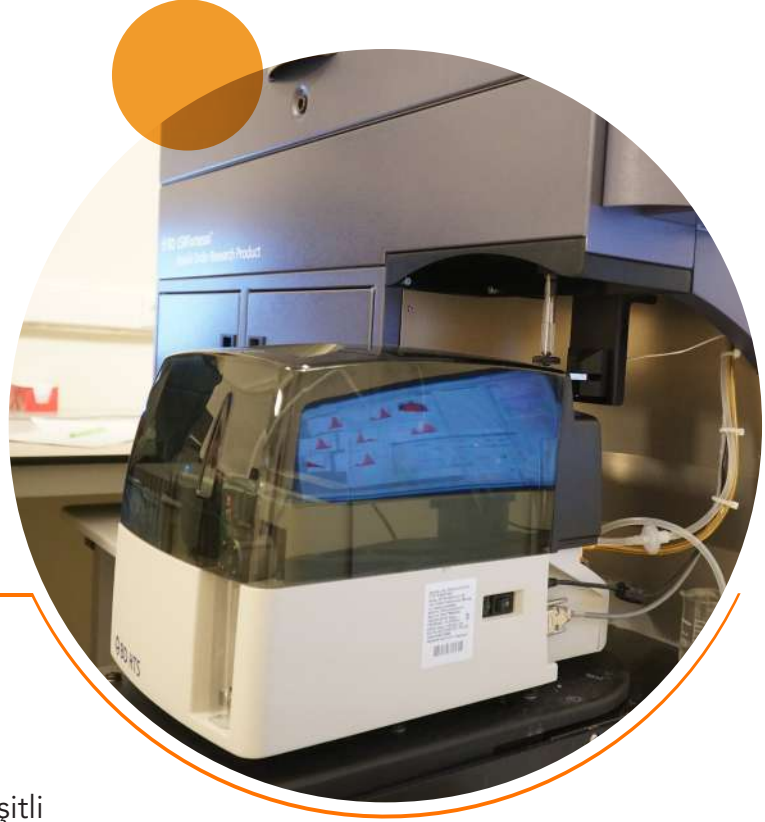
- Taramalı Elektron Mikroskopi (SEM) ile çeşitli örnek takipleri, biyolojik veya biyolojik olmayan numuneler için örnek hazırlama, kritik Nokta Kurutma, Altın kaplama, SEM inceleme ve görüntüleme yapılabilmektedir.

- SEM Görüntüleme ve 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 yapılabilmektedir.



Akış Sitometrisi ve Hücre Ayrımlama



Akış Sitometrisi

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

Hücre Ayrımlama

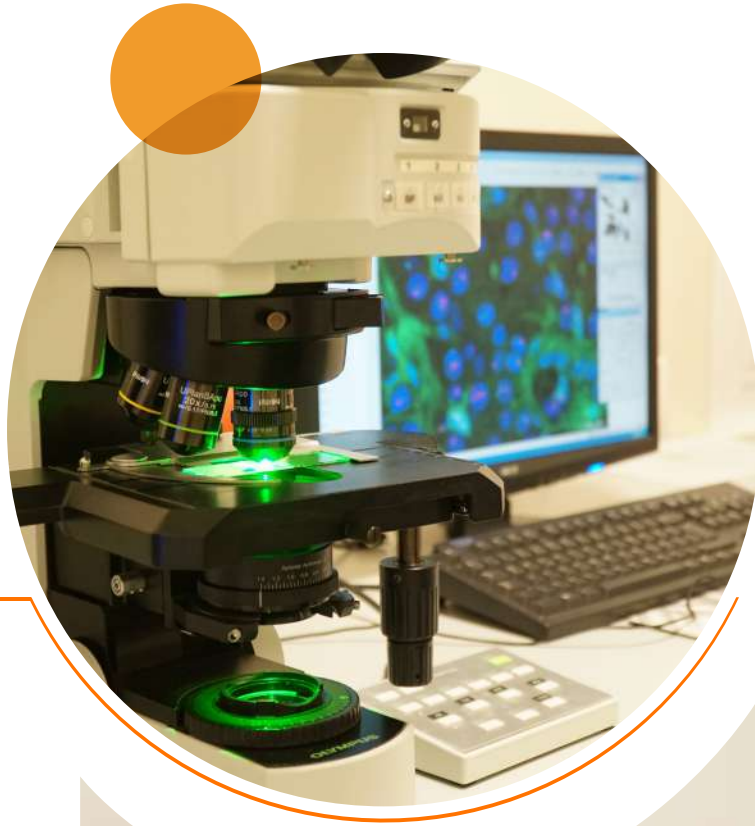
BD FACS ARIA III Hücre ayırlama cihazı, hücrenin yüzey ve iç proteinleri, organelleri ve diğer bileşenleri analiz ve ayırımı, lazer ve elektronik teknolojisi kullanılarak büyüklük, granülarite ve floresans emisyonu esasına göre çalışır.

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

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

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

Optik Görüntüleme



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



Konfokal mikroskobu ile optik görüntüleme biriminde verilen hizmetler aşağıdaki gibidir.

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

Konfokal mikroskopi, yaşam bilimlerindeki hassasiyet gerektiren uygulamaların yanı sıra malzemeye 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 büyütme oranlarında 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 büyütme oranlarında aydınlık alan görüntüleme hizmeti verilmektedir.

Histopatoloji



•FFPE (Formalin Fixed Paraffin Embedding) dokudan boş kesit hazırlama hizmeti: Parafine gömülü insan 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, insan 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 kullanması 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.



Vivaryum



İBG-Vivaryum deneyimli personeli ve modern altyapısıyla, zebrabalığı ve kemirgen modellerini 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) tarafından denetlenmektedir.



Kemirgen Vivaryum

Vivaryum bünyesinde bulunan GLP uyumlu prelinik laboratuvarlarında iki farklı ulusal SARS-CoV-2 aşısı için tekrarlı doz toksisite çalışmaları 2021 yılı itibariyle tamamlanmış olup bir aşı adayı İnsan Faz 1 onayı almıştır. Bu kapsamda:

- 2018 yılında satın alınmış olan sıçan kafes sistemleri sayesinde (konvansiyonel ve bireysel havalandırmalı) sıçan çalışmaları etkin bir şekilde yürütülebilmiştir.
- GLP toksisite analizlerinde hayati önemi olan kan biyokimya ve hematoloji analizleri 2020 sonunda satın alınan cihazlar sayesinde etkili bir şekilde yürütülebilmiştir.
- GLP uyumlu prelinik toksisite çalışmaları için 74 bölmeli Tavşan kafes sistemi satın alınmıştır. Böylece tavşan tekrarlı doz toksisite çalışmaları Haziran 2020 itibariyle yürütülmektedir.
- GLP çalışmaları kapsamında yurtdışından sıçan ve tavşan ithalatı gerçekleştirilmiştir.

Birim AR&GE personeli tarafından kullanılmaya devam etmiş olup 7 farklı araştırma grubuna 7 farklı araştırma grubuna ait hayvan kolonilerinin idamesi devam etmiştir.

İBG bünyesinde yürütülmekte olan ve TÜBİTAK tarafından desteklenmekte olan SARS-CoV-2'ye aşı ve ilaç AR&GE projelerinin in vivo ayağı vivaryum biriminde yürütülmüştür.

Ek olarak İBG-Vivaryum Rodent Birimi İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarlarına da altyapı sağlamakta olup, 2021 yılı içerisinde yeni bir GLP çalışması için sponsorlar ile anlaşma sağlanmıştır.



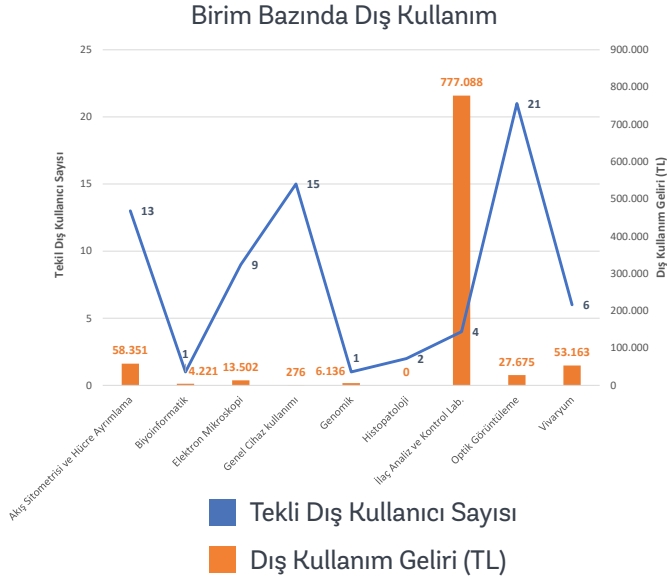
Zebrabalığı Vivaryumu

Zebrabalığı Vivaryumu 2021 yılında tam kapasitede çalışmış, balık üretimi, balık bakımı, genotipleme, fenotipleme ve sistem bakımı, zebrabalığı vivaryum ekibi tarafından yürütülmüştür. Zebrabalığı modelinin kullanımını desteklemek ve yaygınlaştırmak için araştırmacılara stereo mikroskop ile görüntüleme, mikroenjeksiyon, mikromanipülasyon yöntemlerinde eğitim ve destek verilmiştir. Bunun yanı sıra ülkemizde bulunan diğer zebrabalığı birimlerine zebrabalığı kullanım teknikleri eğitimi ile destek sağlanmıştır. 2021 yılı içerisinde İzmir Biyotıp ve Genom Merkezinde görev yapan araştırma grup liderlerinin dahil olduğu ve zebrabalığı biriminden faydalanan fonlanmış aktif proje sayısı 13 olmuştur ve projelerde zebrabalığı modeli kullanılmıştır.



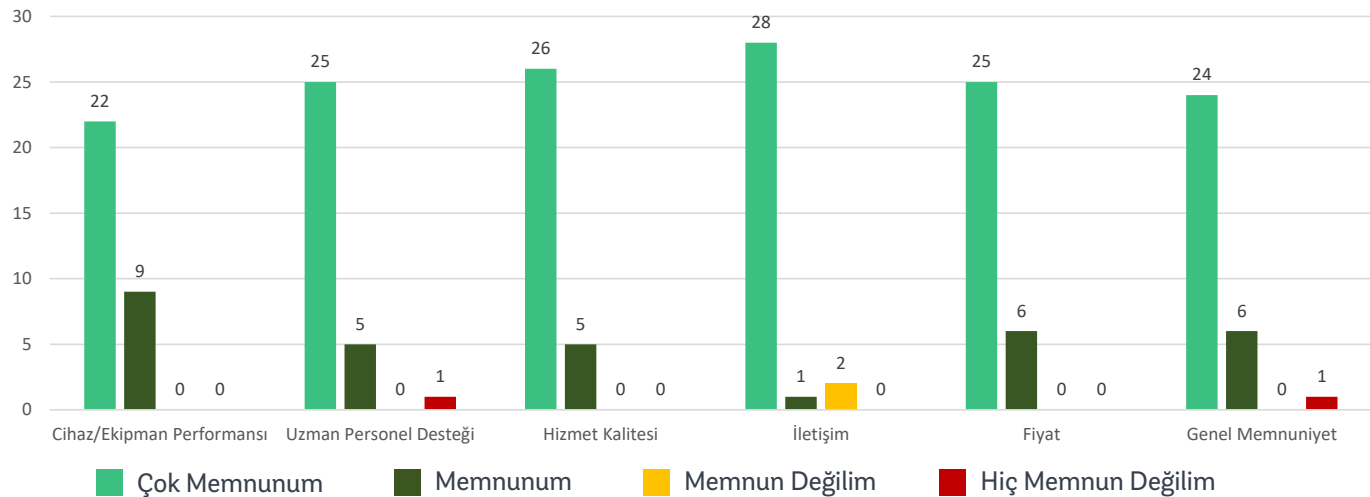
Yukarıda sıralanan hizmetlerden faydalanan tekli dış kullanıcı sayısı 72, dış kullanım 335 olarak kayıt altına alınmıştır. 2021 yılı içerisinde 940.412 TL gelir elde edilmiştir.

Kullanıcı sayılarının birim bazında dağılımı aşağıdaki gibidir:



2021 yılında kullanıcılara memnuniyet anketi uygulanmıştır. Ankete katılan kullanıcıların %44,4'ünün İBG; %29,6'sının ilgili üniversite, %22,2'sinin diğer kamu kurum ve %3,8'inin özel sektör çalışanı olduğu tespit edilmiştir. Anket katılımcılarının %63'ü daha önce İBG hizmetlerinden yararlanmış kişilerden oluşmaktadır. Cihaz/Ekipman performansı, uzman personel desteği, hizmet kalitesi, iletişim, fiyat ve genel memnuniyet durumunun araştırıldığı anket sonuçlarına aşağıdaki grafikte yer almaktadır.

Ankete katılanların %92,6'sı hizmet aldığı birimi meslektaşlarına önereceğini beyan etmiştir. Hizmet birimlerimizden yararlanan bu kullanıcıların %38,5'i internet tarayıcısı arama sonuçları, %15,4'ü bilimsel etkinlikler, %15,4'ü bir başka mesleğin önermesi vasıtasıyla hizmetlerimizden yararlandığını beyan etmiştir.



Yönetim ve İç Kontrol Sistemi



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

OECD GLP regülasyonuna tabi ilaç Analiz ve Kontrol Laboratuvar Birimi

Türkiye'nin ilaç alanında; GLP regülasyonlarına uyumlu çalışan ilk prelinik laboratuvarı 2019 yılında kurulmuş ve 16.03.2020 tarihi itibarı ile uluslararası geçerli OECD-GLP sertifikasını almıştır.

İBG'nin sahip olduğu GLP sertifikası ile Türkiye'nin prelinik çalışmalarda yurt dışına bağımlılığı ortadan kaldırılmış olup, İBG İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarlarında yapılan analizler uluslararası geçerliliği olan ve ilaç ruhsat dosyasında yer alabilecek niteliği sağlar kalite düzeyine ulaşmıştır. Mevcut durumda gerek yerli ilaç üreticileri gerekse yabancı ilaç firmaları laboratuvarlarımızdan güvenilir ve uluslararası geçerli analiz hizmeti alabilmektedir. Özellikle pandemi döneminde, prelinik çalışmalar için yerli ve yabancı birçok aşı adayı için laboratuvarlarımıza başvuru yapılmıştır.

GMP regülasyonuna tabi olan Hücresel Tedaviler Birimi

İBG bünyesinde kurulumu devam etmekte olan NEVCELL Kök Hücre ve Gen Tedavi Merkezi'nin misyonu, mevcut İyi Üretim Uygulamaları (cGMP) kılavuzları kapsamında, klinik uygulamalarda kullanılmak üzere, çeşitli hücresel tedavi ürünlerinin güvenli ve kaliteli şekilde üretilmesi, işlenmesi ve paketlenmesini sağlamaktır. Bu misyon doğrultusunda, tüm hasta ve kamu/

özel hastanelerine hücresel tedavi ürünü tedarikçisi olmayı amaçlayan İBG-NEVCELL, ilgili uluslararası kalite standartlarına sahip kalite yönetim sistemi, cihaz ve havalandırma altyapısı ve uzman personeli ile 2021 yılı son çeyreğinde, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna, Resmi Gazetede 2010 yılında 27742 no ile yayınlanan "İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik" kapsamında değerlendirilmek ve üretim amaçlı faaliyet izni almak üzere TİTCK'ya başvuruda bulunmuştur. 2022 yılı içerisinde alınması öngörülen faaliyet izni sonrasında, İBG-NEVCELL bünyesinde, otolog ve allogenic kullanıma yönelik, kemik iliği kaynaklı, adipoz doku kaynaklı ve Wharton jeli kaynaklı Mezenkimal Kök Hücre, Kondrosit, Kondro-membran, Fibroblast, Stromal Vasküler Fraksiyon, Kemik İliği Mononükleer Hücresi üretimi, depolanması ve kontrat bazlı satışın yapılması planlanmaktadır. İBG-NEVCELL 2022 yılı içerisinde, TÜBİTAK-1004 projesi kapsamında yer alan, "CAR Temelli Hücresel Tedavi Araçlarının Geliştirilmesi" başlıklı projenin yürütücülüğünü yapacaktır. Proje kapsamında, Boğaziçi Üniversitesi işbirliğinde, kanser nedeni ile ölümleri azaltmak için tümör antijenlerine spesifik kimerik antijen reseptör (CAR) ile modifiye edilen T hücrelerinin transferine dayalı bir tedavi geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Proje sonunda, erişkin ve pediatrik Akut B lymphoblastic leukemia (ALL) ve karaciğer, kolorektal kanser endikasyonları için CAR tedavilerinde kullanılmak üzere sırasıyla CD19 ve AXL'i hedefleyen, uygun kalite ve büyük ölçekte viral vektörler elde edilmiş ve prelinik validasyonları tamamlanması hedeflenmektedir.

2021 yılı içerisinde tamamlanan faaliyetler aşağıdaki gibi özetlenmiştir:

1.Hücrel tedavi ürünlerinin imalat faaliyetlerini ve kayıtlarını da kapsayan spesifikasyonlara dayalı yaklaşık 300 adet Kalite Yönetim Sistemi Dökümanı;

- Tesis Ana Dosyası,

- Kitaplar (Kalite El Kitabı, Görev Tanımları El Kitabı, İş Akışları El Kitabı)

- Tüm birim ve cihazlara ait Prosedür, Talimat ve Formlar hazırlanmış ve bu dokümanlar aktif olarak kullanılmaya başlanmıştır.

2.Hücrel tedavi ürünlerinin üretilebilirliği için gerekli olan validasyon çalışmalarının protokolleri hazırlanmış, çalışmaları Pre-GMP alanında tamamlanmış ve raporları oluşturulmuştur.

3.Hücrel tedaviler biriminde yapılacak faaliyetler ile ilgili yıllık eğitim planları oluşturulmuş ve eğitimler Kalite Yönetim Sistemi çerçevesinde yapıp kayıt altına alınmaya başlanmıştır.

4.Bina yönetim sistemi, laboratuvar bilgi yönetim sistemi ve cihaz/ekipman izleme sistemleri kurulmuş ve valide edilmiştir.

5.Tüm cihaz, ekipman kalibrasyonları tamamlanmıştır.

6.Tüm personel eğitimleri tamamlanmıştır.

7.Tüm kalite kontrol, ürün kabul ve salıverme metod validasyonları yapılmıştır.

8.Faaliyet izni başvurusu Sağlık Bakanlığı TİTCK'ya yapılmış ve ilk denetim tamamlanmıştır.

Biyobanka ve Biyomoleküler Kaynaklar Birimi:

2020 yılı içerisinde Biyobanka Bilgi Yönetim Sistemi (BIMS) çalışmalarına başlanmıştır. Ayrıca açık kaynak bir bilgi yönetim sistemi kurulumu İBG-Bilgi Teknolojileri Biriminin desteği ile tamamlanmış ve kullanılmaya başlanmıştır. CEN/TS'ler doğrultusunda kalite kontrol analizlerinin yapılabilmesi için gerekli hazırlıklar başlamıştır.

Gerekli altyapının ve SOP'lerin, MTA/DTA, bilgilendirilmiş onam vb. oluşturulması sonrası İBG-Biyobanka'da kişisel veri güvenliği kurallarına uygun olarak örnek kabulüne, depolama ve dağıtımına başlanmıştır.

Farklı merkezler ile SARS-CoV-2 tanı ve tedavisine yönelik aşı, ilaç ve tanı kiti geliştirilmesi amacı ile projelerde kullanılmak üzere tüm klinik verileri ile birlikte COVID-19 kan ve türevleri ile nazofaringealsürüntüörneklemeleri oluşturulmaya ISO Biyobanka, BBMRI-QM, OECD, ISBER, TSE CEN/TS standartlarına uygun olarak devam edilmektedir. Bu kapsamda TÜRKAK ile işbirliği içerisinde ISO-Biyobanka standartlarının Türkiye ile uyumlandırılması çalışmalarına katkı sağlanmış olup, bu çalışmalar sona erdiğinde İBG-Biyobanka'nın ülkemizde akredite olacak ilk Biyobanka olması hedeflenmektedir.

Amaç ve Hedefler



Araştırma Altyapısının Amaç ve Hedefleri

Yaşadığımız yüzyıl, insan genom bilgilerinin çözülmesi ile başlamıştır. Özellikle, genom bilim 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 bioekonomiyi 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

Amaç

İBG'nin başlıca amaçları:

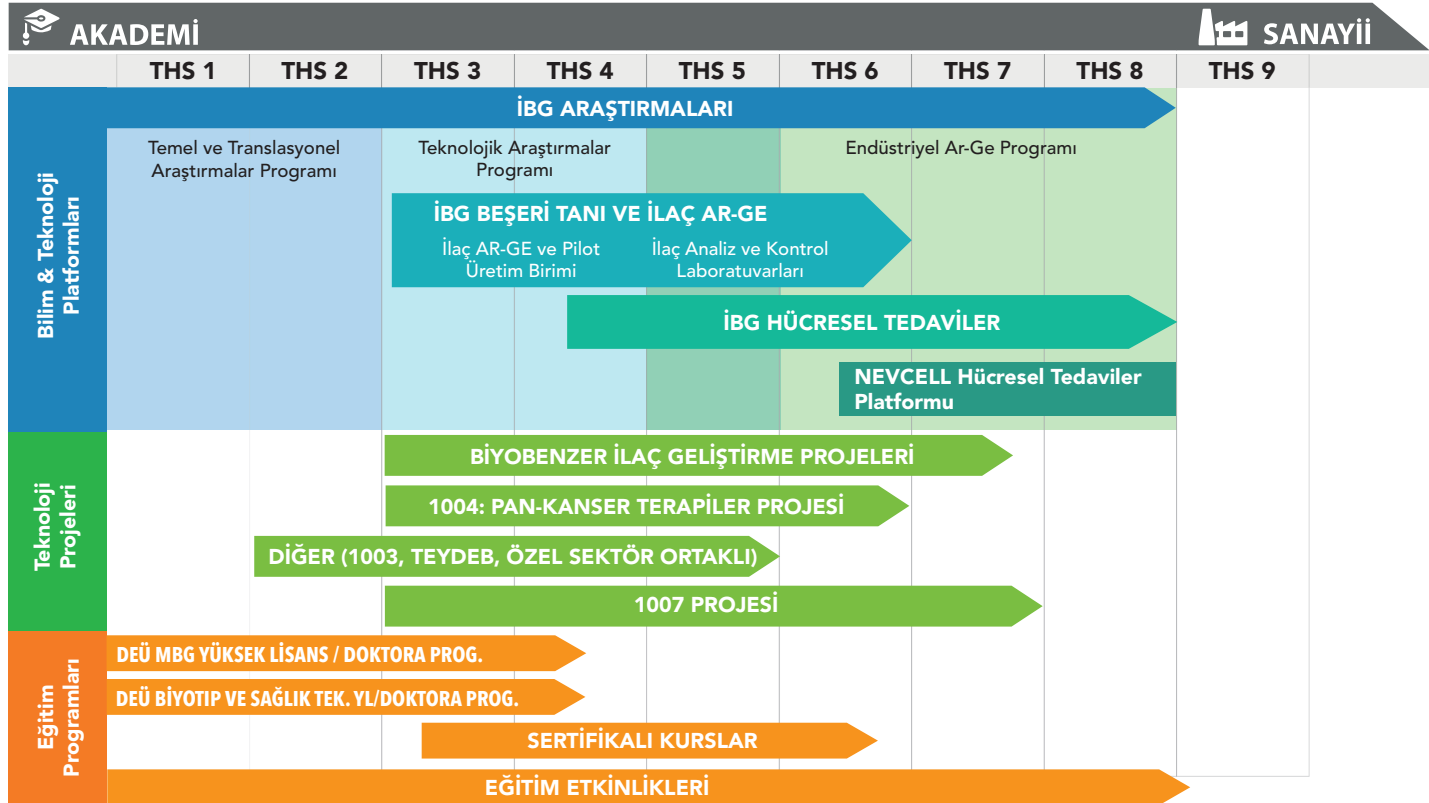
- Biyotıp ve genom bilimlerinde güçlü temel, translasyonel ve teknolojik araştırmalar, endüstriyel Ar-Ge çalışmaları gerçekleştirmek,
- Sahip olduğu insan gücü ve teknik altyapısı ile hastalıkların önlenmesi, tanısı ve tedavisi için yenilikçi teknolojiler ve ürünler geliştirmek,
- Böylece evrensel bilime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

Hedef

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



İBG’de araştırma yapılanması: Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programı, Teknolojik Araştırmalar Programı ve Endüstriyel Ar-Ge Programında yer alan 31 araştırma grubu/Ar-Ge platformu araştırmacılarının performansına esas olan yapılanma

Sanayimizin biyoteknolojide bir atılım yapabilmesinin önünde ciddi engeller vardır. Bu engellerin ortadan kaldırılması için İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG) aşağıdaki 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, bu konularda 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 altyapı planlanırken, performansın sürekli izlendiği bir sistem kurularak yeni temel bilgi üretimine özel bir önem verilmiş, İBG de üretilen bu temel bilgilerin sağlık teknolojilerine, 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 bünyesinde bir yandan ülkemizin dışa bağımlılığını ve sağlık harcamalarını azaltmaya yönelik biyobenzer ilaç geliştirme projeleri yürütülürken, bir yandan da moleküler ve hücresel kökenli biyoteknolojik ilaç geliştirme teknolojilerinde uzmanlaşan bir mükemmellik ağı kurmak ve bu ağ sayesinde hücresel tedavilerde kullanılacak terapötik monoklonal antikör (mAb) temelli 4 ürün ve 1 adet kompanyon tanı kiti geliştirmek amacıyla TÜBİTAK Mükemmeliyet Merkezi Destek Programı (1004 Programı) "Yüksek Teknoloji Platformları Çağrısı" kapsamında "Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler (PAN-TER)" araştırma programı için II. Faz başvurusu gerçekleştirilmiştir. Araştırma Programı kapsamında kurulan konsorsiyumda İBG dışında Gebze Teknik Üniversitesi, Karadeniz Teknik

Üniversitesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş., Gensenta İlaç San. ve Tic. A.Ş., Novagenix Biyoanalitik İlaç Ar-Ge Merkezi San. ve Tic. A.Ş. ve Multigen Sağlık Hizmetleri Tic. Ltd. Şti. yer almaktadır.

Ayrıca, H2020 Mükemmelliği Yaygınlaştırmak ve Katılımı Artırmak - WIDESPREAD-06-2020: ERA Chairs çağrısı kapsamında başvurusu yapılan "RareBoost - Boosting the Rare Disease research and innovation capacity of the Izmir Biomedicine and Genome Center" isimli projemiz desteklenmiş olup 01.10.2020 tarihinde başlamıştır. Seçilen bilim kurumlarını uluslararası seviyede ileri araştırma ve geliştirme düzeyine taşımak amacıyla kurulan bir program olan ERA Chairs kapsamında desteklenen bu projenin amacı, İBG'nin 'Nadir Hastalıkları Araştırma ve Klinik Ürün Geliştirme' kapasitesini büyütmektir. 6 yıl sürecek olan bu proje ile İBG'ye nadir hastalıklar alanında bir Lider Araştırmacı istihdamı sağlanacak olmasının yanında, bu alanda yeni araştırmacıların İBG'ye katılması da sağlanmış olacaktır.

İBG'de ayrıca biyotıp ve genom bilimleri ve sağlık biyoteknolojileri insan gücü yetiştirmeye yönelik sertifika programları, kurslar ve diğer eğitim etkinlikleri gerçekleştirilmektedir. DEÜ ile işbirliği halinde "Moleküler Biyoloji ve Genetik" ve 2020 yılında kabul edilen "Biyotıp ve Sağlık Teknolojileri" lisansüstü programları yürütülmektedir.



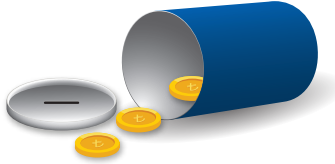
18.123.284,33 TL

Tübitak Proje Bütçesi



57.852.286,86 TL

Gelir



48.719.522,52 TL

Gider



1.835.294,11 TL

Uluslararası Fon Desteği

Faaliyetlere İlişkin Bilgi ve Değerlendirmeler



Mali Bilgiler

Bütçe Uygulama Sonuçları

Usul İncelemeleri

İzmir 21. Noterliği tarafından 31.12.2020 tarih ve 56813 yevmiye numarası ile İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi adına tasdik ettirilen Yevmiye defter kayıtlarına dayanak teşkil eden belgelerin usulüne uygun olduğu,

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

Tasdike tabi defterlerden olan Yevmiye Defteri İzmir 21. Noterliği tarafından 31.12.2020 tarih ve 56813 yevmiye numarası, Envanter ve Bilanço Defterinin İzmir 21. Noterliği tarafından 31.12.2020 tarih ve 56814 yevmiye numarası, Defteri Kebirin İzmir 21. Noterliği tarafından 31.12.2020 tarih ve 56815 yevmiye numarası, İzmir 21. Noterliğinin, 20.01.2021Tarih ve 02799 sayı ile tasdik ettirilen Yönetim Kurulu Karar Defteri Yeni Mali Dönem olarak tasdik ettirilmiş olup, İzmir 21. Noterliği tarafından 31.12.2022 tarih ve 05183 yevmiye numarası ile kapanış tasdiki yapılmıştır.

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

Muhtasar Beyannamelerde 6550 sayılı Kanun'un Diğer muafiyet, indirim ve istisnaların uygulanması başlıklı 38 - (1) maddesinde belirtilen hükümler kapsamında İlgili, Gelir

idaresi Başkanlığının, Muhtasar e-beyanname programının ekler bölümüne 6550 sayılı yasa ile sağlanan ilgili istisna kısmını eklemesi aylık Muhtasar Beyannameler bu doğrultuda düzenlenmiştir. Bu işlemler sonucunda toplamda 1.483.860,58 TL istisna sağlanmıştır.

Temel Mali Tablolara İlişkin Açıklamalar

Bilanço Kalemleri

Hazır Değerler içerisinde yer alan Kasa hesabı bakiyesinin yapılan fali sayım sonucu 829,91 TL olduğu, ve bu tutarın 31.12.2021 tarihli Kasa Sayım Tutanağı ile de kayıt altına alındığı,

Ayrıca Türk Lirası Bankalar hesabı bakiyesinin 44.401.184,38.-TL olduğu, yılsonu itibari ile bankamutabakatlarının yapıldığı, Döviz hesabının kalanının 21.968.603,34.- TL olduğu, dövizli hesapların dönem sonu kur değerlemelerinin mevzuata uygun olarak 31.12.2021 tarihli merkez bankası döviz alış kuru ile değerlendirilmiştir.

Faaliyet Alacakları kısmında mal ve hizmet satışları 2.114.818,60 TL'lik hacme ulaştığı yıl sonunda ise bu alacakların kalan tutarının 108.752,74 TL'dir. Diğer çeşitli Alacaklar hesabının 31.12.2021 bakiyesi mevcut değildir.

İş Avans ve Kredileri hesabının kalanının 192.349,81 TL olduğu bu tutarın; Mal ve Hizmet Alım Giderleri Avansları, EMBO-HİBİT-TÜSEB PROJELERLE ALINAN AVANSLAR ve TÜBİTAK projeleri nedeniyle verilen avanslar olduğu tespit edilmiştir.

Akreditifler hesabında bakiye bulunmadığı kapama işlemlerinin dönem içinde gerçekleştirilmiştir.

Gelecek Aylara Ait Giderler ve Gelir Tahakkukları hesabının kalanının 572.155,38 TL olduğu, bu tutarın sigorta, internet ve yazılım hizmet, kiralama giderlerinden oluşmaktadır.

Diğer Dönen Varlıklar toplamının 7.696.058,16 TL olduğu bu tutarı devreden KDV'den oluşmaktadır.

Maddi Duran Varlıklar içerisinde yer alan kalemlerden Dokuz Eylül Üniversitesi'nden Kuruluş Protokolü kapsamında devredilmiş sayılanlardan İBG'nin hali hazırda kullandığı arsa ve binalar tahsis yolu ile İBG'ye devredilerek kullanımına sunulmuştur. Üniversiteden devredilen taşınırın 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 her hangi bir giriş henüz yapılamadığı,

Merkezin yasal kayıtları üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda 31.12.2020 tarihi itibari ile Amortisman Tabi İktisadi Kıymet toplamı 26.245.940,72 TL buna ilişkin 2021 yılı sonu birikmiş Amortisman tutarı ise 12.772.309,36 TL'dir.

Maddi Olmayan Duran Varlıklar hesabı ise lisans haklarından oluşmuş ve 31.12 tarihli bilançoda 936.817,65 TL'si olarak yer almış ve 548.817,11 TL'si itfa payı ayrılmıştır.

Maddi olmayan duran varlıklar ise lisanslardan oluşmaktadır. 31.12.2021 tarihli bilançoda maddi olmayan duran varlıklar toplamının 936.817,65 TL'si olup 548.817,11 TL'si itfa edilmiştir. Diğer Mali Borçlar hesabı 742.609,37 TL olup Tübitak Hesapları Faiz Gelirlerinin tahakkukundan kaynaklanmaktadır. Proje sonunda Tübitak projelerinden elde edilen faiz geliri TÜBİTAK'a aktarılmaktadır. 31.12.2021 tarihi itibari ile aktarılacak tutar 642-Faiz gelirleri hesabından alınarak Diğer Mali Borçlar hesabına intikal ettirilmiştir. Faaliyet Borçlarının 31.12.2021 tarihli Mizan kayıtlarına göre 31.285.385,29 TL'lik hacme ulaştığı yıl sonunda ise bu borçların kalan tutarının 2.047.707,01 TL'ye düştüğü; ve kalan bu tutarın ise en büyük kalemini teşkil eden 873.167,04 TL'nin DEÜ Strateji Geliştirme Daire Başkanlığına elektrik-su kullanım bedeli karşılığı olduğu, 211.516,72 TL'sinin Nukleus Sağlık Ürünleri Tanı Hiz.San.Tic.Ltd.Şti.'den alınmış olan mal ve hizmetlerle ilgili olduğu tespit edilmiştir.

Alınan Depozito ve Teminatlar hesabının bakiyesi 39.522,38 TL'dir.

Diğer Borçlar kaleminde 31.12.2021 dönem sonu itibariyle tahakkuk etmiş 28.397,86 TL'nin bursiyer burs ödemeleri, 51.536,08 TL'sinde Proje Teşvik İkrariyeleri ödeme tutarı olduğu ve ödemelerinin 2022 yılına kaldığı tespit edilmiştir.

Ödenecek Diğer Yükümlülükler kaleminde yer alan 724.476,89 TL'nin 285.873,56 TL'si Ödenecek Vergiler Gelir Stopaj ve Damga Vergisi ve Ödenecek KDV tevkifatı, 395.430,99 TL'si Ödenecek Sosyal Güvenlik Kesintileri, 32.818,44 TL'si İşsizlik Sigortası, diğer kalan tutar içerisinde yer alan 10.353,90 TL BES

kesintilerinden kaynaklanmaktadır.

Çalışmalar sırasında Merkezin çalışanlarına ödediği ücretlerin önemli bir kısmının Gelir Vergisi istisnasına tabi olduğu dolayısı (Ar-Ge çalışanları ve Ar-Ge çalışan sayısının %10 destek personeli) istisna tutarının toplamının 1.483.860,58 TL olduğu ve bu tutarın Gelirler de Diğer Gelirler kısmında gösterildiği tespit edilmiştir.

Borç ve Gider Karşılıkları kaleminde 2021 yılında elde edilen Kurum dışı faiz gelirlerinden ve kambiyo karlarından dolayı 1.425.767,68 TL Kurum Vergi karşılığı ayrıldığı ve 2021 yılında tahakkuk etmiş Kurum Geçici Vergi tutarının 135.533,87 TL'sinin Banka Faiz Geliri Stopaj kesintisi ile karşılandığı ve kalan 1.290.233,13 TL'nin kurum kaynaklarından karşılandığı tespit edilmiştir.

Gelecek Aylara Ait Gelirler ve Gider Tahakkukları kaleminde dönemsellik ilkesi gereği gideri Aralık 2021 ayına ait olan fakat 2022 de faturalandırılan 753.041,76 TL'nin elektrik, jeotermal ve makine teçhizat bakım onarım giderleri olduğu,

Sonuç olarak bilançoda yer alan kalemlerin defter kayıtlarını doğru olarak yansıttığı, genel yönetim muhasebe yönetmeliğinde belirtilen ilkelere uygun olduğu anlaşılmıştır.

ÖZKAYNAK Hesapları

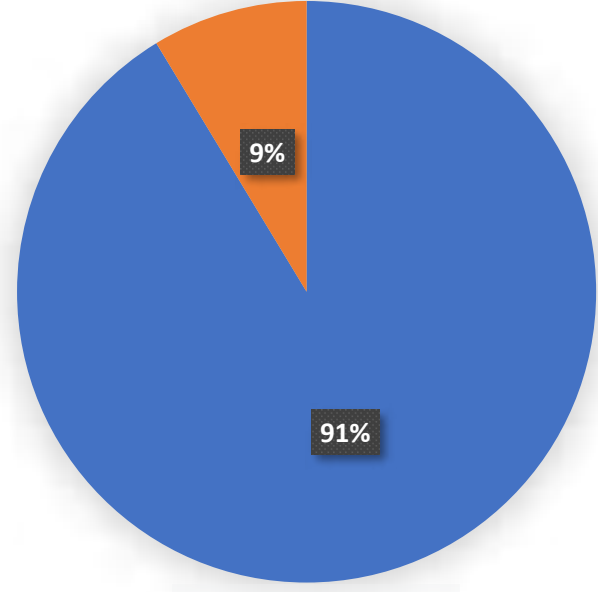
	Önceki Dönem	Mali Dönem
ÖZKAYNAKLAR	70.171.963,39	83.964.925,07
GEÇMİŞ YILLAR KARLARI	100.485.040,19	118.289.552,36
GEÇMİŞ YILLAR ZARARLARI	-48.571.248,09	-48.571.248,09
DÖNEM NET KARI (ZARARI)	18.258.171,29	14.246.620,80

Faaliyet Hesapları

2021 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;

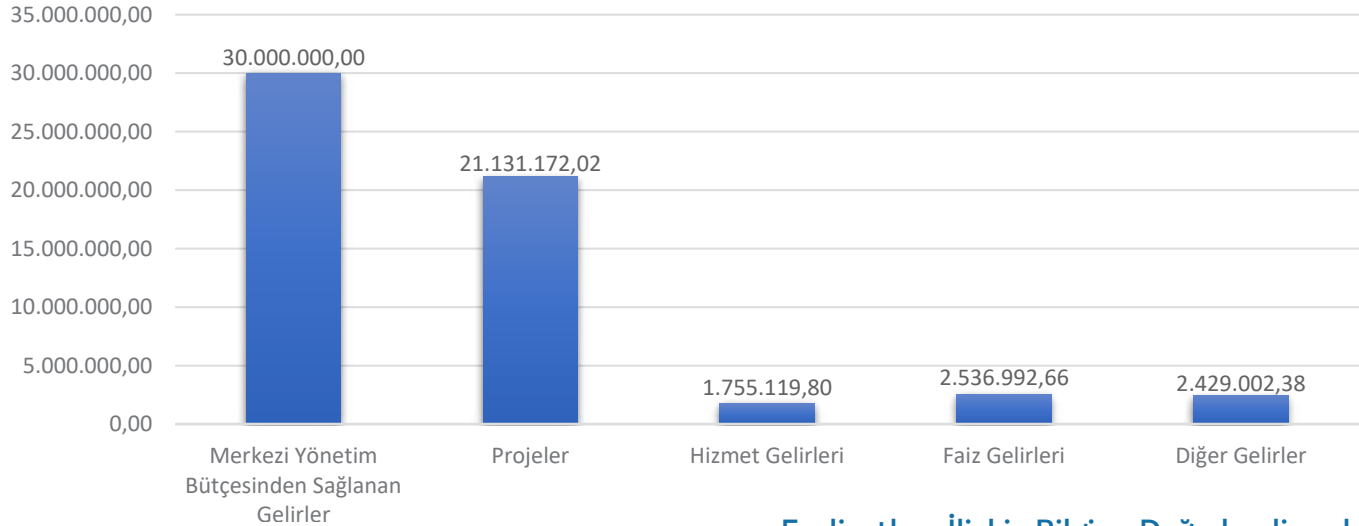
Gelir Hesapları

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 1.786.299,21 TL Diğer Gelirler alt hesabında takip edilmiştir. TÜBİTAK proje hesaplarına ait olan 742.609,37 TL'lik tutar ve 642 faiz gelirleri hesabından alınarak Diğer Mali Borçlar hesabına intikal ettirilmiştir. Banka döviz hesapları ve döviz işlemlerine tabi satıcılar hesaplarından dolayı net 8.609.236 TL kur farkı geliri oluşmuş Değer ve Miktar değişimleri Gelirleri hesabında kayıt altına alınmıştır.



- Ulusal Proje Destekleri
- Uluslararası Proje Destekleri

2021 Yılı Gelir Dağılımı



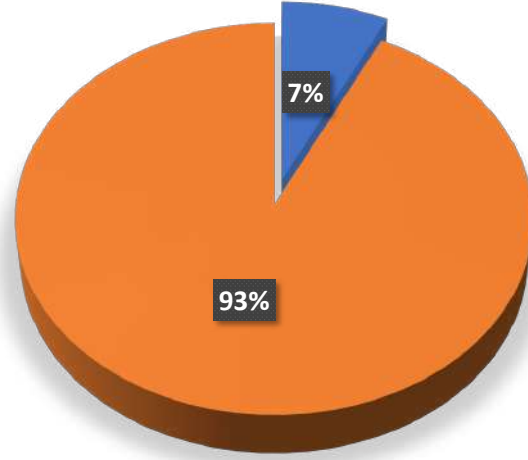
Gider Hesapları

Merkez ve Dış kaynaklı projeler kapsamında EMBO(Avrupa Moleküler Biyoloji Organizasyonu) projeleri, H2020 Clean Projesi, ASH (Amerikan Hematoloji Topluluğu Küresel Araştırma, Era Chair Rareboost, Tüseb, Oftalmoloji) hesaplarına ilişkindir.

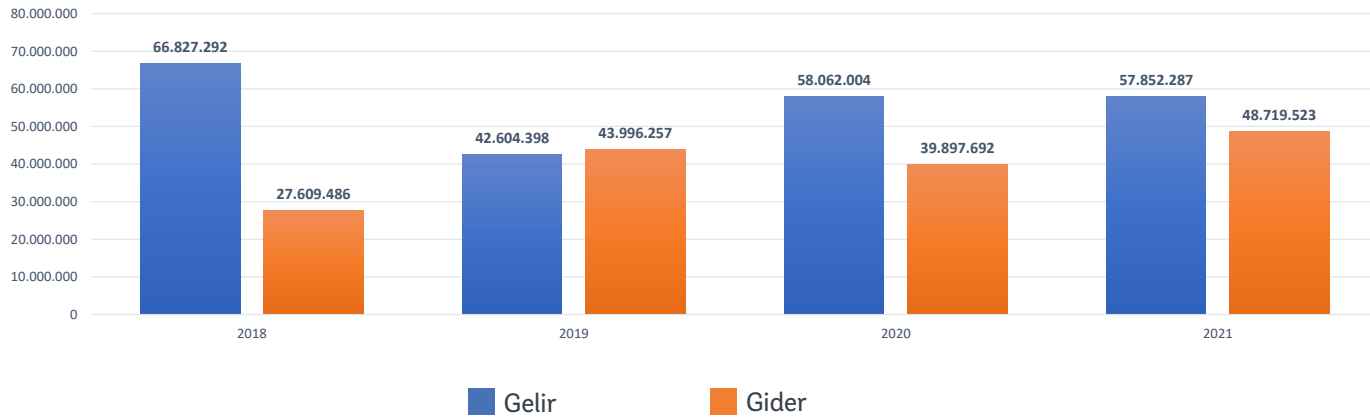
Araştırma Altyapısı Komisyonu Tarafından Belirlenen Ücret Limitlerine Uygunluğun Değerlendirilmesi

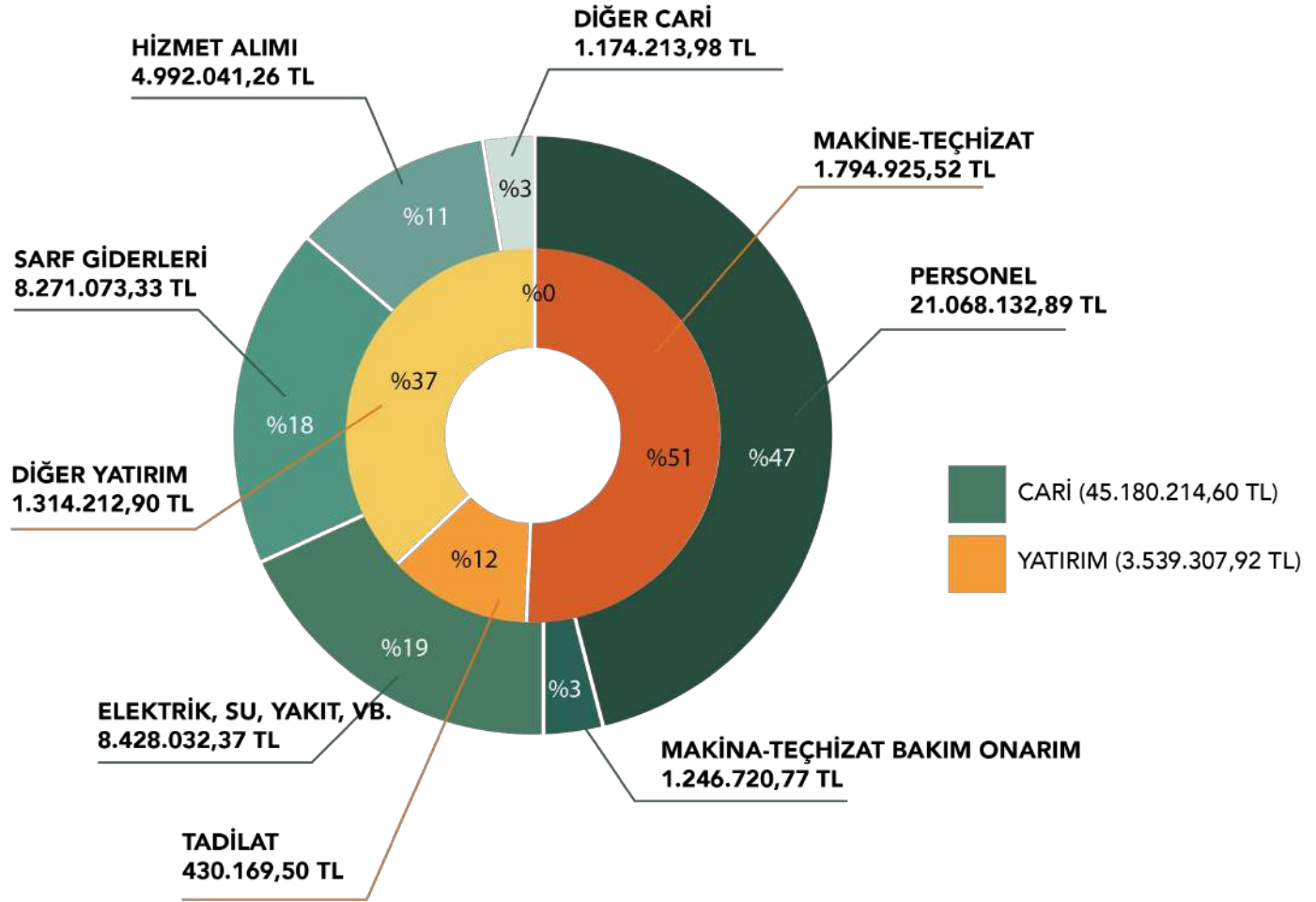
İzmir Biyotıp ve Genom Merkezinde Araştırma Altyapıları Komisyonu 31.12.2020 tarih ve 2020. STB/K8 sayılı kararı gereğince 31.01.2021 tarih ve 29 sayılı İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi Yönetim Kurulu Toplantı Tutanağına istinaden "Araştırma Altyapıları Personelinin Mali Haklarına İlişkin 2021 yılı Alt ve Üst Limitleri" Tablosunda belirtilen Ücret sınırları içerisinde personel ödemeleri yapıldığı;

Yine Satın Almalar bakımından "2021 Yılı Eşik Değer Tablosu"na uyulduğu,



■ Toplam Yatırım
■ Toplam Cari





Ayrıca "Yönetim Kurulu Üyelerine 2021Yılında Yapılacak Ödemeler" tablosu kapsamında Yönetim Kurulu üyelerine 2021'de toplam 630.01.05.01 hesapta yer alan brüt 89.030,10

TL'nin tahakkuk ettirildiği ve bu ödemelerin net tutarların limitler dahilinde üyelere ödendiği tespit edilmiştir.

Mali Denetim Sonuçları

Bilgi ve belgeler doğrultusunda; İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi 2021 yılı Hesapları, 6550 sayılı Kanun ve ilgili Yönetmelikler, Genel Kabul Görmüş Muhasebe Standartları, Kuruluş Protokolü ve Araştırma Altyapıları Kurulu Kararları çerçevesinde incelenmiş olup, bu raporda ele alınan mali hesap ve işlemlerin söz konusu mevzuat ile uyumlu olduğu kanaatine varılmıştır.

72 Faaliyetlere İlişkin Bilgi ve Değerlendirmeler

6550 Sayılı Kanundan Doğan İstisna

-6550 sayılı ARAŞTIRMA ALTYAPILARININ DESTEKLENMESİNE DAİR KANUN geçici 1 nci maddesindeki düzenleme kapsamında

İndirim ve istisnalar

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

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

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi bu düzenlemeyi dikkate almıştır.

31.12.2021 Tarihi İtibari İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi 4 ncü dönem geçici vergi beyanı aşağıda olduğu gibidir.

Yine aynı düzenleme kapsamında “Kamu personeli hariç olmak üzere, araştırma altyapılarında çalışan Ar-Ge ve destek personelinin bu görevleriyle ilgili ücretleri gelir vergisinden, bu kapsamda düzenlenen kâğıtlar damga vergisinden müstesnadır.”

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi ilgili bölümde açıklandığı üzere 1.483.860,58 TL'si gelir vergisi ve damga vergisi istisnasından faydalanmıştır.

Ticari Bilanço Karı	15.672.388,48
K.K.E.Giderler	19.108,19
	15.691.496,67
KVK Geçici Mad. 14/1-a kapsamında degerlemeden dogan kazanç istisnası	4.711.572,69
6550 Sayılı Kanun Kapsamında İstisna	5.276.853,27
Toplam	9.988.425,96
Vergi Matrahı	5.703.070,71
%25 Kurum Geçici Vergi	1.425.767,68

Kur Korumalı Mevduat Hesabı Hakkında Bilgi

7352 sayılı kanunun 2 nci maddesiyle eklenen geçici madde 5520 sayılı Kurumlar Vergisi Kanununa geçici 14 ncü madde eklenmiştir. Yürürlük: 29.01.2022

Söz konusu madde aşağıdadır.

Geçici Madde 14

“(1) 14/1/1970 tarihli ve 1211 sayılı Türkiye Cumhuriyet Merkez Bankası Kanununun 4 üncü maddesinin üçüncü fıkrasının (I) numaralı bendinin (g) alt bendi hükmüne istinaden *Türk lirası mevduat ve katılma hesaplarına dönüşümün desteklenmesi kapsamında dönüşüm kuru üzerinden Türk lirasına çevrilen hesaplar ile ilgili olarak; kurumların 31/12/2021 tarihli bilançolarında yer alan yabancı paralarını, dördüncü geçici vergi dönemine ilişkin beyannamenin verilme tarihine kadar Türk lirasına çevirmeleri ve bu suretle elde edilen Türk lirası varlığı, bu kapsamda açılan en az üç ay vadeli Türk lirası mevduat ve katılma hesaplarında değerlendirmeleri durumunda aşağıda belirtilen kazançlar kurumlar vergisinden müstesnadır:*

a) Bu fıkra kapsamındaki yabancı paraların dönem sonu değerlemesinden kaynaklanan kur farkı kazançlarının 1/10/2021 ile 31/12/2021 tarihleri arasındaki döneme isabet eden kısmı,

b) 2021 yılı dördüncü geçici vergi dönemine ilişkin beyannamenin verilme tarihine kadar Türk lirasına çevrilen hesaplarla ilgili oluşan kur farkı kazançları ile söz konusu hesaplardan dönem sonu değerlemesinden kaynaklananlar da dâhil olmak üzere vade sonunda elde edilen faiz ve kâr payları ile diğer kazançlar.

(2) Birinci fıkra kapsamına girmemekle birlikte,

kurumların 31/12/2021 tarihli bilançolarında yer alan yabancı paralarını 2022 yılı sonuna kadar Türk lirası mevduat ve katılma hesaplarına dönüşümün desteklenmesi kapsamında dönüşüm kuru üzerinden Türk lirasına çevirmeleri ve bu suretle elde edilen Türk lirası varlığı en az üç ay vadeli Türk lirası mevduat ve katılma hesaplarında değerlendirmeleri durumunda oluşan kur farkı kazançlarının, geçici vergi dönemi sonu değerlemesiyle Türk lirasına çevrildiği tarih arasına isabet eden kısmı ile dönem sonu değerlemesinden kaynaklananlar da dâhil olmak üzere vade sonunda elde edilen faiz ve kâr payları ile diğer kazançlar kurumlar vergisinden müstesnadır....”

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi bu düzenleme kapsamında 1.000.000 Euro ve 100.000 Usd’yi kur korumalı mevduat hesabına çevirmiş ve 31.12.2021 tarihi itibari ile bu çevrim dolayısıyla 2021 yılı 4 ncü dönem geçici vergi beyanında 4.711.572,69 TL’si kur farkı geliri istisnasından faydalanmıştır. Bunun sonucu 1.177.893,17 TL’si geçici vergi avantajı doğmuştur.

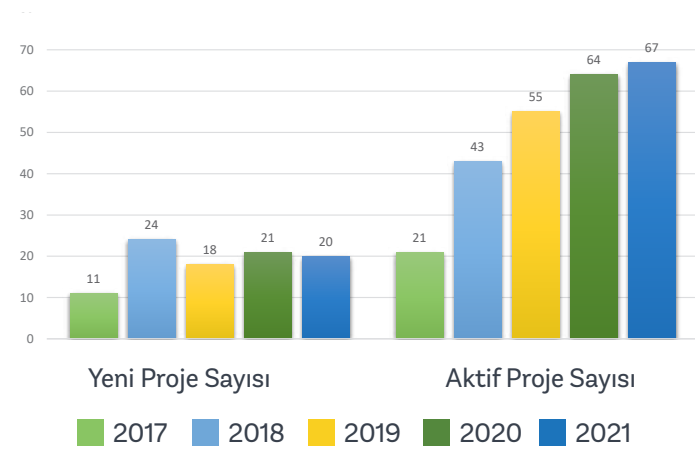
Performans Bilgileri

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

Bahsi geçen bu multidisipliner yapı sayesinde İBG yürütücülüğündeki 2021 yılı içerisinde aktif olarak toplam 67 dış destekli proje yürütülmüş veya yürütülmeye devam etmektedir. Hali hazırda bu projelerin toplam bütçesi yaklaşık 120 milyon TL’dir. Bunlardan 20’si 2021 yılında kabul edilen proje olup bu projelerin toplam bütçesi yaklaşık 40 milyon TL’dir. Bu projelerin dışında fon başvurusu kabul edilmiş ve sözleşme aşamasına gelmiş 2 proje daha bulunmaktadır. Bu projeler biri TÜBİTAK, diğeri Nadir Hastalıklarda Avrupa Ortak Programı (EJP-RD) tarafından desteklenmeye hak kazanmış olup toplam bütçesi 4.116.672 TL’dir ve bu tutarlar aktif projelerin toplam bütçesine dahil değildir.

Aktif projelerin 18’i uluslararası işbirliği içermekte olup bu projelerin 7’si uluslararası fonlarla desteklenmiştir. Uluslararası fonlarla desteklenen projelerden üçü EMBO kurulum hibesi, biri ERA-CHAIR, biri Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC)

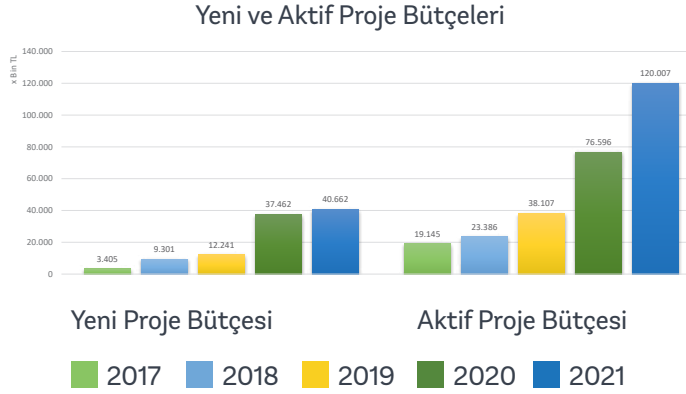
Yeni ve Aktif Proje Sayıları



UK, biri Amerikan Hematoloji Derneği, diğeri The Marie Skłodowska-Curie actions (MSCA)-Araştırma ve Yenilikçilik Personel Değişimleri (RISE) tarafından desteklenmektedir. Diğer 11 proje COST, ARDEB 1004 ve İkili/Çoklu İşbirliği Projelerinden oluşmaktadır.

Aktif olarak yürütülen 67 dış destekli proje dışında İBG araştırmacılarının araştırmacı, danışman, eş yürütücü gibi farklı rollerle yer aldığı dış kurumlarda yürütülen projelerin sayısı ise 11’dir. Bu projelerden sağlanan araştırma desteklerinin dışında bu projeler kapsamında İBG’ye transfer edilen/edilecek toplam bütçe tutarı yaklaşık 3 milyon TL’dir.

İBG’nin araştırma ve yenilikçilik kapasitesinin artmasına önemli katkı sağlayan projelerden bazılarına ilerleyen sayfalarda yer verilmiştir.

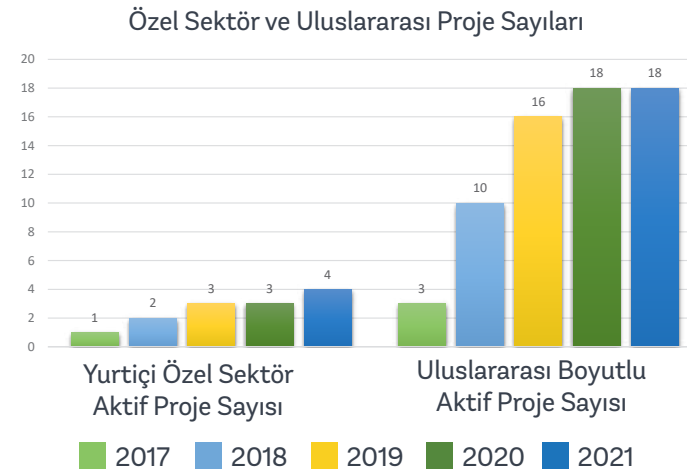


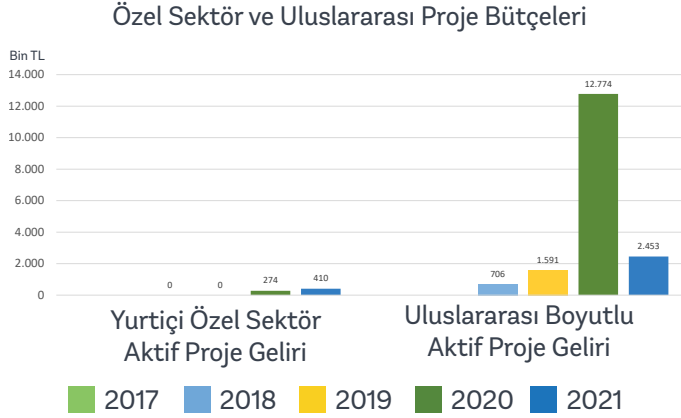
İBG, Türkiye’de kritik öneme sahip nadir hastalıklar alanındaki araştırmalarda mükemmeliyet merkezi olmak ve bu alanda tanı/tedavi ürünleri geliştirecek bir birim oluşturmak amacıyla, 2020 yılı içerisinde Horizon 2020 kapsamında bulunan ERA-CHAIRS çağrısı kapsamında hazırladığı “Rareboost” başlıklı proje ile 2,5 milyon EURO fon desteği sağlamıştır. Ülkemizde daha önceki yıllarda hiçbir kurumun kazanmadığı bu fon kapsamında, Genomik ve Nadir hastalıklar konusunda dünyaca tanınan bir bilim insanını ve ekibini İBG’ye getirmek için gereken tüm bütçe AB tarafından sağlanmıştır. Proje kapsamında 2020-2021 arasında 14 uluslararası tanınmış bilim adamının başvurusu, uluslararası bir seçme komitesi tarafından değerlendirilmiş ve oybirliği ile seçilen Kanada McGill Genom Merkezi Direktörü Prof. Ragouissis’in çalışma izni süreci devam etmekte olup, ERA-CHAIR olarak 2022 yılının ilk iki ayı içerisinde görevine başlaması öngörülmektedir. Bu başarı İBG’de oluşturulan altyapının uluslararası platformlarda da rekabet gücünü yüksek olduğunu göstermektedir.

Nihai amacı ABD ve AB ülkelerinde lisanslı terapötik mAb (monoklonal antikor) türü bir ilacın biyobenzerinin Türkiye’de geliştirilmesi,

lisanslanması ve üretilmesi olan ve TÜBİTAK tarafından desteklenen “Kanser ve Osteoporoz Tedavisi İçin Monoklonal Antikor Etkin Maddeli Biyobenzer İlaç Geliştirilmesi ve Üretilmesi” isimli 1007 projesi sanayi ortağı ile birlikte geliştirilen multidisipliner bir proje olup, İBG bütçesi 11.324.964,00 TL’dir. 2017 yılında başlayan proje kapsamında geliştirilen biyobenzer ilacı üreten hücre klonları proje ortağına Ağustos 2020’de teslim edilmiştir. Bu aşamadan sonra ağırlıklı olarak proje ortağı tarafından ölçek büyütme çalışmalarının gerçekleştirilmesi ve master hücre bankasının hazırlanması ile proje hedeflerine ulaşılmış olacak, bir sonraki yıl proje ortağı olan firma GMP koşullarında ilaç üretimi ve klinik faz 1 çalışmalarına başlayabilecektir.

TÜBİTAK 1007 proje kapsamında kurulan proje ekibi ve altyapı, aynı zamanda diğer üç biyobenzer ilaç geliştirme projesi için de kullanılmaktadır. OzBio “start-up” firması ile ortaklaşa finanse edilen ve geliştirilen bu biyobenzer ilaçlar için bir molekülün lisans sözleşmesi 2021 yılında Nobel İlaç A.Ş. ile imzalanmıştır. Diğer iki molekül için müşteri kuruluş arama faaliyetleri devam etmektedir.





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

İBG, ayrıca toplam bütçesi 1 milyon TL olan ve SARS-CoV-2 Aşı ve Koruyucu/Tedavi edici Rekombinant ilaç geliştirme alanlarında yürütülen 2 TÜBİTAK COVID-19 Projesi yürütmektedir ve bu projeler tamamlanma aşamasındadır. Bu projeler kapsamında COVID-19 aşı ve ilaç adayları geliştirilmiş olup, geliştirilen aşı ve ilaç in-vivo test süreçleri devam etmektedir. Mayada üretilen Spike proteinin RBD bölgesinin üretildiği aşı adayının üretim süreçlerinin endüstri firmasına teknoloji transfer çalışmaları devam etmektedir. İlaç adayı olarak, virüs reseptörü ACE2 proteini ile immünoglobülin G türü insan antikorlarından oluşan hibrid bir proteinin memeli hücrelerinde

üretimi gerçekleştirilmiş ve biyoreaktörde üretim aşamasına gelinmiştir. Aşı geliştirme çalışmalarında ise, SARS-CoV-2 virüsünün insan hücrelerine bağlanmasını sağlayan, Spike proteinin RBD (Receptor Binding Domain) bölgesinin üretimi maya ile gerçekleştirilmiş olup preklinik çalışmalar devam etmektedir.

İBG yeni biyoteknolojik ürünler geliştirmek amacıyla başvurduğu TÜBİTAK Mükemmeliyet Merkezi Destekleme Programı (1004 Programı) kapsamında “Yüksek Teknoloji Platformları çağrısı” kapsamında “Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler” geliştirmeyi hedefleyen projesi ile desteklenmeye hak kazanmıştır ve proje 15/10/2021 tarihi itibarıyla başlamıştır. Moleküler ve hücresel kökenli biyoteknolojik ilaçlar geliştirme teknolojilerinde uzmanlaşan bir mükemmellik ağı kurmak, bu ağ sayesinde 4 yeni ilaç ve 1 adet kompanyon tanı kiti geliştirmek hedefine ulaşmak üzere kurgulanan bu proje kapsamında başlatılan kamu araştırma merkezleri/özel sektör/üniversite işbirliğinin İBG’nin gelecek 5 yıllık döneminde ülkemize önemli katma değer sağlayacak ürünler ile sonuçlanması beklenmektedir. Araştırma Programının toplam bütçesi 50 milyon TL’dir. Araştırma Programı kapsamında kurulan konsorsiyumda İBG Araştırma Programı Yönetici kuruluş, Gebze Teknik Üniversitesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş., Gensenta İlaç San. ve Tic. A.Ş., Novagenix Biyoanalitik İlaç Ar-Ge Merkezi San. ve Tic. A.Ş. ise Araştırma Programı Yürütücü kuruluş olarak yer almaktadır.

Bu projeler İBG’nin ana araştırma alanları olan biyoteknoloji, kanser, nadir hastalıklar ve genetik/epigenetik alanlarında olup gerek

bilimsel gerek teknolojik katma değeri yüksek çıktılar üretilmesini sağlayacağı gibi, İBG'nin ve ülkemizin bilim alanında uluslararası tanınırlığının artmasında önemli rol oynayacaktır. Ayrıca İBG yürüttüğü ürün odaklı projeler ile, ülkemizin sağlık alanında dışa bağımlılığının azaltılmasına, ulusal ekonominin kalkınmasına ve bu alanlarda kritik insan gücünün yetiştirilmesine katkı sağlayacaktır.

2021 yılında İBG adresli olarak toplam 91 uluslararası makale yayımlanmış olup, bu yayınların 57'si WOS Q1 grubu dergilerde ve 4 adedi etki faktörü 10 üzerinde olan dergilerde yayımlanmıştır. İBG'de gerçekleşen projelerden kaynaklanan iki uluslararası, beş ulusal patent başvurusu yapılmıştır, bir tanesi tescil edilmiştir.

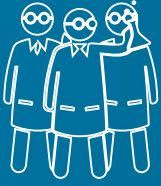
İBG, bilimsel araştırmalardaki başarılı performansına ek olarak bünyesinde kurmuş olduğu FARMA altyapısı, yetkin Ar-Ge personeli ve bilgi birikimi ile, ulusal sağlık biyoteknolojisi alanında üretim ve teknoloji geliştirme konularında ülkemize önemli katkılar sağlamıştır. Bu kapsamda, İBG kuruluşundan hemen sonra, Vizyon-2023'te yer alan biyolojik ilaç geliştirme hedefine yönelik projeler hazırlamış, özel sektör ile işbirlikleri geliştirmiştir. Bu işbirliklerinin sonucunda tamamlanan kurumsal projeler ile geliştirdiği bir biyobenzer ilacın üretim prosesini endüstriyel paydaşlarla paylaşma başarısını göstermiştir. Proje temelli geliştirilen bu altyapı ve bilgi birikimi Ürün Analizi bölümünde tanımlanan farklı biyolojik ilaçların geliştirilmesine öncülük etmiştir. Bu sonuçlar İBG'nin 6550 sayılı Kanun kapsamındaki kuruluş stratejisinde yer alan temel bilgiden ürüne giden tüm aşamaları içeren araştırma merkezi kurgusunu başarısını göstermesi açısından önemlidir.

67 
Devam Eden
Proje

6 
Tamamlanan
Proje

Proje ve Faaliyet Bilgileri

31



Araştırma
Grubu

6



Uluslararası
Fon Desteği

20



Yeni Proje

18



Uluslararası
İşbirliği

120 Milyon TL

Devam eden
projelerin toplam
bütçesi

40 Milyon TL

2021 yılında **kabul edilen**
projelerin toplam
bütçesi

Özhan

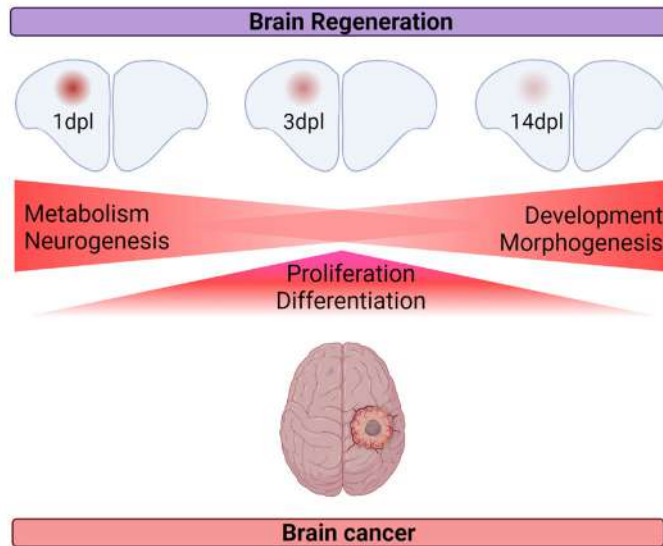
Gelişim ve Rejenerasyon

Laboratuvarı

Grup Lideri: Güneş Özhan



Nörotrofin Reseptörü ile İlişkili Ölüm Bölgesi Proteininin Wnt/ β -Katenin Sinyal İletiminin Düzenlenmesindeki Rolünün Zebra Balığı Modelinde Araştırılması (Yürütücü: Güneş Özhan, Araştırmacılar: Erdiñ Sezgin, TÜBİTAK 1001, #217Z123, 2018-2021): Sinyal yollarının temel bileşenlerinin birçok hayati hücrel fonksiyonları bulunduğundan, terapötik girişimlere yönelik önemli bir adım; görevli olduğu sinyal yolağı için oldukça özelleşmiş olup hücrelerin hayati faaliyetleri için gerekli olmayan düzenleyicileri (modülatörleri) tanımlamaktır. Bu projenin amacı, 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 olma potansiyelinin moleküler düzeyde karakterize edilmesidir. Bu proje kapsamında gerçekleştirilen çalışmalardan 2021 yılında bir makale yayınlanmıştır. Yedi uluslararası/ulusal kongrede sunum yapılmıştır. Projede bir yüksek

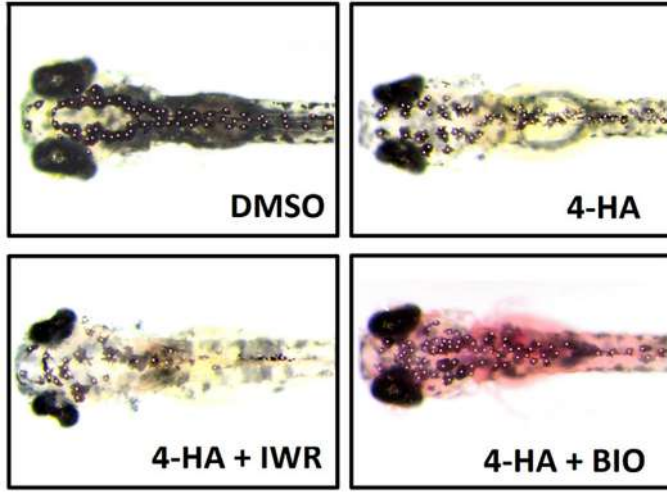


Demirci et al., 2022

lisans tamamlanmış olup bir doktora tezi devam etmektedir. Proje kapsamında CRISPR/Cas9 teknolojisi ile gen susturma yöntemi kullanılarak bir nakavt zebra balığı hattı üretilmiştir. Ayrıca proje kapsamında, doktora bursiyeri Özgün Özalp EMBO Kısa Dönem Araştırma Bursu ve yüksek lisans bursiyeri Özge Çark FEBS Yaz Araştırma Bursu almaya hak kazanmıştır. Ayrıca proje sonuçlarından yararlanılarak 2021 yılı ikinci döneminde sunulan bir TÜBİTAK 1001 proje önerisi fonlanmaya hak kazanmış olup proje, sözleşmenin imzalanmasını takiben başlatılacaktır.

Melanosit Rejenerasyonunun ve Melanomun Moleküler Mekanizmalarının Zebra Balığı Modelinde Karşılaştırmalı Analizi ve Melanom Hücrelerinde Gen İfadesi Profillerinin CRISPR/Cas9 Yöntemi ile Düzenlenerek Rejenerasyon Benzeri Bir ilerleyişin İndüklenmesi (Yürütücü: Güneş Özhan, TÜBİTAK 1001, #219Z040, 2020-2023): Bu projenin amacı, doku ve organlarını morfolojik ve fonksiyonel olarak yenileyebilen ve ayrıca insandakine benzer histopatolojik ve ekspresyon profilleri ile hemen her tür tümörü oluşturabilen çok güçlü bir omurgalı modeli olan zebra balığından yararlanarak, melanosit rejenerasyonu ile melanomun, erken ve geç aşamalarında, moleküler düzeyde karşılaştırılmasıdır. Bu proje kapsamında gerçekleştirilen çalışmalardan bir makale yayına hazırlık aşamasındadır. Sonuçlar iki uluslararası/ulusal kongrede sunulmuştur. Projede bir doktora tezi gerçekleştirilmektedir.

Diğer Projeler: Özhan Gelişim ve Rejenerasyon Laboratuvarı'nda Ankara Üniversitesi ile 119S124 numaralı ve "Alzheimer Hastalığı Tedavisine Yönelik Humanin İçeren Lipit Nanopartikül

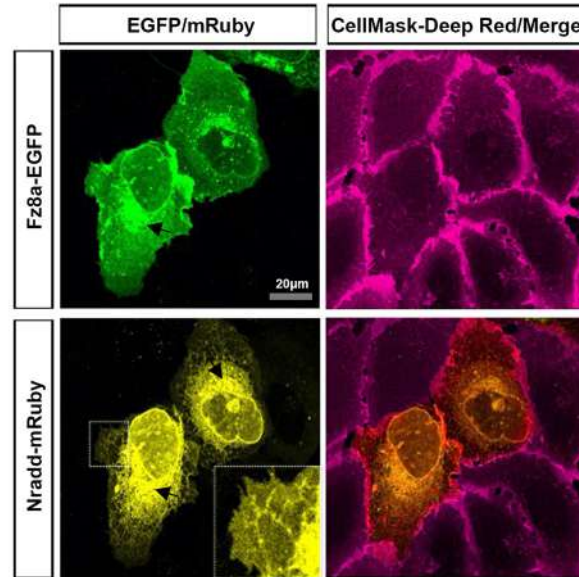


Katkat et al., 2022

Formülasyonlarının Hazırlanması, İn-Vitro ve İn-Vivo Değerlendirilmesi” başlıklı proje ve Uşak Üniversitesi ile 119Z559 numaralı ve “İlaç Adayı Alfa-Lipoik Asit Biyokonjugatlarının Tasarımı, Sentezi ve Antikanser Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı proje kapsamında iş birliği çalışmaları devam etmektedir. Ayrıca DEÜ BAP birimi tarafından desteklenen iki ayrı projede DEÜ Tıbbi Biyokimya ve Anesteziyoloji bölümleriyle işbirliği çalışmaları sürmektedir. Bu projelerde dört yüksek lisans öğrencisi çalışmaktadır. Bunun yanı sıra mevcut diğer işbirlikleri kapsamında 2021 yılında iki makale yayınlanmıştır.

2020 Yılında Tamamlanan “Zebrafish 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” Başlıklı Proje (Yürütücü: Güneş Özhan, EMBO Installation Grant, #3024) kapsamında 2021 yılında toplam üç makale yayınlanmış olup, iki makale revizyon sürecinde ve bir makale de yayına hazırlık aşamasındadır. Çalışmalar ile ilgili 15

uluslararası/ulusal kongrede sunum yapılmıştır. Ayrıca, çalışma altı yüksek lisans ve üç doktora tezine konu teşkil etmiştir. Yine 2020 yılında tamamlanan “Sağlıkta ve Hastalıkta Plazma Membranında Wnt/β-Katenin Sinyal İletiminin Araştırılması” başlıklı proje (Yürütücü: Güneş Özhan, TÜBİTAK Uluslararası İkili İş birliği Programı Newton-Kâtip Çelebi Fonu, #217Z141) kapsamında, 2021 yılında toplam dört makale yayınlanmış ve bir makale de yayına hazırlık aşamasındadır. Sonuçlar sekiz uluslararası/ulusal kongrede sunulmuştur. Projede bir doktora tezi gerçekleştirilmektedir. Son olarak 2019 yılında tamamlanan “Wnt/β-Katenin Sinyal İletiminin Beyin Rejenerasyonundaki Rolünün Erişkin Zebrafalığı Modelinde Araştırılması” başlıklı proje (Yürütücü: Güneş Özhan, TÜBİTAK 1001, #215Z365) kapsamında 2021 yılında hazırlanan bir makale revizyon sürecindedir. Yedi uluslararası/ulusal kongrede sunum yapılmıştır. Projede bir yüksek lisans ve bir doktora tezi tamamlanmıştır.



Ozalp et al., 2021

Gen Hedefleme ve Transgenik Modeller

Platformu

Platform Direktörü: Kasım Diril



Transgenik Fare Modellerinin Yerel Üretimi için Yöntem Geliştirilmesi

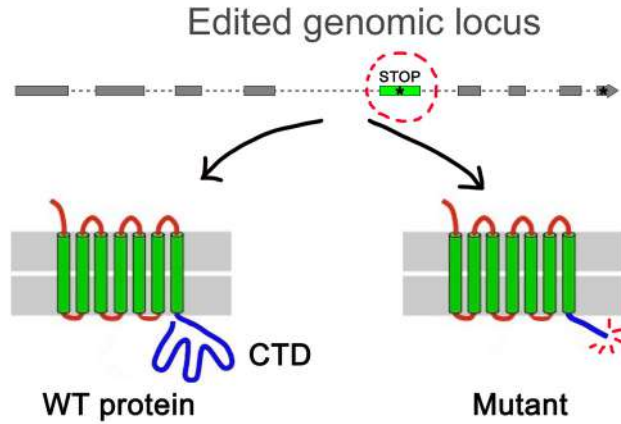
(Yürütücü: Kasım Diril, Araştırmacı: Kerem Esmen, Bursiyer: Gizem Öztürk, Liubovi Sopco, TÜBİTAK 1005, Ref: #120S396, 2020-2022): Ülkemizde ve bulunduğumuz coğrafyada akraba evliliklerinin yaygın olması nedeniyle nadir genetik hastalıkların insidansı yüksektir. Özellikle nöro-gelişimsel hastalıklar yaşam kalitesini oldukça düşürmektedir. Hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle büyük ilaç firmaları, nadir hastalıklar için ilaç ve tedavi yöntemleri geliştirme konusunda genellikle ilgisizdir. İBG'nin öncelik verdiği konulardan birisi, nadir genetik hastalıkların tespiti, patofizyolojilerinin anlaşılması ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesidir. Transgenik ve genetiği değiştirilmiş fare modelleri insanda hastalıkların fizyolojisini büyük ölçüde yansıttıkları için, mekanistik araştırmalarda olduğu gibi tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde de kullanılan önemli bir araçtır. Hastalıkların etiyopatolojilerinin anlaşılması, ilaç ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için sıklıkla transgenik modeller üretilmekte ve in vivo prelinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Bu değerli kaynağı yerel olarak üretebilmek, yerel ilaç firmalarının global rekabet gücünü olumlu olarak etkileyebilecektir. Moleküler hücre biyolojisi, kanser gibi temel bilim alanlarındaki araştırmalarda da sıklıkla transgenik hayvan modelleri kullanılmaktadır. Etkili bir bilimsel çalışmanın saygın uluslararası dergilerde yayınlanabilmesi için bazı deneylerin hayvan modellerinde konfirme edilmesi istenmektedir. Meslektaşların bir kaynak olarak transgenik farelere kolay erişimi, etkili bilimsel çalışmalar üretebilmelerini kolaylaştıracaktır. Platformun önde gelen amacı, transgenik fare modellerinin

yerel üretimi için yöntem geliştirilmesi ve bunu kullanıcılara hizmet olarak sunan bir transgenik model servis sağlayıcısının oluşturulmasıdır. Hedef, proje sürecinde üç ayrı transgenik fare modelinin üretilmesi, böylece yöntemin yapılabirliğinin kullanıcılara gösterilebilmesidir. Proje hedefleri büyük ölçüde tamamlanmıştır.

Bu proje kapsamındaki ilk hedefte, yöntemin başarılı bir şekilde uygulanabildiğini test etmek için, C57BL/6J farelerde Tyr genini CRISPR genom mühendisliği teknolojisi ile değiştirilmiştir. Yapılan knockin mutasyonu, tirozinaz enziminde fonksiyon kaybına yol açarak albino deri rengi oluşturmaktadır. C57BL/6J fareler, biyomedikal araştırmalarda en yaygın kullanılan fare ırkıdır. Albino C57BL/6J fareler, derilerinde melanin pigmenti olmadığı için biyoluminesans görüntüleme çalışmalarında tercih edilen model farelerdir. Ayrıca, BL6 embriyonik kök hücrelerin mikroyeksiyonu için bu farelerden izole edilen embriyolar kullanılmaktadır. Yeni üretilen fare modeli, İBG Vivaryum ve transgenik platformu için değerli bir kaynak olacaktır.



İkinci hedef, nadir bir genetik hastalık için knockin mutasyonları taşıyan yeni bir fare modelinin üretilmesidir. Bu hedefi karşılamak üzere, yeni tanımlanmış nadir bir genetik hastalık için (IBG20 olarak adlandırılan genin mutasyonu) ilk olarak bir transgenik fare modeli oluşturulmuştur. Hastalarda belirlenen mutasyon, bir transmembran proteinin sitozolik bölgesinin (CTD) kesilmesine yol açmaktadır. Mutasyonu deney farelerinde modellemek için, farede ilgili genomik lokusta, mutasyonu taşıyan eksona bir STOP kodonu yerleştirilmiştir. Bu modifikasyon, gen tarafından kodlanan proteinin erken kesilmesine ve sitozolik bölgesinin hastalardaki gibi kısalmasına neden olmaktadır. Çalışma ile üretilen fareler, hastalığın nasıl geliştiğinin anlaşılması için kullanılacaktır.



Üçüncü hedef, bir eksonunun çevresine iki LoxP rekombinasyon dizininin yerleştirilmesi ile IBG20 geni için conditional knockout fare modelinin üretilmesidir. Bu fare modeli için çalışmalar devam etmektedir.

IBG20 Geni Çerçeve Kayması Mutasyonunun İşlevsel Karakterizasyonu (Yürütücü: Seval Kılıç, Araştırmacı: Kerem Esmen, Danışmanlar: Mehmet Öztürk, Kasım Diril, TÜBİTAK 1002,

Ref: #121S347, 2021-2022): Bu projede nadir nörogelişimsel bir genetik hastalığa yol açtığı tespit edilen IBG20 genindeki mutasyonun genetik mühendisliği ile bir benzerinin hücrelerde üretilmesi ve karakterizasyonu hedeflenmektedir. IBG20 geni otofaji yolağında erken aşamalarda görevli bir proteini kodlar. Otofaji ise ökaryotik canlılarda korunmuş bir hücre içi yıkım mekanizmasıdır. Büyük hücresel atıkların çift zar ile çevrenmesi ve hücre içi sindirimin gerçekleştiği lizozomlara aktarılmasından sorumludur. IBG20 genindeki çerçeve kaymasına yol açan mutasyon, erken stop kodonu oluşturmakta, buna bağlı olarak üretilen proteinin boyu kısalmaktadır. Bu projede, IBG20 mutasyonunun otofajide sebep olduğu bozulmalar, hücresel bir model kullanılarak incelenecektir. WT ya da mutant IBG20 genleri, memeli ekspresyon vektörleri ile HeLa hücrelerinde ektopik olarak stabil ifade edilecektir. Farklı etiketlere sahip WT ya da mutant proteinlerin hücre içerisinde lokalizasyonu, otofaji stimülasyonu sonucunda dağılımında ve dinamik trafiğindeki farklılıklar, proteinlerin hücre içerisindeki stabilitesi, lokalize olduğu organeller, ko-lokalize olduğu proteinler araştırılmaktadır. Ayrıca literatürde IBG20 ifadesinin yüksek olduğu raporlanan dokularda transgenik fare modellerinde yapılacak çalışmalar için de bir temel hazırlaması, hastalığın patolojisi ile bağlantılar kurulabilmesi için fare dokularında histoloji ve immünoablottama ile taramalar yapılmaktadır.

Nörogelişimsel Bir Nadir Genetik Hastalık için Transgenik Fare Modeli Geliştirilmesi ve Fenotipik Karakterizasyonu: IBG20 Geni Mutasyonu (Yürütücü: Kasım Diril, Bursiyer: Seval Kılıç, Araştırmacı ve danışmanlar: Kerem Esmen, Alper Bağrıyanık, Şerif Şentürk, Abdullah

Yalçın (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi), Emine Eren Koçak ve Melike Sever Bahçekapılı (Hacettepe Üniversitesi), TÜBİTAK 1001, Ref: #122Z025, 2021-2023): Revizyon aşamasında olan bu projede, IBG20 geni için knockin fare modeli üretilmesi ve fenotip karakterizasyonu amaçlanmaktadır. Nadir genetik hastalığın in vivo karakterizasyonu için dizayn edilen, CRISPR knockin yöntemi ile geliştirilmiş insanda görülen mutasyonu en yakın haliyle taşıyan founder fareler elde edilmiştir. Founder farelerin üretimi projenin en kritik aşamasının tamamlandığını göstermektedir. Heterozigot ve ardından homozigot knockin farelerin üretimi için çalışmalara başlanmıştır. Yukarıda açıklanan 1002 projesinde IBG20 mutasyonunun otofaji üzerine etkilerinin hücresel modeller kullanılarak tespit edilmesi hedeflenmiştir. Bu şekilde hastalığın hücre içi mekanizmalarını anlayabilecekken, knockin fareleri kullanarak yapılacak çalışmalar, hastalığın etiyopatolojisini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır. Farelerde proteinin yüksek eksprese edildiği dokularda otofaji bozuklukları histokimyasal yöntemlerle, otofaji yolağı ile yıkıma uğrayan proteinlerin boyanmasıyla araştırılacaktır. Rutin histolojik ve immunohistokimyasal boyamalarla etkilenebilecek dokular (örneğin beyin gelişimi) fenotipik olarak karakterize edilecektir. Ayrıca hücre modellerinde görülen fenotipleri araştırmak için fare dokularından primer hücre kültürü yapılarak sonuçlar konfirme edilecektir. Doku örneklerinden yapılacak histoloji, immunopresipitasyon, immünoiblotlama deneylerinde kullanmak üzere tavşanlarda proteinin N-terminal sitozolik bölgesine spesifik antikor geliştirilecektir. Yapısal ve fonksiyonel karakterizasyonlarla beraber hastalardaki zeka geriliğinin de test edilmesi için farelerde

öğrenme ve davranış testleri tasarlanmış olup Ankara Hacettepe Üniversitesi'ndeki proje ortakları tarafından gerçekleştirilecektir.

Nadir Hastalıklar için Transgenik Fare Modellerinin Geliştirilmesi: Platformun temel amaçları doğrultusunda, özellikle yeni tanımlanmış nadir genetik hastalıklar için transgenik fare modelleri üretmeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Halihazırda üzerinde çalışılan beş farklı fare modelinden birincisi (IBG20 geni mutasyonu) için kurucu (founder) transgenik fareler elde edilmiş ve hastalığın derinlemesine karakterizasyonuna yönelik bir proje başvurusu yapılmıştır. Diğer projeler ise farklı evrelerde ilerlemektedir.

Fare modelleri konusunda bağımsız çalışmalar yürütülmesine rağmen, IBG'deki diğer araştırma grupları ile işbirliği halinde çalışmalar da yürütülmektedir. Özellikle Dr. Stefan Dimitrov ve araştırma grubu ile yürütülen ortak çalışmalarda histon genleri için hücresel modeller geliştirilmiş ve fare modelleri de üretmeye çalışılmaktadır.

Pankreas Kanseri PFKFB2'nin Rolünün Anlaşılması (Yürütücü: Abdullah Yalçın (Uludağ Üniversitesi, IBG Araştırmacı ve danışmanlar: Kasım Diril, Kerem Esmen TÜBİTAK 1001, Ref: #121Z995 ve 119S794 2019-2023): Uludağ Üniversitesi'nden Prof. Dr. Abdullah Yalçın ile yürütülen ortak projelerde, PFKFB2 geninin pankreas duktal adenokarsinomadaki rollerini anlamaya yönelik araştırmalar yapılmaktadır. Özel olarak, CRISPR genom mühendisliği ile genetiği değiştirilmiş kanser hücre hatları kullanılarak, nude fare ksenogref modelleri oluşturulup sonrasında bunları analiz ederek katkıda bulunmaktadır.

Kale

Hesaplamalı Biyofizik

Laboratuvarı

Grup Lideri: Seyit Kale



Hesaplamalı Biyofizik Laboratuvarı 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 İBG içinden bir ortaklıkla devam etmektedir. Epigenetik temelli projelerden 2021 yılında etki faktörü yüksek biri araştırma ve biri derleme olmak üzere iki makale elde edilmiştir (Molecular Cell etki faktörü 18, Current Opinion in Structural Biology etki faktörü 6.8). Bir ayrı makale de hakem sürecindedir. Antikor temelli projeden 2021 yılında bir ayrı makale hakem sürecindedir ve bir başka makale de yazım aşamasındadır. Araştırmalar TÜBİTAK Ulakbim tarafından yürütülen Truba yüksek erişimlikli hesaplama kümesi altyapısı işbirliği ve Avrupa Birliği PRACE (Partnership for Advanced Computing in Europe) DECI-17 hesaplama kümesi zamanı ödülüyle gerçekleşmiştir. Yürütücü aynı zamanda başvurusu 2021 yılında yapılan 250 bin Avro değerindeki EMBO (European Molecular Biology Organization, Avrupa Moleküler Biyoloji Derneği) Başlangıç Ödeneğine layık görülmüş ve EMBO genç araştırmacılar programına seçilmiştir.

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 olan nükleozom adlı makaraların

içindeki H3 adlı bir histon protein türünün CENP-A adlı bir başka türle değişiminden kaynaklanır. Çalışmada, H3 veya CENP-A içeren nükleozomların dinamik özelliklerini yüksek hesaplamalı araçlarla incelemiş ve farklılıkları karakterize edilmiştir.

İnsandaki Bağlayıcı Histon (H1) Türlerinin Fiziksel ve Dinamik Özelliklerinin Gen İfadesi ve Kromatin Yapısı Üzerindeki Rolü (İBG Başlangıç (startup) ödeneği 2021, Yürütücü: Seyit Kale): 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. Çalışmada, nükleozomla birleşik haldeki insana ait farklı bağlayıcı histonlarının etkilerini yüksek performanslı hesaplamalarla incelenmiştir.

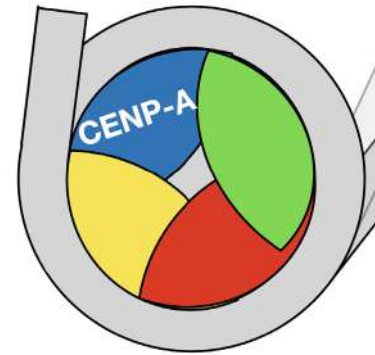
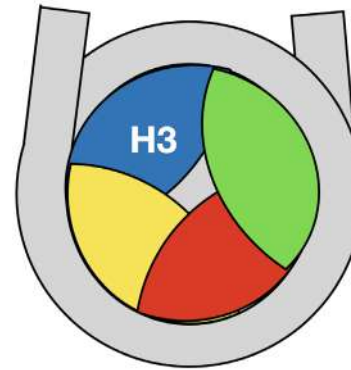
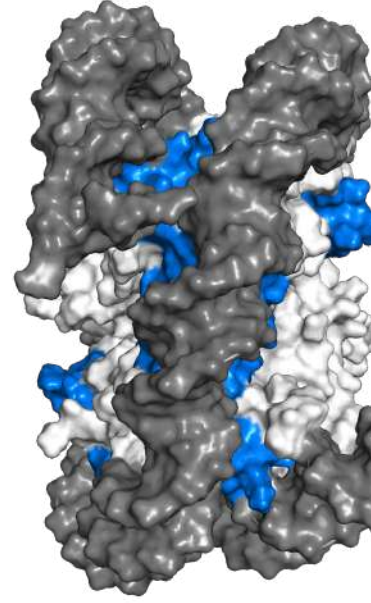
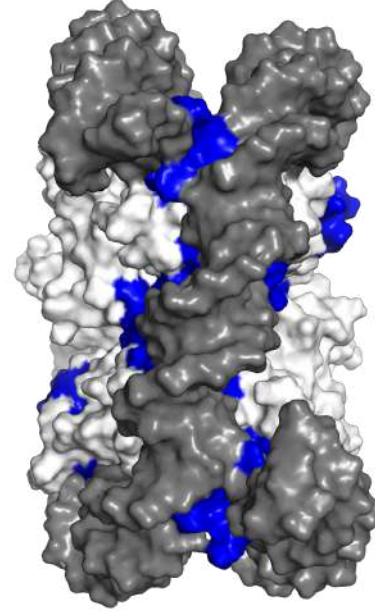
Öncü Gen İfadesi Faktörlerinin Kromatinle Etkileşimlerinin Fiziksel Boyutları: Hücrelerin yeniden programlanması öncü gen ifadesi faktörlerinin kromatinin bağlanmaya kapalı (uyuyan) bölgelerini aktive edip okunmaya açmasıyla başlar. Bu faktörlerden Sox ailesi proteinlerinin DNA'ya bağlanıp onu ciddi boyutlarda deforme edebildikleri bilinmektedir. Ancak bu bağlanma biçimi kromatinin yapıtaşı olan nükleozomun şekli ve stabilitesiyle örtüşmemektedir. Çalışmada, bu sürecin fiziksel boyutları klasik analitik modellerle ve hızlandırılmış moleküler simülasyonlarla araştırılmış ve karakterize edilmiştir.

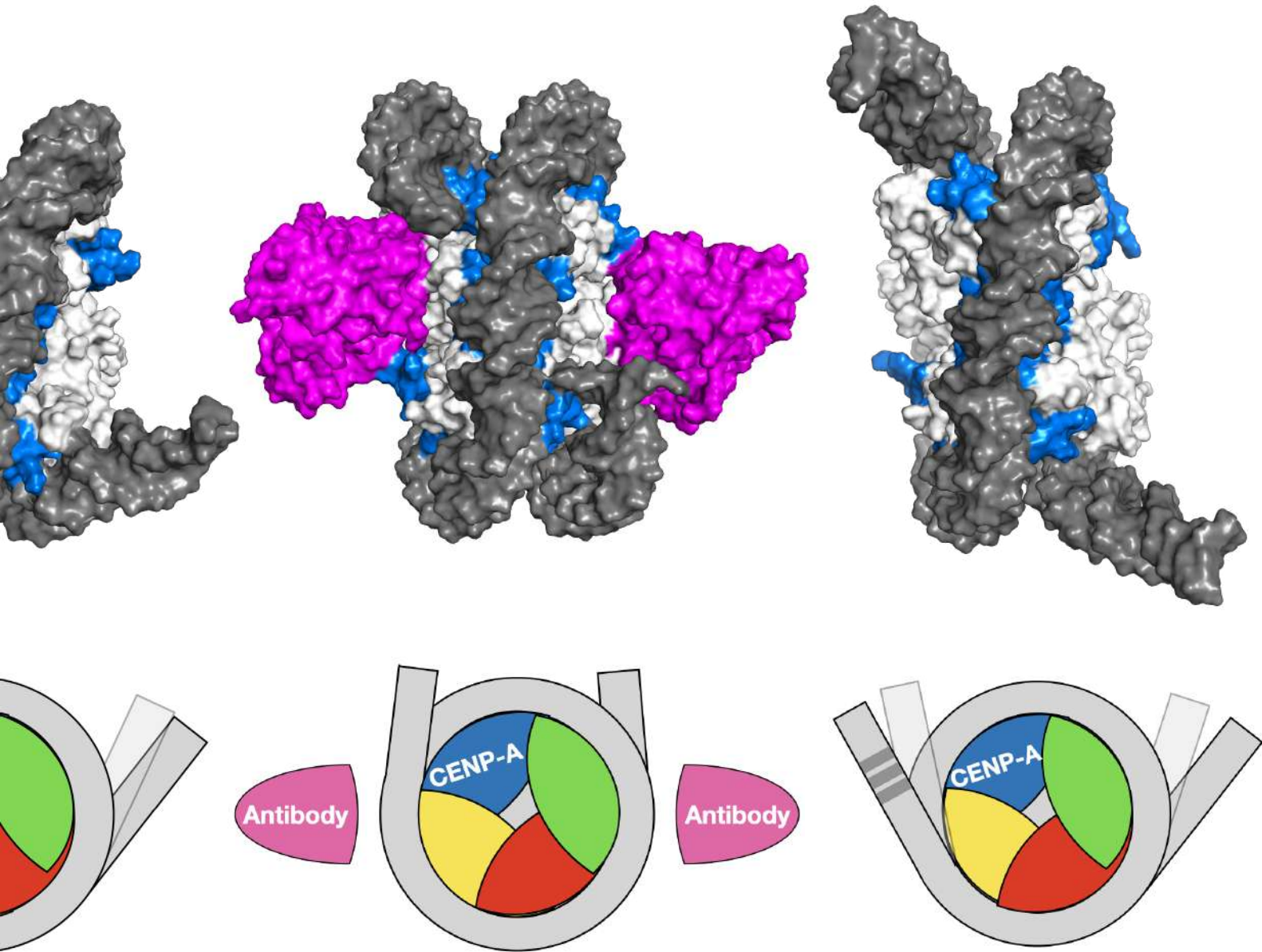
**Rasyonel
Biyofiziği**

**Antikor
(Yürütücü:**

**Optimizasyonunun
Sibel Kalyoncu,**

Araştırmacı: Seyit Kale, TÜBİTAK Ref: #119Z161). Antikor mühendisliğinin karşılaştığı en büyük güçlüklerden biri antikorun antijene bağlanma gücünü artırırken stabilizesini koruyabilmektir. Bu amaçla yürütülen akademik ve özel çabalar büyük oranda antikorun çoklukla değişen bölgelerine yoğunlaşmaktadır. Oysa az değiştiği bilinen sayılı bazı amino asitlerin antikorun yapısı ve fonksiyonunda ciddi rolleri olduğuna dair deliller bulunmaktadır. 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.



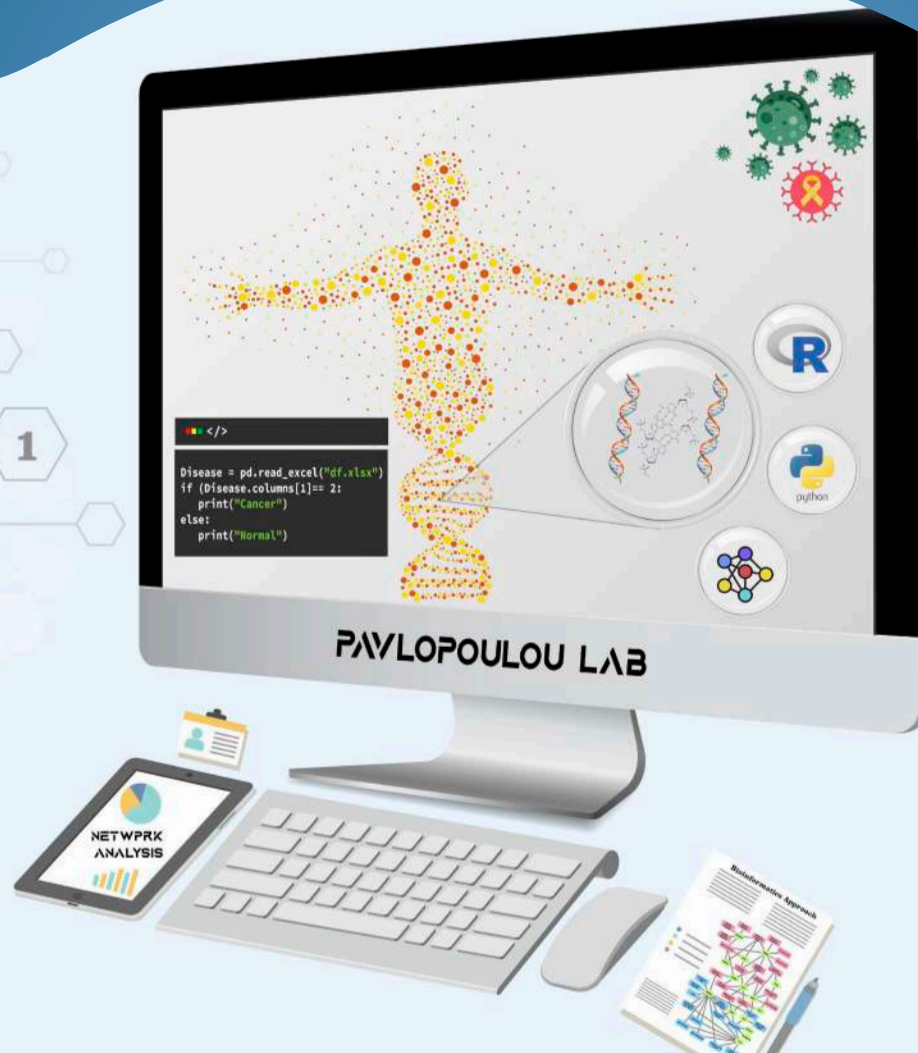


Pavlopoulou

Hesaplamalı Sistem Biyolojisi

Laboratuvarı

Grup Lideri: Athanasia Pavlopoulou



Hesaplamalı Sistem Biyolojisi Laboratuvarı Kurulumu ve Araştırma Faaliyetlerine Başlanması (Yürütücü: Athanasia Pavlopoulou):

İBG'den sağlanan altyapı desteği ile Pavlopoulou Laboratuvarında tamamlanan ve yürütülmekte olan projeler aşağıda yer almaktadır:

- *Tümörün Radyoterapiye Karşı Yanıtı:* Yüksek dozlarda iyonlaştırıcı radyasyona (ing. ionizing radiation (IR)) maruz bırakılan kanser hücrelerinin yok edilmesi, klinik ortamda yaygın olarak kullanılan bir terapötik uygulamadır. Bununla birlikte, birçok durumlarda kanser hücreleri radyasyona karşı olağanüstü bir şekilde direnç geliştirebilir. Radyasyona karşı dirençlilik, kanserin etkili tedavisinde önemli bir engeli temsil eder. Bu sebeple, kanser hücrelerinde radyasyona karşı dirençlilikle ilgili ilgili moleküler mekanizmaların ve yolların aydınlatılması büyük önem taşımaktadır. Radyasyonla tedavi edilen farklı doku kökenli insan kanser hücrelerinin genel kullanıma açık veri tabanlarından elde edilen RNA dizileme (RNA-Seq) ve mikro-dizileme (microarray) gen ekspresyon veri kümeleri üzerinde bütünleştirici bir biyoinformatik yaklaşımına başvurulmuştur. Bu veriler, radyasyona dirençli ve karşılık gelen radyasyona duyarlı kanser hücreleri arasında önemli ölçüde diferansiyel ifade edilmiş genleri belirlemek için incelenmiştir. Titiz istatistiksel ve biyolojik analizler yoluyla 36 gen radyasyona karşı direnç gösteren potansiyel biyobelirteçleri olarak tanımlanmıştır. Öncelikli olarak DNA hasar onarımı, oksidatif stres, hücrenin hayatta kalma ve apoptotik yolları ile ilişkili olan bu genler, kanser hücrelerinin radyasyon tedavisine direncinin yanı sıra terapi sonucu ve kanser hastasının hayatta kalması için potansiyel tanısal/prognostik belirteçler olarak hizmet edebilir. Ek olarak,

elde edilen çalışma bulguları kanser hücrelerinin radyasyon tedavisi protokollerine duyarlılığını artırmak için laboratuvar ve klinik ortamlarda potansiyel olarak kullanılabilir. Çalışmanın bu bulguları "Frontiers in Cell and Developmental Biology" (DOI: 10.3389/fcell.2021.620248) adlı SCI dergide yayınlanmıştır.

- *Akut Miyeloid Lösemi'de Tanısal ve Prognostik Belirteçlerin Belirlenmesi için In Silico Yöntemler:* Yetişkinlerde en sık görülen akut lösemi türü olan akut miyeloid lösemi (AML), erken evrelerde semptom belirtmeyen ve hızlı bir şekilde ilerlemektedir. Bu özellikler zamanında tanı ve doğru prognoz için biyobelirteçlerin tanımlanmasını gerektirmektedir. Rostock Üniversitesi Tıp Merkezi Deneysel Gen Terapisi ve Kanser Araştırmaları Enstitüsü (The Institute of Experimental Gene Therapy and Cancer Research, Rostock University Medical Center)'ndeki meslektaşlar ile birlikte, AML'de tanısal ve olumlu prognostik belirteçlerin belirlenmesi için in silico yöntemleri uygulanmıştır. Bu amaçla, AML hastalarının ve karşılık gelen sağlıklı dokuların büyük ölçekli transkriptomik verileri üzerinde diferansiyel ifade edilen gen analizi yapılmıştır. Ağırlıklı birlikte ifade edilen genlerin ağ analizi (Weighted gene co-expression network analysis), birlikte ifade edilen genlerin ağlarını oluşturmak ve gen modüllerini saptamak için başvurulmuştur. Son olarak, ağ tabanlı yöntemler uygulanarak seçilen modüllerden hub genleri tanımlanmıştır. Bu sağlam ve bütünleştirici biyoinformatik yaklaşım, esas olarak hücre döngüsü ve bağışıklık tepkisi ile ilişkili yirmi dört gen kümesini ortaya çıkarmıştır. Ayrıca son derece olumlu sağkalıma sahip birkaç olağandışı hastanın moleküler özelliklerinin, daha tipik hastalık yörüngeleri

olan bireylerin sonuçlarını iyileştirmek için içgörü sağlayabileceğini öne süren yakın tarihli bir görüşe dayanarak, AML hasta kohortlarında uzun süreli hayatta kalan gruplar tanımlanmış ve uygun prognostik imzalar çıkarmak için transkriptomlarını genel popülasyonla karşılaştırılmıştır. Bu bulguların klinik ortamda, özellikle AML'nin tanı ve prognozunda potansiyel uygulamaları olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın sonuçları SCI Dergisi "International Journal of Molecular Sciences" (2021) (DOI: 10.3390/ijms22179601)'de yayınlanmıştır.

- *Sistem Biyolojisi Yaklaşımı ile Antikanser Biyolojik Aktiviteye Sahip Doğal Ürünlerin Madenciliği:* Doğal ürünler, tümör inhibe edici aktivite ve kemoradioprotektif özellikler sergileyen güçlü antioksidanlar olarak kabul edilir. Günümüzde, doğal kaynaklardan yeni, uygun maliyetli ve etkili antikanser ilaçları geliştirmeye büyük bir talep mevcuttur. Atina Ulusal Teknik Üniversitesi (National Technical of Athens) ile birlikte yürütülen çalışmada, in silico metodoloji kullanarak biyomedikal literatürden edinilen bir dizi doğal ürün ortaya konulmuştur. Temel hedef, insan ile uyumlu antikanser ajanlar olarak antikanser ürünlerin sistematik olarak araştırılmasıdır. Sonuçlar, çeşitli doğal ürünlerin, çalışılan kanser hücre hatlarının sitotoksik etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Bu doğal bileşiklerin ve aktif bileşenlerin, potansiyel kemopreventif etkiler uygulamak için kullanılması mümkündür. Ayrıca, sistem biyolojisi düzeyinde, çalışma bulgularını ve uygulama potansiyellerini doğrulamak için, doğal kaynakları, bunların aktif bileşenlerini/fraksiyonel karışımlarını, türlerini, etkiledikleri kanserler ve karşılık gelen deneysel olarak doğrulanmış hedef genleri içeren temsili, kullanıcı dostu, herkesin erişimine açık olan



NaturaProDB biyoveritabanı geliştirilmiştir. Bu çalışmanın bulguları SCI Dergisi "Oxidative Medicine and Cellular Longevity" (2021) (DOI: 10.1155/2021/9993518)'de yayınlanmıştır.

- *Kompleks DNA Hasarının Biyolojik Etkilerinin In Silico Araştırılması:* Birbirine yakın mesafede oluşan farklı tipteki DNA lezyonları, "kümelenmiş/karmaşık DNA hasarı" olarak adlandırılan hasarlı alan kümeleri oluşturur ve bunlar, önemli onarım gecikmelerine ve genomik kararsızlığın indüklenmesine neden olan DNA onarım mekanizmaları için sorun olarak kabul edilir. DNA hasarının saptanması üzerine, karşılık gelen DNA hasar yanıtı ve onarım (DDR/R) mekanizmaları etkinleştirilir. Hücrelerin kümelenmiş DNA lezyonlarını verimli bir şekilde işleyememesi, hücrelerin normal işlevi ve hayatta kalması üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Kompleks lezyonlar tamir edilmezse veya yanlış tamir edilirse mutasyonlara ve kalıcı ise apoptosise neden olabilir. Atina Ulusal Teknik Üniversitesi'ndeki meslektaşlarıyla, biyoinformatik ve sistem biyolojisi metodolojileri kullanılarak, iyonlaştırıcı radyasyon durumunda olduğu gibi ve standart DNA onarım ve kanser yollarında karmaşık DNA hasarı indüksiyonu ile aktive olan insan genleri belirlenmiştir. İyonlaştırıcı radyasyonun kısa bir DNA segmentinde tamire dirençli lezyonlara neden olabileceği ve böylece radyasyonun tehlikeli ve toksik etkilerini artırabileceği göz önüne alındığında, bu genlerin biyolojik olarak en önemlilerinin komorbid neoplastik olmayan hastalıklardaki olası etkileri de ağ entegrasyonu ve kanser hastalarında sağ kalımı tahmin etme potansiyelleriyle

incelenmiştir. Çalışmanın bulguları, onkolojik radyasyon tedavilerinin etkinliğini artırmak veya hastaların radyasyona karşı radyo-duyarlılığını tahmin etmek gibi yeni klinik stratejilerin geliştirilmesi için kullanılabilmesi mümkündür. Çalışmanın bu sonuçları "Molecules" (DOI: 10.3390/molecules26247602.) adlı SCI dergide yayınlanmıştır.

- *Kolon Karsinoma Hücrelerinde Anoikis Direnç Genlerinin Belirlenmesinde Crispr/Cas9 Genom Çapında Sekanslamanın Kullanılması (Yürütücü: Muzaffer Dükel, Araştırmacı: Athanasia Pavlopoulou, Danışmanlar: Hülya Ayar Kayalı, Ralph Leo Johan Meuwissen, Proje no: 120Z640):* Bu çalışma kapsamında anoikis direnci gösteren kolon kanseri hücrelerinde, Crispr/Cas9 genom çapında sekanslama yaparak direnç oluşumu sürecinde etkin görev alan genlerin araştırılması planlanmaktadır. Çalışma kapsamında ilk olarak CCD-18Co, SW620 ve HCT-116 hücrelerinde Crispr/Cas9 aktivitesi ve anoikis direnç özelliklerinin test edilmesi planlanmaktadır. İkinci aşamada Crispr Kütüphanesinde bulunan sgRNA'lar için virüs üretimi yapılması ve üretilen virüsler ile CCD-18Co, SW620 veya HCT-116 hücrelerinin enfekte edilmesi planlanmaktadır. Sonraki aşamada Crispr/Cas9 kütüphanesi ile enfekte edilmiş hücreler anoikis sürecine maruz bırakılacak ve genomik DNA izolasyonu yapılması planlanmaktadır. Bunu takiben iki aşamalı bir PCR süreci uygulanacak ve örnekler için Crispr genom sekanslama yapılacaktır. Yeni nesil sekanslama (NGS) sonrası biyoinformatik analiz gerçekleştirilecek ve anoikis direnci için etkin en az üç hedef genin belirlenmesi hedeflenmektedir. Belirlenen bu hedef genlerin anoikis direnci üzerine etkinliğinin validasyonunun yapılması planlanmaktadır. Ayrıca genlerin SW620 ve HCT-

116 hücrelerinde diğer metastatik karakterlerinin (invazyon, göç ve koloni oluşturma) nasıl etkilendiğinin araştırılması planlanmaktadır. Son olarak ise anoikis direncinin ortaya çıkmasını sağlayan genlerin, in vivo tümör oluşumu ve büyümesinin nasıl etkilendiğinin araştırılması planlanmaktadır.

Karaca

Hesaplamaalı Yapısal Biyoloji

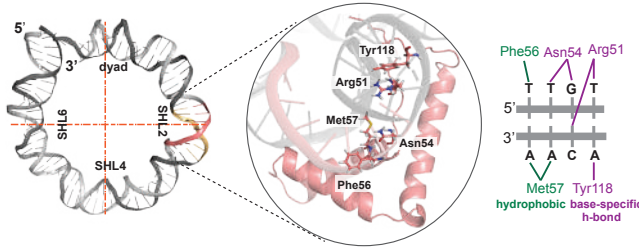
Laboratuvarı

Grup Lideri: Ezgi Karaca



Araştırma Takımı (2021): Doktora öğrencileri: Berçin Barlas, Burcu Özden, Büşra Savaş; Yüksek lisans öğrencileri: Mehdi Koşaca, Eda Şamiloğlu; Lisans öğrencileri: Can Yükrük, İrem Yılmazbilek, Eylül Aydın, Melis Oktayoğlu

Identification of Pioneer Transcription Factor Binding Modes to Chromatin (Yürütücü: Ezgi Karaca, Araştırmacılar: Burcu Özden, Berçin Barlas, Büşra Savaş, Proje Tipi: EMBO Installation Grant, Proje no: # 4421, 2020-2023): Kromatinin temel birimi olan nükleozom, epigenetik ile ilgili süreçlerin merkezinde yer alır. DNA'nın nükleozom içine, daha sonra kromatine sıkıştırılması transkripsiyon için bir engel teşkil etmektedir. Bu kuralın bir istisnasın, öncül transkripsiyon faktörleridir (PTF'ler). "Geleneksel" transkripsiyon faktörlerinin aksine, PTF'lerin nükleozoma bağlandığı görülmüştür. Bu proje dahilinde, hücre biyolojisinde kritik rolü olan PTF'lerin kromatine bağlanma modları çözülmektedir.

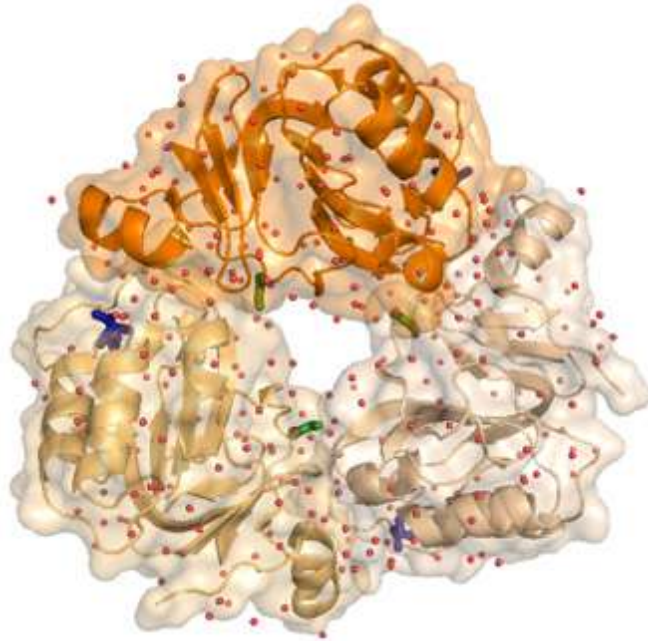


Integrative Modelling of Biomolecular Interactions (Yürütücüler: Ezgi Karaca, Alexandre Bonvin, João Rodrigues, Proje Tipi: EMBO Practical Course, Proje no: pc20/04, 2021): Proteinler ve proteinlerin etkileşimleri, tüm hücresel süreçlerin temelinde bulunmaktadır. Dolayısıyla, protein-protein etkileşimlerini atomistik çözünürlükte görmek, hücresel süreçleri anlamada ve onları hedefleyen

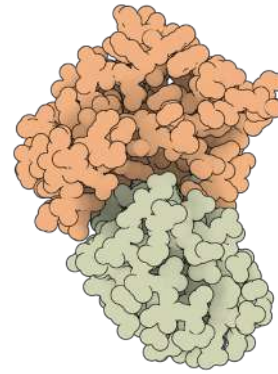
ilaç moleküllerini tasarlamada çok önemlidir. Buradan hareketle, İBG'de gerçekleşen bu EMBO kursunda, protein komplekslerinin nasıl oluştuğunu tahmin etmeye yarayan hesaplamalı algoritmalar öğretilmiştir. Kurs, teorik ve pratik olmak üzere, iki aşamada gerçekleştirilmiş olup, pratik kısım sayesinde, katılımcıların dünyaca ünlü hesaplamalı biyologlarla bire bir etkileşime geçmesi sağlanmıştır.

Research to Service: Planning and Running a Bioinformatics Core Facility (Yürütücüler: Ezgi Karaca, Salvador Capella-Gutierrez, Cath Brooksbank, Eva Alloza, Sheila Zúñiga, Proje Tipi: EMBO Practical Course, Proje no: pc20/25, 2021): Yüksek kapasiteli hesaplama (YKH) merkezleri, moleküler yaşam bilimlerinin desteklenmesinde hayati bir rol oynamaktadır. Son yıllarda bu merkezlerin sayısı önemli ölçüde artmıştır. Bu EMBO Pratik Kursu, YKH yöneticilerini yetiştirmek için gerçekleştirilmiştir. Kurs, Barcelona Süperbilgisayar Merkezi'nde gerçekleşmiştir. Kurs sürecinde, temel olarak YKH yönetiminde, iş geliştirme, kaynak ve veri yönetimi aşamalarına odaklanmıştır. Kursta başlıca değinilen konular: (i) Kullanıcı merkezli bir yaklaşım ile 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 desteklemektir.

PROT-ON: PROTein Kompleks Arayüzünü Yeniden Tasarlayacak Kritik Mutasyonların Yapıya Dayalı Tespiti (Yürütücü: Ezgi Karaca, Araştırmacılar: Mehdi Koşaca, Tuğçe Batur, Eda Şamiloğlu, Proje Tipi: TÜSEB Araştırma Projesi, Proje no: 3933, 2020-2022): Milyonlarca



yıllık evrim sürecinde, belki de hiç seçilmemiş etkileşim kombinasyonlarını bilgisayar ortamında modelleyebilmek, çığır açıcı bir gelişmedir. Bu sebepten ötürü, protein etkileşim tasarım yöntemlerinin kullanım alanı gün geçtikçe artmaktadır. Ancak, mevcut yöntemlerin; (i) Karmaşık bir kurguya sahip olması, (ii) Farklı bağlanma tiplerine göre kendini adapte edebilecek esneklikte olmaması, (iii) Aynı anda hem iyileştiren hem de kötüleştiren mutasyonlar gibi zıt karakterde tahminler yapamaması, (iv) Hesaplanan sayısız mutasyon olasılıkları arasından gürültülü olanları verimli bir şekilde ayıracak istatistiksel bir seçme fonksiyonuna sahip olmaması ve (v) Her kurumun erişiminin mümkün olmayacağı büyüklükte hesap kaynaklarına ihtiyaç duyması, protein etkileşim tasarımı alanında geliştirilmeye açık pek çok nokta bulunduğunu ortaya koymaktadır. Bu noktalar göz önünde bulundurularak, projede, hızlı ve kullanımı kolay olan PROT-ON yöntemi



PROT-ON

Structure-based detection of designer
PROTein-protein interface mutatiONs

kurgulanmıştır. Projenin ikinci yılında, PROT-ON'un geliştirilmesi tamamlanmış olup, son çeyrekte, programın hesaplamalı ve deneysel ortamda test edilmesi hedeflenmektedir.

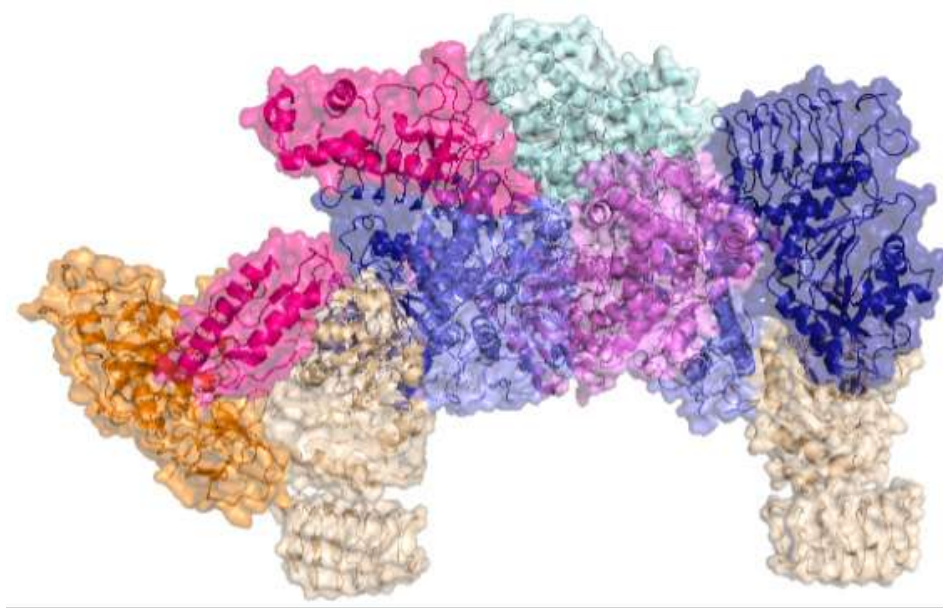
TROPIC: An integrative Approach to Define Druggable Human-Parasite Interactions

(Yürütücü: Ezgi Karaca, Yesid Cuesta Astroz, Araştırmacılar: Burcu Özden, Eda Şamiloğlu, Büşra Savaş, Proje Tipi: 2511 TÜBİTAK Kolombiya Bilim Teknoloji ve Yenilik Bakanlığı (MINCIENCIAS) ile İkili İşbirliği Programı, Proje No: 120N799, 2020-2022): Bulaşıcı hastalıklar, düşük gelirli ülkelerde ve özellikle küçük çocuklarda dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Patojenik enfeksiyonlar arasında bulunan parazitik enfeksiyonlar, insan, hayvan ve bitkilerdeki enfeksiyonlardan sorumlu oldukları için büyük bir sosyoekonomik etkiye sahiptir. Ne yazık ki parazit hastalıklarıyla mevcut ilaçlarla mücadele etmek, parazitlerin elde ettiği ilaç direncinden dolayı mümkün olmamaktadır. Bu hastalıklarla acil mücadele ihtiyacı göz önünde bulundurularak, burada, terapötik araştırmalara yardımcı olmak için yeni insan-parazit etkileşimlerini keşfedecek TROPIC yaklaşımı geliştirilmektedir.

The Critical Assessment of Protein Structure Prediction (CASP) (Yürütücü: Ezgi Karaca, Araştırmacılar: Burcu Özden, Andriy Kryshchak, Proje Tipi: CASP14, Proje No: Assembly Assessment, 2020-2021): Son on yılda, hem biyoloji hem de bilgisayar ve yazılım teknolojileri alanında çok hızlı bir ilerlemeye şahit olunmuştur. Bu ilerleme ışığında, sağlıktaki yapay zeka teması altında global arenada daha önce görülmemiş bir atılım gözlemlenmiştir. Şahit olunan bu ilerlemenin en somut ve belki de en heyecan verici örneği, yapısal biyoloji alanında yaşandı. 2020 sonunda tüm dünyada defalarca paylaşılan bir haber olarak karşımıza çıkan bu gelişme çerçevesinde, Google'ın DeepMind şirketi 30 yıldır çözilemeyen proteinlerin

yapısına nasıl kavuştuğu problemini, bir yapay zeka yaklaşımı kullanarak büyük oranda çözerek tıp alanında bir devrim başlattı (1). DeepMind'ın AlphaFold adını verdiği bu yaklaşımdan esinlenen araştırmacılar, bugün, daha önce görülmemiş bir hızla proteinlerin partnerleri ile hücre ortamında nasıl etkileştiğini anlamaya çalışmaktadır. Bu doğrultuda, AlphaFold'un başarısını elde ettiği CASP yarışmasında, Türkiye'den katılan ilk CASP değerlendirme jüri üyesi olmaya hak kazanmıştır.

Hesaplamalı Yapısal Biyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleşen araştırmalar 2021 yılında dördü SCI/SCIE indeksli dergilerde yedi makaleye, yedi poster ve sekiz sözlü bildiriye konu olmuştur.



Şentürk

İşlevsel Kanser Genomiği

Laboratuvarı

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:

Bu proje TÜBİTAK ve ABD-NSF arasında ikili iş birliğine imkan tanıyan TÜBİTAK destekli bir proje ile desteklenmektedir. Bu projedeki özgün amaç, epigenetik ve transkripsiyonel regülatörlerin EGFR-mutant KHDAK'lı hastaların birinci basamak Osimertinib direncindeki rolünün ve EGFR yolağı ile sentetik letal etkileşimlerinin incelenmesidir. Son 10 yıldır, seçici olarak mutant EGFR'yi hedefleyen ve seleflerine 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. İlgili proje kapsamında nükleer proteinler, epigenetik düzenleyiciler ve transkripsiyon faktörleri yönünden zenginleştirilmiş bir "gRNA kütüphanesi" havuzu kullanarak yüksek verimli CRISPR-Cas9 tarama yaklaşımı kullanılmaktadır. Bu projede doz artış rejimi uygulayarak Osimertinib dirençli HCC827 hücre hattı modelleri geliştirilmiştir. Ön çalışmalarda HCC827 ve OsiR-HCC827 hücrelerinin Osimertinib duyarlılığındaki fark doğrulanmıştır. Buna ek olarak, hücrelerde TGF-beta ile stimüle edilen ve morfolojik olarak takip edilebilen EMT'nin Osimertinib direncinde

etkisi olabileceği gösterilmiştir. Osimertinib sonrası EGFR bağımlılığının kaybolduğu MTT canlılık ve koloni formasyon yöntemleri aracılı doğrulanmıştır. EGFR yolağının durumu, alt akış sinyallerinde ve alternatif sinyal yollarında gerçekleşen değişimler immunblot ve "Proteome Profiler" aracılı desteklenmiştir. Projedeki ikinci iş paketi özelinde Sabatini Lab Nükleer kütüphanesini referans alıp, genişletilmiş bir gRNA listesi (≈ 41.000 gRNA) hazırlanmıştır. Bu süreçte güncel ve özgün gRNA havuzu Custom Array firması aracılı sentezlenmiş ve gRNA havuzu çoğaltılıp, Lenti-Guide puro omurgasına klonlama için hazır hale getirilmiştir. Kütüphanenin hazırlanması için "Circular Polymerase Extension Cloning (CPEC)" tekniğinden faydalanılmıştır. Sonrasında elde edilen ürünler ile Endura elektrokompetan bakteri büyük ölçek çoğaltma için transforme edilmiştir. Kütüphanemizde gRNA representasyon tayini ve doğrulanması için derin dizileme/biyoinformatik analizlerden faydalanılmıştır. Projede Blastisidin seçilimi aracılı stabil Cas9 ifadesine sahip olan HCC827 atasal ve HCC827-OsiR hücreleri elde edilmiştir. Kalıcı Cas9 ifadesi immunoblot ve rekabet tayini (competition assay) aracılı doğrulanmıştır. Nükleer gRNA kütüphanesinden (CPEC aracılı elde edilmiş) yüksek hacimli virüs partikülü ürettikten sonra, transdüksiyon optimizasyon deneyleri gerçekleştirilmiştir. CRISPR tarama deneylerine geçmeden önce, öncelikli olarak küçük ölçekte MOI (multiplicity of infection), hemen ardından proje deney kurgusuna en yakın olabilecek büyük ölçekte transdüksiyon katsayısı hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Uygun MOI değerleri belirlendikten sonra, Osimertinib varlığında ve yokluğunda CRISPR tarama deneyleri parental ve dirençli hücre grubunda

yaklaşık bir ay süre ile gerçekleştirilmiş olup, gDNA izolasyonu için hücre pelleti toplanmıştır. Macrogen firmasından alınan RNA dizileme hizmetinin başarılı bir şekilde tamamlanmasıyla birlikte verilerin analizi sürecine geçilmiştir. Örnekler arasında genel benzerliği belirlemek için öncelikli olarak PCA analizi yapılmıştır. Volcano plot aracılı dirençli ve parental grup arasındaki artan/azalan genler çıkarılmış olup, qPCR aracılı belirli genlerin validasyonu gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak, Osimertinib varlığı ve yokluğunda gerçekleştirilen CRISPR tarama ve RNA dizileme aracılı elde edilecek veriler EGFR yolağının işlevsel olarak etkileşim halinde olduğu ve Osimertinib direncinde etkili olabilecek epigenetik ve transkripsiyonel faktörlerin rolünü ortaya koyacaktır. Bu proje kapsamında elde edilecek sonuçların bir tarafta ilaçla hedeflenebilen epigenetik faktörlerin kombinasyon tedavisi yaklaşımlarını destekleyebileceği diğer tarafta ise birinci basamak Osimertinib direnç farmakolojisinde önemli bir temel oluşturacağı öngörülmektedir. Bu projedeki çalışmalar aynı zamanda bir doktora tezinin konusudur.

Malign Plevral Mezotelyoma Gelişiminde Rol Oynayan Esansiyel Genlerin ve Hücresel Yolakların CRISPR/Cas9 GÜDÜMLÜ TÜM GENOM NEGATİF SEÇİLİM TARAMA YÖNTEMİYLE SİSTEMATİK OLARAK SORGULANMASI, AYDINLATILMASI VE MOLEKÜLER KARAKTERİZASYONU: Bu proje TÜBİTAK 3501 desteği ile finanse edilmektedir. Malign plevral mezotelyoma (MPM), nadir görülmesine karşın genellikle geç teşhis edilen, invaziv karakterli ve sağ kalım süreleri düşük tümörler olması nedeniyle kanser araştırmalarında önemli bir yere sahiptir. Tümörlerin agresif karakterinden dolayı mevcut tedavi yöntemleri

yetersiz kalmaktadır ve bütüncül ve etkin bir tedavinin geliştirilebilmesi için aydınlatılması gereken kanser sürükleyici mekanizmalar hakkındaki bilgi MPM’de yetersizdir. Bu proje kapsamında, MPM gelişiminde rol oynayan kanser esansiyel genlerin ve potansiyel ilaç hedeflerinin tanımlanması amaçlanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda, çalışmada üç tanesi MPM kanser hücre hatları ve bir tanesi karşılaştırma amaçlı kullanılan normal mezotel dokusundan elde edilmiş SV-40 transforme hücre hattı olmak üzere dört hücre hattında tüm-genom CRISPR-Cas9 temelli negatif seçim tarama metodu kullanılmaktadır. Bir önceki dönemde, tüm hücre hatlarındaki taramalar ve her bir hücre hattındaki gRNA dağılımlarını gösteren yeni nesil dizileme çalışmaları tamamlanmış ve tarama protokollerinin oldukça başarılı bir şekilde gerçekleştirildiği öncül biyoinformatik sonuçlarla gösterilmiştir. Bunun ardından, yapılan ileri analizlerle MPM kanser hücrelerinin hayatta kalması için gerekli olabilecek aday genler belirlenmiştir. Bu genlerin doğrulanması için gerekli çalışmalar yapılmış ve umut verici öncül veriler elde edilmiştir. In vitro olarak yürütülen doğrulama çalışmalarının in vivo olarak da yapılabilmesi için bir devam projesi hazırlanmakta ve bunun için gerekli çalışmalar sürdürülmektedir. 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 sağlanmıştır. Morbidite ve mortalite oranları yüksek olan mesane kanseri aynı zamanda insidansı artan kanser türlerinden biridir. Var olan tedavi

yöntemlerinin yetersiz kalması nedeniyle kanser sürükleyici mekanizmaların ve yeni tedavi hedeflerinin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır. Bu proje kapsamında tüm genom CRISPR-Cas9 taraması aracılığıyla mesane kanseri duyarlılıklarının tanımlanması planlanmıştır. Projede 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 kullanılmıştır. Bir önceki dönemde, bu hücre hatlarında tüm genom çapında Brunello gRNA kütüphanesine dayanan CRISPR-Cas9 taramaların tamamlanmasının ardından sekanslamaya hazır multipleks NGS kütüphaneleri oluşturulmuş ve her bir hücre hattındaki gRNA dağılımlarını gösteren yeni nesil dizileme çalışmaları tamamlanarak tarama protokollerinin oldukça başarılı bir şekilde gerçekleştirildiği öncül biyoinformatik sonuçlarla gösterilmiş ve ilgili güvenilir sonuçların yeni proje destekleri için kullanılabileceği değerlendirilmiştir.

TGF-beta ve NF-kB Sinyal Yolaklarının Çapraz Konuşmasında Malt1 Parakaspazın Moleküler Rolü:

TGF-beta sinyal yolağı tek başına veya birçok farklı yolak ile çapraz konuşma yaparak hücre kaderini etkilemektedir. TGF-beta yolağının hücre kaderini regüle ederken çapraz konuşma yaptığı yolaklardan bir tanesi NF-kB sinyal yolağıdır. TGF-beta sinyal yolağı bu çapraz konuşmaları sonucunda hücrelerin gen ekspresyon profillerini ve fenotiplerini etkilemektedir. Öncül verilerimize göre TGF-beta yolağının aktive olduğu durumlarda NF-kB yolağı tarafından regüle edildiği bilinen genlerin ifadenmesinde artış görülmüştür. NF-kB yolağının dolaylı ve direkt olarak regülasyonunda yer alan birçok aracı faktörden bir tanesinin de

Malt1 parakaspaz olduğu bilinmektedir. Fakat TGF-beta ve NF-kB yolakları arasındaki çapraz konuşma mekanizmasındaki moleküler rolü bilinmemektedir. Proje ile bu iki yolak arasındaki çapraz konuşmada Malt1'in nasıl bir rolü olduğu ve TGF-beta yolağının epitelyal-mezankimal geçiş ve senesens gibi iki ayrı fenotipe sebep olduğu iki farklı hücre hattında aydınlatılması amaçlanmaktadır. Öncelikle Malt1 pozitif ifadenmesinin iki ayrı hücre hattında da TGF-beta'ya bağlı olduğu zamana ve doza bağlı hücre kültürü deneyleriyle gösterilmiştir. İki ayrı hücre hattında TGF-beta yolak elemanları olan Smad proteinlerinin shRNA ile susturulduğu hücre kültürü deneylerinde, ortamda TGF-beta varlığında Malt1 ifadenmesinin hem protein hem de RNA seviyelerinde arttığı ve özellikle Smad3'e bağlı olarak regüle edildiği gösterilmiştir. Malt1'in TGF-beta aracılığı ile ne şekilde regüle edildiğini aydınlatmak için shSmad deney sonuçlarını desteklemek amacıyla Smad3 proteininin CRISPR-Cas9-temelli nakavt ile susturulduğu iki ayrı klon grubu iki ayrı hücre hattında da oluşturulmuştur. Malt1 ifadenmesinin Smad3 aktivitesine olan bağıllığı protein ve RNA seviyelerinde analiz edilmiştir. Bir transkripsiyon inhibitörü olan actinomycin D kullanılarak Malt1'in TGF-beta yolağı tarafından transkripsiyonel seviyede regüle edildiği qPCR deneyi ile gösterilmiştir. Bunu takiben, farklı uzunluklarda Malt1 promotör bölgelerinin olduğu raportör vektörler kullanılarak Huh7 hücre hattında TGF-beta'ya bağlı promotör aktivitelerinin arttığı lusiferaz deneyleri ile gösterilmiştir. Bütün bunların yanında, her iki hücre hattında da Malt1 ifadenmesinin shRNA ile düşürüldüğü klonlar oluşturulmuştur ve çeşitli NF-kB hedef genlerinin ifadenmesi de her iki

hücre hattı için qPCR tekniği ile analiz edilmiştir. Hedef genlerde Malt1 yokluğunda kontrol grubuna göre azalma olduğu görülmüştür. Ayrıca NF-kB raportör sistemli hücre klonları oluşturulmuş ve NF-kB aktivasyonunun TGF-beta'ya bağlı artışı lusiferaz deneyleri ile her iki hücre hattında da gösterilmiştir. Aynı klonlarda yine Malt1 ifadelenmesi shRNA ile azaltılmış ve yine kontrole kıyasla Malt1'a bağlı raportör aktivitesinde düşüş olduğu tespit edilmiştir. NF-kB aktivasyonunu destekleyici olarak, bir NF-kB yolak elemanı olan p65'in TGF-beta verildiğinde Malt1'ın susturulduğu klonlarda kontrole kıyasla çekirdeğe taşınmadığını gösteren immunofloresan deneyi yapılmıştır. Bu proje şu anda bir yüksek lisans tezine dönüşmüştür ve 2019 yılında gerçekleşen bir konferansta sözlü sunuma konu olmuştur. Projede elde edilen veriler yayına hazırlanmaktadır ve tez öğrencisinin de bu dönem içerisinde mezuniyeti planlanmaktadır.

Hepatoselüler Kanserde Tgf-β Tarafından İndüklenen Senesens Karşıtı Direnç Mekanizmalarının Tüm Genom Transkriptom Analizi ile Araştırılması: TÜBİTAK 3001 projesi ile desteklenen bu proje kapsamında, iyi diferansiye hepatoselüler kanser hücresi olan ve TGF-β muamelesine güçlü bir senesens yanıtı olan Huh7 hücre hattından uzun süreli TGF-β muamelesi ile elde edilen dirençli klonlardaki (Huh7-TR) senesens yanıtsızlığının moleküler mekanizmaları araştırılmaktadır. Geçtiğimiz yıl, RNA sekanslama ve biyoinformatik analizler aracılığı ile bu direnç mekanizmasında rol alabilecek potansiyel adaylar belirlenmiştir. 2020 yılında bu adaylar içinde ön plana çıkan MARK1, GRM8 ve PLA2G4A genlerinin Huh7-TR hücre hattında CRISPR aracılı susturulması

gerçekleştirilmiştir. Elde edilen klonlarda TGF-β varlığındaki senesens yanıtı çeşitli yöntemlerle incelenmektedir. Bu genlerin senesens direncindeki rolünü pekiştirmek için de Huh7 hücre hattında yüksek ifade edilerek yanıtın azalıp azalmadığını incelemek planlanmış ve bu yönde de çalışmalara başlanmıştır. Bunlara ek olarak poliklonal yapıda olan gerek elde edilmiş bakımından, gerek fenotipik olarak, gerekse TGF-β yanıtı olarak- Huh7-TR hücre hattından tek hücre klonları elde edilmiş ve bu 3 aday genin ifadeleri incelenmiş ve homojene yakın bir dağılım gözlenmiştir. Ayrıca önceki çalışmalardan yola çıkarak Smad3 fosforilasyonunun bozulması aracılığıyla oluşabileceği düşünülen bu direnci mekanistik olarak daha iyi açıklayabilmek için yine CRISPR aracılığıyla elde edilen Smad3 nakavt Huh7 klonlarında doğal fenotip Smad3 ve literatürde epitel-mezenkimal geçişi yönlendirdiği tanımlanmış bağlanma bölgesindeki aminoasitlerin fosforlandığı bir mutant form olan Smad3-EPSM'nin yüksek ekspresyonunun sağlanması ve senesens yanıtının incelenmesi planlanmaktadır. Bu bakımdan Smad3 nakavt klonlar elde edilmiş ve doğrulanmıştır. Projedeki gelişmeler 2020 itibarıyla iki poster ve bir sözlü sunum olarak sunulmuştur. Ayrıca proje konusuyla ilgili bir derleme makale yayımlanmış, bir diğeri ise hakem değerlendirmesindedir.

Uzun Süreli Stabil CHO-DG44 Hücre Kültürlerinde Konstitütif 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 kabul edilmiştir. Ek olarak, bu çalışmalarda ön bulgulara dayanan bir TÜBİTAK 1002 projesi desteği alınmıştır. Devam projesi pandemi sebebiyle 2020 Haziran ayında başlatılabilmektedir. Kabul edilen TÜBİTAK 1002 projemiz, seçili kontraktların stabil CHO kültürlerindeki promotör gücünü karşılaştırmıştır. Çalışmada kullanılan CHO-DG44 hattı, dihidrofolat redüktaz (DHFR) enziminden yoksundur. Bilindiği gibi, DHFR enzimi, dihidrofolatın tetrahidrofolata indirgenmesini sağlayarak pirimidin ve pürinin üretiminden sorumludur. DHFR eksikliği gösteren hücreler sadece hipoksantin ve timidin (HT) içeren besiyerlerinde büyüyebilirler. DHFR içeren plazmid ile transfekte edilmiş olan CHO-DG44 hücreleri ise, HT içermeyen seleksiyon besiyerinde de büyüyebilirler. Böylelikle seçim sonucu farklı promotör adaylarını içeren altı farklı stabil hücre elde edilmiştir. Ön çalışmalardan aday olarak görülen beş promotör stabil hücre hatlarında karşılaştırmak amacıyla, DHFR (açık okuma çerçevesi) ile birlikte vektöre klonlanmıştır. Aday promotör listesi CHEF1a, UBC, CAG, CMV ve SV40 promotörlerini içermektedir. Bu promotörler CHO-WT, CHO-DG44 adheran

ve CHO-DG44 süspanse hücrelerinde geçici transfeksiyon sonrası elde edilen Lusiferaz sonuçları doğrultusunda seçilmiştir. Stabil hücre hatları yaklaşık 40 gün seçim sonunda elde edilmiştir. Sonrasında Lusiferaz ölçümü aracılı promotör aktiviteleri karşılaştırılmış, geçici transfeksiyon (transient transfection) sonuçlarına göre daha farklı bir promotör etkinlik sırası elde edilmiştir. RT-PCR aracılı Fluc (Firefly), Rluc (Renilla), DHFR ve GAPDH ifadeleri ölçülerek promotör aktiviteleri uzun süreli (stable) CHO-DG44 hücrelerinde karşılaştırılmış ve Lusiferaz sonuçları ile tutarlı olan bir promotör aktivite sıralaması elde edilmiştir. Sistematik karşılaştırmayı normalize etmek ve DHFR kopya sayısını belirlemek amacıyla DNA bazlı qPCR deneyleri gerçekleştirilmiştir. Son olarak, DHFR protein seviyelerinin belirlenmesini takiben proje kapanış raporu yazılmış ve kabul edilmiştir. Makale için istenilen revizyon çalışmalarının tamamlanmasını takiben yayının kabul edilmesi beklenmektedir.

Malign Plevral Mezotelyoma Hücrelerinin Sağkalımında ATG9A Geninin Hayati Rolü:

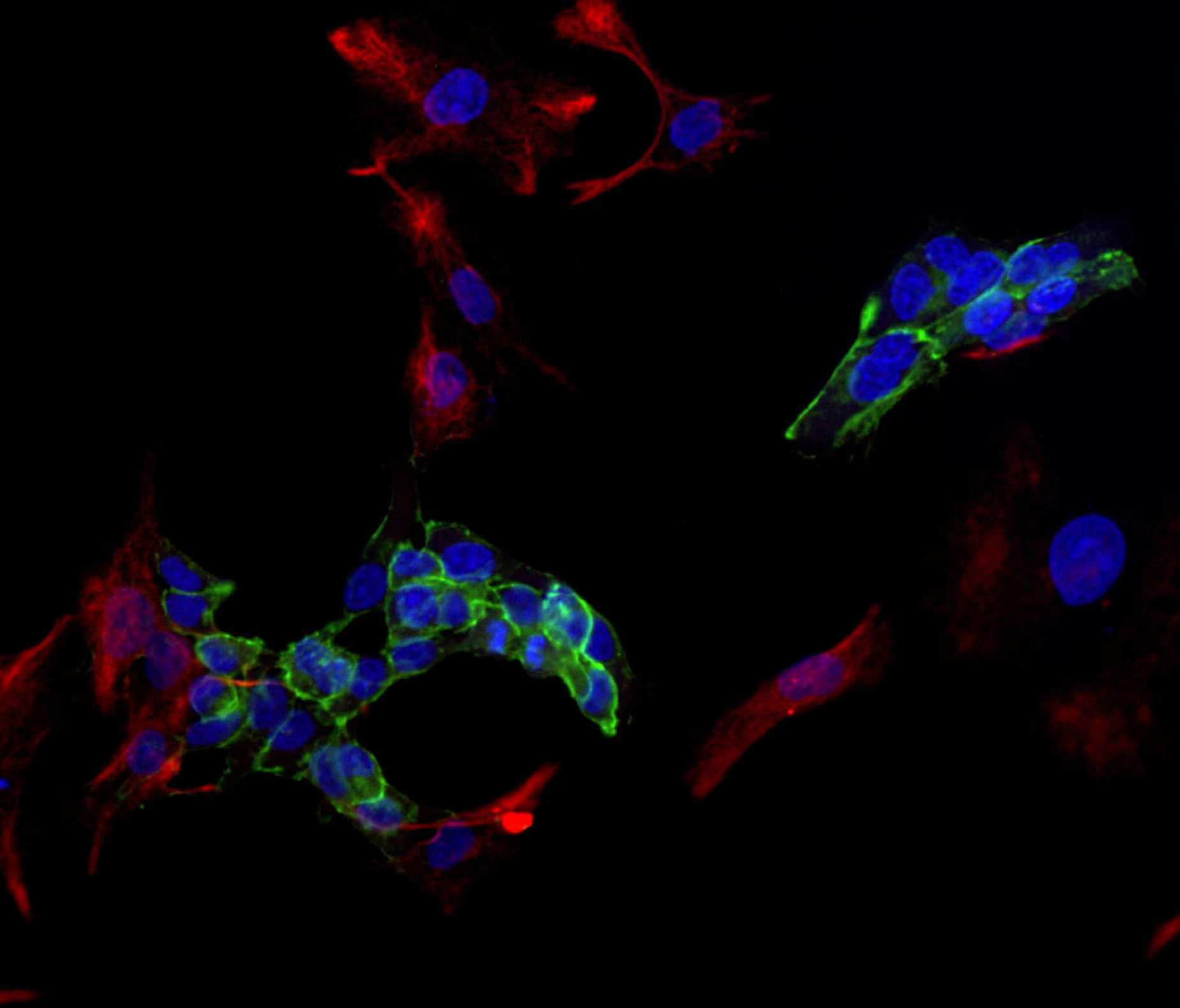
Şentürk İşlevsel Kanser Genomiği Laboratuvarı'nda farklı MPM kanser hücre hatlarında gerçekleştirilen tüm genom CRISPR/Cas9 tarama esasına dayanan moleküler çalışmalarda MPM karsinogenezinde hayati önem taşıma potansiyeli bulunan pek çok aday gen tanımlanmıştır. Hayatta kalma ile ilişkili bu aday genlerden birisi ATG9A genidir. ATG9A, preotofagosomal yapı/fagofor toplanma bölgesinin organizasyonunda önemli bir rol oynar. ATG9A daha önce kanserde tanımlanmış olup, göğüs ve hepatosellüler kanserlerinde ifade seviyesinde artış gözlemlenmiştir. Bu çalışmada, iki farklı MPM kanser hücre hattı

(H2052 ve H2452) ve bir adet normal ya da tümörigenik olmayan sağlıklı mezotelyal hücre hattı (MeT-5A) kullanılacaktır. İlk olarak, bu hücre hatlarında normal koşullardaki ATG9A ifade seviyelerine western-blot ve real-time qPCR analizleri ile bakılmıştır. Daha sonra, MeT-5A, H2052 ve H2452 hücre hatlarında ATG9A ifadesi CRISPR/Cas9 hedeflemesiyle susturulacaktır. Bu amaçla ilgili hücreler Cas9 ve gRNA ifade eden ve HEK293T hücrelerinde virüs paketlemesi yapılan lentivirüslerle enfekte edilecektir. CRISPR/Cas9 müdahalesiyle ATG9A ifadesi seviyeleri değiştirilmiş hücrelerde, çeşitli fenotipik çalışmaların yanında moleküler mekanizmalar da incelenecektir. Hücre proliferasyon yanıtı Senesans-ilişkili-beta-galaktozidaz (SABG) boyaması, BrdU işaretleme, hücre döngüsü, sferoid ve koloni oluşturma kapasitesi çalışmalarıyla gösterilecektir. Ayrıca, sağkalım yanıtı da apoptoz ve otofaji yolları yönünden araştırılacaktır. Bu doğrultuda, otofaji yönünden LC3B hücre içi lokalizasyonu için immüno floresan boyama ve lipidasyonu için western blot, apoptoz yönünden, Kesilmiş Kaspaz-3 ve Kesilmiş PARP ile western blot yapılacaktır.

RUVBL-1 Geninin Malign Plevral Mezotelyomadaki Moleküler Rolünün

Araştırılması: CRISPR/Cas9 tüm genom negatif-seçilim tarama yöntemiyle ilk kez İşlevsel Kanseri Genomiği Laboratuvarı tarafından tanımlanan ve MPM karsinogenez sürecinde sağkalımla ilişkili olabileceği öngörülen RUVBL1'in MPM'deki moleküler rolü üzerine CRISPR-Cas9 aracılı genetik ablasyon ve farmakolojik inhibisyon temelli öncül in vitro araştırmalar gerçekleştirilecektir. Bu amaç doğrultusunda, epitel özellikli iki farklı MPM kanser hücre hattında (H2052 ve H2452) normal koşullardaki RUVBL-1

gen ifade seviyesine western-blot ve real-time qPCR analizleri ile bakılacaktır. Daha sonra, bu hücre hatlarında RUVBL-1 ifadesi CRISPR-Cas9 hedeflemesiyle susturulacaktır. Bunun için öncelikle Doksisiklin ile muamele edildiğinde Cas9 ifadesi sağlayan indüklenabilir hücre klonları üretilecektir. Ardından, ilgili hücreler gRNA ifade eden ve HEK293T hücrelerinde virüs paketlemesi yapılan lentivirüslerle enfekte edilecektir. CRISPR-Cas9 müdahalesinden sonra RUVBL-1 ekspresyonu susturulmuş hücrelerde, çeşitli fenotipik çalışmalar yapılacaktır ve moleküler mekanizmalar incelenecektir. Bu mekanizmalar, hücre proliferasyon yanıtı, BrdU işaretleme, hücre döngüsü, Soft Agar ve koloni oluşturma kapasitesi çalışmalarıyla gösterilecektir. Hücrelerin migrasyon ve invazyon kapasiteleri ise, yara iyileşmesi deneyi ve invazyon testi ile gösterilecektir. Bunlara ek olarak, farmakolojik inhibisyonun hücre proliferasyonu üzerine etkilerine bakılacaktır. Bunun için RUVBL-1 inhibitörü ile IC50 (hücrelerin yarısını öldüren ve/veya çoğalmayı bloke eden inhibitör konsantrasyonu) değeri belirlenecek, koloni oluşturma kapasitesi ve BrdU işaretleme çalışmaları yapılacaktır.



Atabey

Kanser Biyolojisi ve Sinyal İletimi

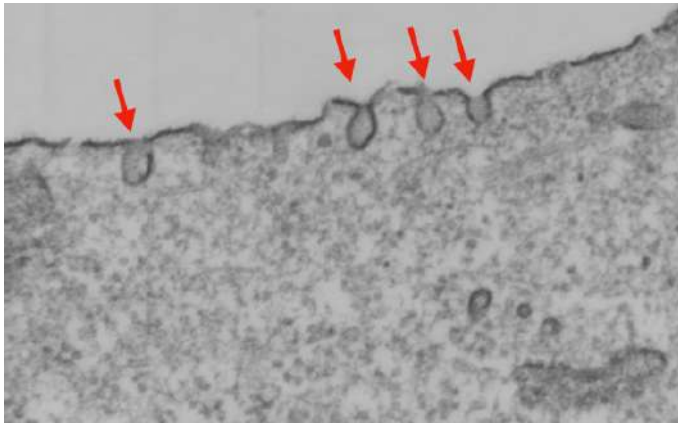
Laboratuvarı

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 karsinoma (HCC) tedavisinde kullanılan bir multikinaz inhibitörü olan sorafenib (SOR) tedavisinde gelişen tedavi direncinin mekanizmalarını tanımlaya yönelik olan bu projede sorafenibe direnç gösteren HCC hücrelerindeki saptanan c-Met aktivasyonunun Cav-1 ve kaveola aracılıklı olup olmadığı incelenmiştir. Bu amaçla SOR-direnç geliştirilmiş ve kalıcı olarak Cav-1'in aşırı-eksprese edildiği veya susturulduğu HCC hücre hatları ile bu hücrelerin aktarıldığı zebrabalığı embriyoları kullanılmıştır. 2021 yılında bu proje kapsamında SOR-dirençli ve Cav-1 eksprese eden HCC hücrelerin EMT fenotipi kazandığı, Cav-1 ve c-Met düzeylerinin arttığı, kaveola sayılarının arttığı, belirlenmiştir. Projenin zebra balığı çalışmaları Dr.Güneş Özhan ve ekibi, yüksek çözünürlüklü mikroskopik analizler ise Karolinska Enstitüsünden Dr. Sezgün ve ekibi ile işbirliği ile gerçekleştirilmektedir. Ayrıca SOR-direnç gelişiminde Cav 1(Y14) fosforilasyonundan çok Cav-1 protein miktarının önemli olduğu belirlenmiştir. Bursu başarıyla tamamlanmış,

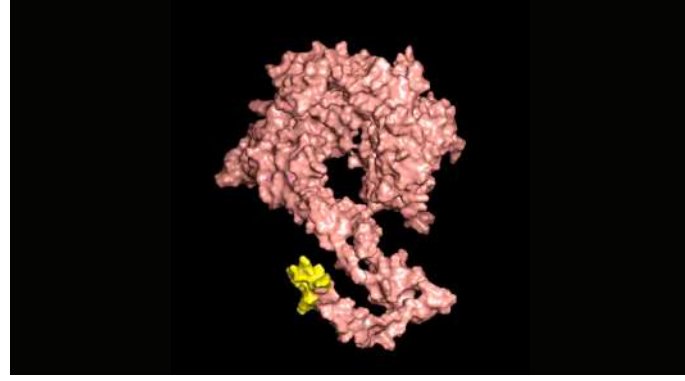


sonuç raporu verilmiş ve TÜBİTAK'tan kabul almıştır. Proje kapsamında bir yüksek lisans tezi tamamlanmıştır, bir doktora tez çalışması devam etmektedir. Projeden köken alan bir makalenin yazım süreci devam etmektedir. **Karaciğer Metastazı Gelişiminde HGF/c-Met Yolağının Rolünün Tümör Mikroçevresini İçeren Koşullarda İncelenmesi** (Yürütücü: Neşe Atabey, Araştırmacılar: Deniz Nart, Funda Yılmaz Barbet, Alper Uğuz, Murat Sezak, Gülçin Çakan Akdoğan, Peyda Korhan, Danışmanlar: Tayfun Yoldaş, TÜBİTAK 1001, Ref: #119S698, 2020-2022): Bu çalışma kapsamında hepatoselüler karsinomada (HCC) vasküler invazyon ve kolorektal kanserinde (CRC) karaciğer metastazı gelişiminde c-Met aktivasyonunda karaciğer mikroçevresinin rolü ve karaciğerdeki mikroçevre değişikliklerinin c-Met aktivasyonuna etkisi 3D-kokültür sistemlerinde, zebrabalığı modelinde ve hasta dokularında yüksek çıktılı protein analizleri (RPPA) ile incelenmektedir. Proje kapsamında karaciğer hücrelerinde yağ asitleri ile uyarı yaparak, lipid damlacıkları taşıyan 2D ve 3D karaciğer hepatositleri oluşturulmuş, aynı zamanda benzer koşullarda Dr. Gülçin Çakan Akdoğan ve ekibiyle birlikte zebrabalığı modelinde yağlı karaciğer oluşumunun indüklenmesi ve zebrabalığı modelinde karaciğer dokusunun kırmızı renkli floresan boya ile işaretlemesi başarıyla gerçekleştirilmiştir. Ege Üniversitesi Patoloji ve Genel Cerrahi Anabilim Dalları ile gerçekleştirilen karaciğer ve kolon kanseri hasta kan ve doku örneklerinde hedef moleküllerin analizine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu proje kapsamında bir Tıp Fakültesi uzmanlık öğrencisi, bir Tıp Fakültesi lisans öğrencisi ve bir doktora öğrencisi bursiyer olarak eğitim almaktadır. Proje ön verilerinden

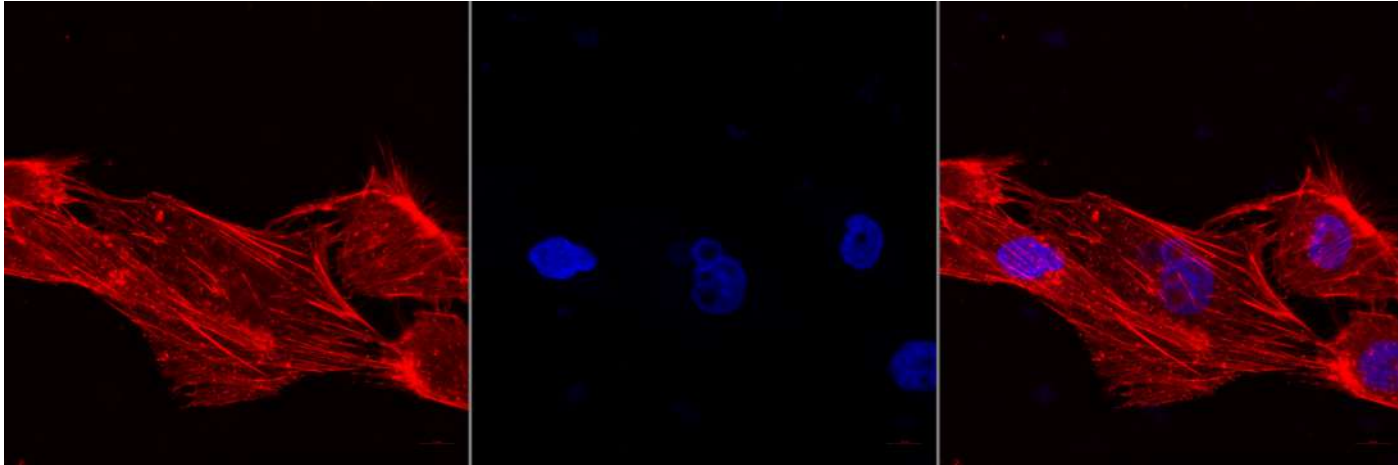
köken alan bir makalenin yazım çalışmaları devam etmektedir.

Spesifik İnsülin Reseptörü İzofromlarının c-Met ile Etkileşimi: Mekanizmaları ve Hepatoselüler Karsinoma Progresyonundaki Roller

(Yürütücü: Neşe Atabey, Fransa Ekibi: Christele Desbois-Mouthon, Araştırmacı: Ezgi Karaca, Yeliz Yılmaz, TÜBİTAK Uluslararası-Bilateral Cooperation Progrms Project, Ref#: 119N226 2020-2022): Atabey Kanser Biyolojisi ve Sinyal İletimi Laboratuvarı'nın bu kapsamda yer alan önceki çalışmalarında c-Met'in hiperglisemi ve hiperinsülinemiyle aktive olduğunu ve IR ile etkileştiğini gösteren veriler ile Fransa grubunun HCC'de IR izoformlarının önemini gösteren araştırma verilerinden kaynaklanan bu projede, c-Met-IR etkileşiminde hangi IR izoformunun önemli olduğunu belirlemek, etkileşimin insülin direnci varlığında değişip değişmediğini araştırmak, etkileşimin spesifik inhibitörler ile baskılanmasının HCC progresyonundaki rolünü aydınlatmak amaçlanmıştır. Nisan 2020'de başlayan proje kapsamında, bu dönemde yüksek glukoz ve insülin uyarımları sonucu IR-izorformlarını spesifik olarak eksprese



eden HCC hücrelerinde c-Met aktivasyonu incelenmiştir. Bu ikili işbirliği projesinin doktora sonrası araştırmacısı Yeliz Yılmaz, Kasım ve Aralık aylarında Fransa'daki proje ortağı Dr. Desbois-Mouthon'un labını ziyaret ederek projede önerilen ortak iş paketlerini tamamlamıştır. Bu kapsamda spesifik IR izoformlarını eksprese eden HCC hücrelerinin enjekte edildiği fare xenograft örneklerinde MET ve INSR-A izoformu gen ekspresyonları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ayrıca Dr. Ezgi Karaca ve ekibi ile işbirliği ile c-Met-IR etkileşiminin in siliko modelleme çalışmaları sürmektedir. Bu çalışmalarda başarılı bir etkileşim modeli oluşturabilmek amacıyla SAXS ölçüm verilerinin



elde edilmesi planlanmıştır. Proje kapsamında EMBL-Hamburg'da yer alan BIO-SAXS, Petra III'de yapılacak ölçümler için His işaretli IR ve c-Met kinaz domaininin yüksek saflıkta protein eldesi çalışmaları Ege Üniversitesi'nden Kaplan-Türköz Lab. işbirliği ile devam etmektedir. Proje kapsamında bir STAR bursiyeri, bir yüksek lisans öğrencisi ve bir doktora sonrası araştırmacı eğitim almaktadır. Proje ön verilerinden köken alan bir makalenin yazımı planlanmıştır.

Karaciğer Kanserinin Tedavisinde Yeni Bir Strateji: c-Met Reseptör Tirozin Kinaz Proteinindeki Nedilasyon Bozukluklarının Küçük Moleküller ile İnhibisyonu (Yürütücü:

Neşe Atabey, Amerika Ekibi: Aykut Üren, Araştırmacılar: Ezgi Karaca, Burcu Kaplan Türköz, Gülçin Çakan Akdoğan, Doktora Sonrası Araştırmacı Yeliz Yılmaz, TÜSEB, 24 ay): Bir post-translasyonel modifikasyon olan nedilasyon, NEDD8 proteininin hedef proteinlerdeki lizin amino asitlerine kovalent bağ ile eklenmesi sonucu gerçekleşir ve HCC'de genel nedilasyon mekanizmasının önemli bir rol oynadığı daha önce belirlenmiştir. Atabey Kanser Biyolojisi ve Sinyal İletimi Laboratuvarı'nda gerçekleştirilen ve henüz yayınlanmamış çalışmalarda ise c-Met'in nedilasyon hedeflerinden birisi olduğu ilk kez gösterilmiştir. Spesifik c-Met inhibitörü ve nedilasyon inhibitörünün birlikte kullanımının c-Met aktivasyonunu, HCC hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu önemli ölçüde baskıladığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar değerlendirilerek TÜSEB Yenilikçi İlaç Geliştirme Stratejik ARGE çağrısı kapsamında sunulan ve 2020 yılında kabul alan bu projede ise öncelikle HCC'de c-Met'in nedilasyon mekanizması ve c-Met nedilasyonunun HCC progresyon sürecindeki rolü aydınlatılacaktır. Daha sonra

yapılacak küçük molekül kütüphanesi taramaları ile HCC hücrelerinde nedile olan c-Met'i hedef alan bir inhibitörün belirlenmesiyle, öncelikli olarak tümör hücrelerinde artan nedile c-Met'i hedefleyen daha etkin, yan etkileri daha düşük hedeflenmiş bir tedavi stratejisinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Proje Temmuz 2021'de başlamıştır ve ilk aşamasında nedile c-Met'in üç boyutlu yapısı SAXS ölçümleri ile belirlenmesine yönelik SAXS ölçümleri için EMBL-Hamburg'da yer alan Petra III BIO-SAXS sistemini kullanmak amacıyla sunulan proje önerisi EMBL tarafından kabul edilmiştir. Daha önce kabul alan öneri kapsamında His-c-Met kinaz domain (KD) ölçümleri gerçekleştirilmiştir, bu yıl yapılacak ölçümlerde His-NEDD8 ve nedile His-c-Met formu analiz edilecektir. Bu ölçüm için yüksek miktarlarda, ileri düzeyde saf protein üretimi gerekmektedir, üretim ve saflaştırma çalışmaları Ege Üniversitesi'nden Kaplan-Türköz Lab. ortaklığı ile devam etmektedir. Elde edilecek veriler ışığında in siliko modelleme Karaca Hesaplamalı Yapısal Biyoloji Laboratuvarı ortaklığı ile gerçekleştirilecektir. Bu dönemde ayrıca c-Met'in kesin nedilasyon bölgelerinin belirlenmesi amacıyla kütle spektrometre ölçümleri ve küçük molekül inhibitörü taramaları ise Georgetown Üniversitesinden Aykut Üren ile işbirliği ile gerçekleştirilmektedir. Proje kapsamında bir doktora sonrası araştırmacı ve iki yüksek lisans öğrencisi bursiyer olarak eğitim almaktadır.

Hepatoselüler Karsinoma ile İlişkili Yeni Füzyon Transkriptlerinin Sistem Biyolojisi Yaklaşımı ile Keşfi ve Hepatokarsinogenez Sürecindeki Rollerinin İncelenmesi (Araştırmacılar: Yasemin Öztemur Islakoğlu, Peyda Korhan, Danışmanlar: Neşe Atabey, Gökhan Karakulah, , 2218-Yurt

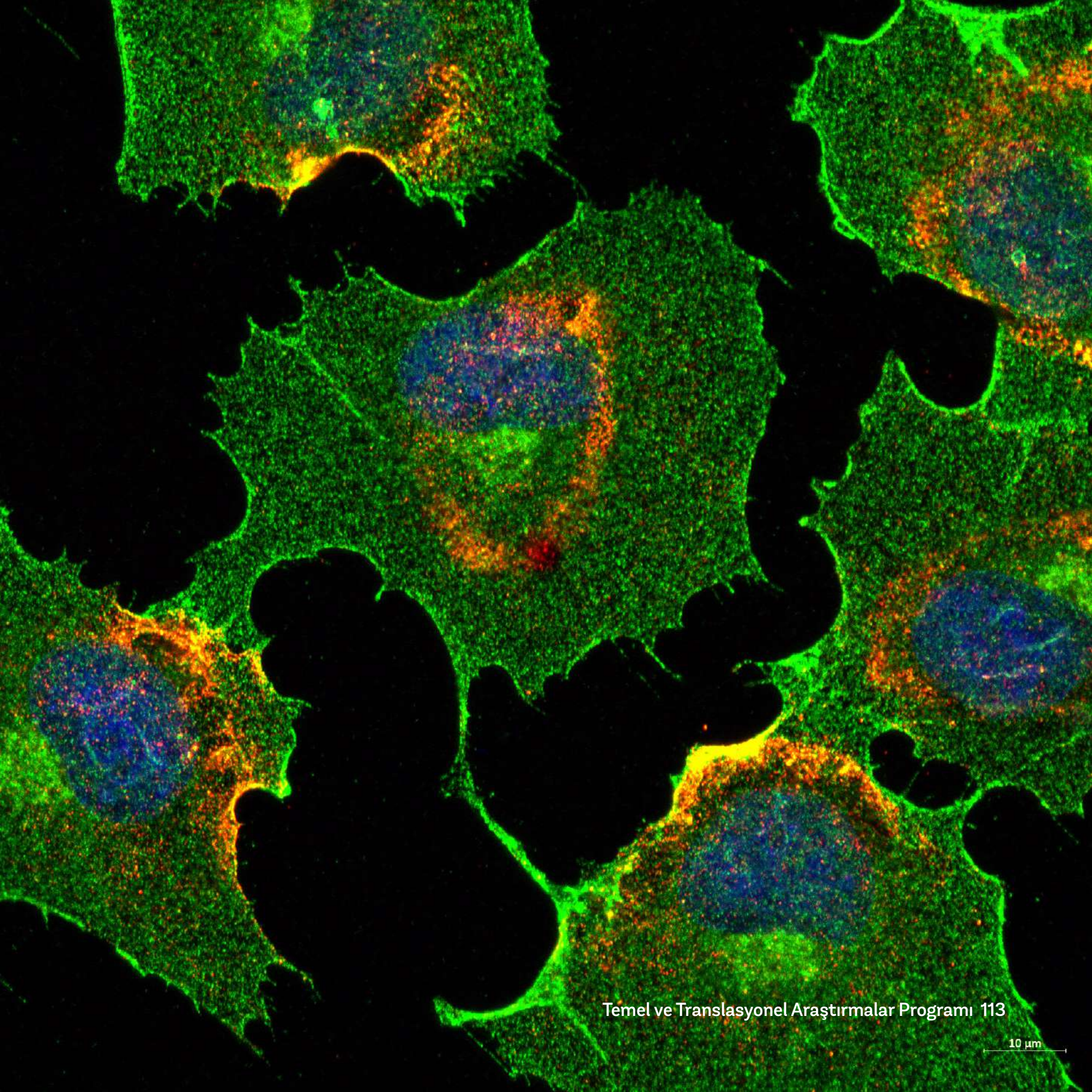
İçerik Doktora Sonrası Araştırma Bursu ve Proje Desteği, Proje no: 120C216, 2021-2023): Füzyon transkriptlerin özellikle hematolojik kanserlerin tanısında, tedavi sürecinin değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak ve tümör oluşma mekanizmasından bağımsız tedavi hedefleri olarak kullanılmaktadır, ancak HCC’de aktif biyobelirteç olarak kullanılan bir füzyon henüz bulunmamaktadır. Atabey Kanseri Biyolojisi ve Sinyal İletimi Laboratuvarı’nda doktora sonrası araştırmacı olarak görev yapmakta olan Dr. Yasemin Öztemur İslakoğlu’nun doktora sonrası araştırmalarını kapsayan bu 2218 projesi kapsamında klinik özelliklerine erişilebilen RNA-Seq HCC veri setleri bulunmuş ve her bir örneğe ait füzyon listeleri elde edilmiştir. Bu listeler tümör ve normal örneklerde var olma durumlarına göre global olarak değerlendirilmiştir. Aynı veri setlerinin transkriptom analizleri devam etmektedir. Projenin in silico kısmını kapsayan bir makalenin yazım sürecine başlanmıştır.

c-Met Aracılı Hibrid EMT Fenotipinin Oluşmasında Stellat Hücreleri Tarafından Salgılanan Faktörlerinin Rolü (Araştırmacılar: Gizem Batı Ayaz, Danışman: Neşe Atabey, 2218-Yurtiçi Doktora Sonrası Araştırma Bursu ve Proje Desteği, Proje no: 118C473: Son yıllarda yapılan çalışmalarla HCC hepatik stellat hücrelerin (HSC) senesense girmesi ile ilişkili SASP faktörlerinin HCC progresyonunda belirleyici olduğunu desteklemektedir. Atabey Kanseri Biyolojisi ve Sinyal İletimi Laboratuvarı’nda daha önce yapılan projelerde elde edilen ve HCC’de agresif fenotip ile reaktif oksijen türleri (ROS) artışı arasında ilişki tanımlanmıştır. Laboratuvarı doktora sonrası araştırmacı olarak görev yapmakta olan Dr. Gizem Batı Ayaz’ın doktora sonrası araştırmalarını kapsayan bu 2218

projesinde, aktive HSH’de ROS aracılıklı uyarılan SASP fenotipinin ve özellikle çok fonksiyonlu bir sitokin olan hepatosit büyüme faktörü (HGF) ile IL-6’nın aracılığı ile Hibrid E/M fenotipine etkisi incelenmektedir. Hepatik stellat hücrelerinin senesense girmesi için uygun koşullar farklı stres koşulları yaratan hidrojen peroksit, etoposid gibi ajanlar/ilaçlar kullanılarak optimize edilmiş, senesensin tespit edilebilmesi için uygun hücre boyama protokolleri LX2 hücreleri için optimize edilmiş olup, Hibrid E/M fenotipi ve hücre davranışı analizleri devam etmektedir.

Bunlara ek olarak 2021 yılında DEÜ Tıp Fakültesi yürütücülüğünde devam eden bir 1003 projesi kapsamında (Orta ve yüksek riskli yüzeyel mesane kanserinde Bacillus Calmette Guerin (BCG) immunoterapisine eklenen 5-alfa redüktaz inhibitörü dutasteridin nüksü ve progresyonu önlemedeki etkililiği ve güvenliliğinin araştırılması: Tek kollu, Faz 2 klinik araştırma (Danışman: Neşe Atabey, TÜBİTAK 1003, Ref #: 17S075), mesane kanserinde, 5-alfa redüktaz tip-2 inhibitörü finasterid verilen hastaların mesane doku örnekleri ile normal mesane doku örneklerinde farklı androjen reseptör izoformlarının protein ve mRNA ekspresyon analizleri yapılmış ve proje 2021 yılı Eylül ayında başarıyla tamamlanan bu proje kapsamında bir sözlü bildiri hazırlanmış olup, makale yazım çalışmaları devam etmektedir.

Özetle Atabey Kanseri Biyolojisi ve Sinyal İletimi Laboratuvarı’nda 2021 yılında aktif olarak yedi proje devam edilmiştir, bu projelerden ikisi 2021 yılında başarıyla tamamlanmıştır. 2021 yılında tamamlanan/sürmekte olan projelerden/proje iş birliklerinden kaynaklanan altı SCI/SCIE makale, bir uluslararası kitap bölümü yayınlanmıştır.



Erkek

Kanser (Epi)genetiği

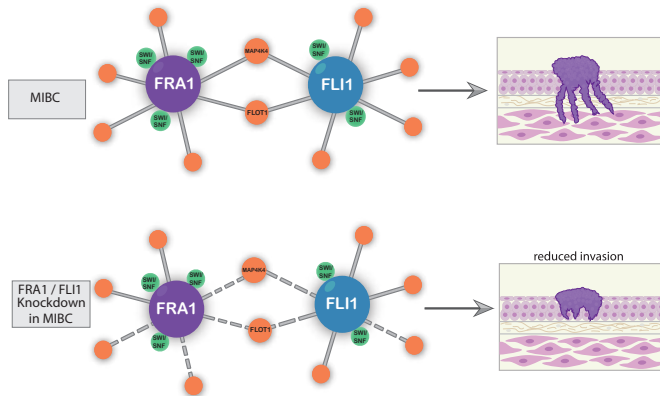
Laboratuvarı

Grup Lideri: Serap Erkek



İnvazif Olan ve İnvazif Olmayan Mesane Kanseri 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. Sonuçlar, üretilen verilerin iyi kalitede olduğunu ve verilerin ilk işlenmesinden sonra, kasa invazif ve kasa invazif olmayan hücre hatları arasında diferansiyel olarak düzenlenmiş aktif kromatin bölgelerinin bulunabildiğini göstermiştir. Çalışılan aynı hücre hatları için üretilen ve literatürde mevcut gen ekspresyon verileri de kromatin analizi proje verilerini doğrulamıştır. Ayrıca, veri tabanlarında mevcut olan aktif kromatin bölgesi-hedef gen eşleşme bilgileri kullanılarak, kasa invazif ve kasa invazif olmayan mesane kanseri hücre hatlarını karakterize eden sinyal yolları belirlenmiştir. Ek olarak, gerçekleştirilen çalışma ile tanımlanan aktif kromatin bölgelerinde zenginleştirilmiş transkripsiyon faktör motifleri belirlenmiştir. Bu transkripsiyon faktörlerinin üçü için, Dr. Sina Rafiee (Francis Crick Institute, Londra) ile işbirliği



içinde ChIP-SICAP deneyleri gerçekleştirilmiş ve bu sayede söz konusu transkripsiyon faktörleri ile etkileşimde olan kromatin faktörleri belirlenmiştir. Ayrıca bu transkripsiyon faktörlerinin kullanılan hücre hatlarında gen regülasyonu üzerindeki etkilerini görmek için, aynı transkripsiyon faktör seti için siRNA deneyleri yapılmış ve invazyon üzerine etkileri Prof. Dr. Devrim Pesen Okvur (IYTE, İzmir) ile işbirliği içinde araştırılmıştır. Bu proje tamamlanmıştır ve projeden bir yüksek lisans tezi gerçekleştirilmiştir. Projenin kısmi sonuçları iki tane uluslararası ve üç ulusal kongrede sözlü olarak sunulmuştur. Ayrıca proje sonuçları makaleye dönüştürülmüş olup, değerlendirilme aşamasındadır.

Mesane Kanserine Sebep Olan Epigenetik Mekanizmaların Belirlenmesi

(Yürütücü: Serap Erkek, EMBO Installation Grant, Ref: # 4148, 01/2019-12/2023): Mesane kanserine yön veren epigenetik mekanizmaları belirlemeyi amaçlayan bu proje EMBO yerleşim desteği kapsamında gerçekleştirilmektedir. Ayrıca projede 2020 yılında kazanılan L'OREAL-UNESCO Uluslararası Yükselen Yetenek Ödülü kapsamında sunulan araştırma desteği ve 2019 yılında kazanılan BAGEP desteği de kullanılmaktadır. Bu destekler ile yapılan alt araştırmalar aşağıda özetlenmiştir:

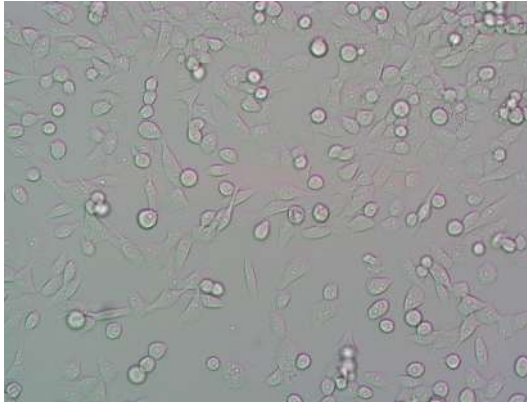
Primer mesane tümörlerinin epigenetik karakterizasyonu: İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nden klinik ortaklarla birlikte COVID-19 nedeniyle karşılaşılan bazı zorluklara rağmen 2020 yılında TURBT prosedürü ile ameliyat edilen hastalardan (kasa invazif olmayan mesane kanseri) ~ 20 primer mesane dokusu materyali toplanma işlemi tamamlanmıştır. Bu dokular, RNA, DNA ve kromatin izolasyon prosedürleri için farklı tüplere konulmuş ve muhafaza

edilmiştir. RNA ve DNA izolasyon prosedürleri optimize edilmiş ve RNA izolasyon süreçleri tamamlanmıştır. Hastalardan izole edilmiş RNA kullanılarak RNA dizileme (RNA-seq) prosedürleri büyük ölçüde tamamlanmıştır ve analiz edilen örnekler arasındaki gen ekspresyon farklılıklarını ortaya çıkarmak ve bunları klinik ve patolojik özellikleriyle ilişkilendirmek için biyoinformatik analizler yapılacaktır. Ek olarak, mesane kanserinde sıklıkla mutasyona uğrayan kromatin proteinlerinin etkileşimde olduğu proteinleri belirlemek amacıyla ChIP-SPACE prosedürlerinin primer tümör materyallerine uygulanması amaçlanmıştır.

KDM6A'nın normal ve kanser mesane hücre hatlarında genomik hedeflerini ve düzenleyici mekanizmalarını ortaya çıkarmak: KDM6A, mesane kanserinde en sık mutasyona uğramış kromatin proteinlerinden biri olmasına rağmen, KDM6A'nın normal ve tümör karakterindeki mesanede düzenleyici mekanizmaları tam olarak belirlenmemiştir. Bu projenin amacı, bu moleküler detayların farklı bakış açıları ve metotların kullanılmasıyla ortaya çıkarılmasıdır. Projede normal, ölümsüzleştirilmiş ve kanser mesane hücrelerinde KDM6A'nın genomik bağlanma

bölgeleri belirlenmiştir. Çalışma sonuçları, farklı hücre hattı kategorilerinde KDM6A'nın farklılık gösteren profilleri olduğunu göstermiştir. Ayrıca Dr. Ezgi Karaca (İBG) ile yapılan işbirliği çalışmaları sonucunda, mutasyona uğramış KDM6A'nın transkripsiyon faktörleri ile olan etkileşimlerine dair önemli ipuçları elde edilmiştir. Ek olarak, KDM6A yokluğunun mesane kanseri hücre hatlarında epigenomik profilleri nasıl etkilediğini araştırmak için CRISPR-Cas9 yöntemi kullanılarak KDM6A nakavt edilmiştir. KDM6A değişikliği olmamış ve nakavt hücrelerde H3K4me3 ChIP deneyleri yapılmış ve dizileme aşamasındadır. Ayrıca, paralel olarak bu hücreler KDM6A yokluğuna bağlı fenotipik değişiklikler için de incelenmektedir. Araştırmanın kısmi sonuçları bir yüksek lisans tezinde yer almıştır. Ayrıca, araştırma sonuçlarının makaleye dönüşmesi için hazırlıklara başlanmıştır.

Retinoik asit ve türevlerinin mesane kanserinin epigenetik ve fenotipik özelliklerine olan etkisinin araştırılması: Retinoik asit (RA) sinyal yolağı, ürotelyum gelişimi, farklılaşması ve rejenerasyonu için çok önemlidir. RA sinyal yolağı regülasyonunun mesane kanserinde oldukça sık kesintiye uğradığı bilinmektedir. Retinoidler



T24 Vehicle Control

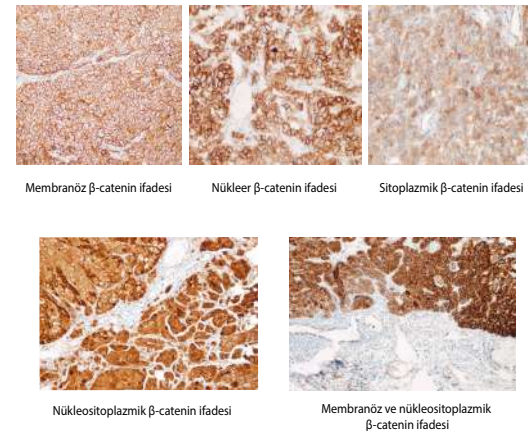


T24 5µM Fenretinide+GSK126 Combination

esas olarak fizyolojik etkilerini epigenomun modülasyonu yoluyla gösterdiklerinden, mesane kanseri üzerindeki retinoide bağımlı etkilerin kapsamlı bir şekilde anlaşılması gereklidir. Bu nedenle, bu projenin amacı RA sinyal yolağının mesane kanserindeki fenotipik etkilerini araştırmak ve hücrelerin epigenetik profilindeki değişiklikleri analiz etmektir. Şimdiye kadar kasa invaziv mesane kanseri hücreleri retinoik asit ve retinoik asit türevi fenretinid ile muamele edilmiş ve ortaya çıkan fenotipik değişiklikler analiz edilmiştir. Çalışma sonuçları, fenretinidin kanser hücrelerinin apoptozuna ve hücre döngüsünün deregülasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Ek olarak, RA ve EZH2 inhibitörlerinin mesane kanseri üzerindeki kombinatorial etkilerini incelemek için Prof. van Lohuizen (Netherlands Cancer Institute (NCI), Amsterdam) ile işbirliği oluşturulmuş ve EMBO kısa süreli burs başvurusu aracılığıyla ilgili deneyler NCI'da tamamlanmıştır. Bu işbirliği oldukça verimli geçmiştir ve faydalı sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle, RA türevlerinin ve EZH2 inhibitörlerinin hücrelere birlikte uygulanmasının mesane kanseri hücreleri üzerinde sinerjik etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Şu anda proje devam etmektedir ve sonuçların, gerçekleştirilmekte olan epigenomik analizlerle tamamlanması planlanmıştır. Bu proje kapsamında bir derleme makalesi yayınlamıştır (Ozgun et al. Int J Cancer. 2020. doi: 10.1002/ijc.33374) ve araştırmanın kısmi sonuçları uluslararası bir kongrede sunulmuştur. Araştırma ile bir doktora tezi yapılmaktadır.

Nöroendokrin ve Nöroendokrin-Benzeri Mesane Tümörlerinde β -Catenin'in Rolü
(Yürütücü: Serap Erkek, Tübitak 2247, Ref: # 120C129, 04/2021-04/2024): Erkek Kanseri (Epi) genetiği Laboratuvarı tarafından yakın zamanda

yayınlanan bir çalışma, WNT/ β -catenin sinyal yolunun mesane kanserinin nöronal alt tipi için önemli olabileceğini göstermiştir. (Eray et al Sci Rep. 2020). Bu projenin amacı, β -catenin'in nöroendokrin ve nöroendokrin benzeri mesane tümörlerindeki rolünü deneysel olarak doğrulamaktır. Bu ana amaç altındaki ilk hedef, β -catenin mutasyonu ve β -catenin ekspresyon profillerini primer mesane kanseri örneklerinde belirlemek ve nöroendokrin özelliklerini ortaya çıkarmaktır. İkinci amaç, normal mesane hücrelerinde nöroendokrin farklılaşmayı indükleyen modeller üretmektir. Bu amaçla, β -catenin ve diğer gen mutasyonlarının normal mesane epitel hücrelerinde uygulanmasının ardından, oluşturulacak olan modellerde hücre büyümesi ve nöroendokrin farklılaşma çeşitli moleküler biyoloji ve hücre biyolojisi yöntemlerinin kullanılmasıyla araştırılacaktır. Projenin başlangıcından beri, yaklaşık 180 FFPE tümör örneğinin β -catenin lokalizasyon durumu immünohistokimya kullanılarak değerlendirilmiştir. Nükleositooplazmik β -catenin pozitif ve negatif numuneler (kontrol için) şu anda β -catenin mutasyon profili ve nöroendokrin marker genlerin ifade durumunu belirlemek amacıyla analiz edilmektedir.



Sağ

Kanser İmmünolojisi

Laboratuvarı

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, 2018-2022):

İrlanda Ulusal Üniversitesi koordinatörlüğünde, beş ülkeden dokuz laboratuvarın oluşturduğu bu konsorsiyum bağışıklık hücrelerinin tümör hücreleri ile etkileşiminde ölüm ligand-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 Sağ Kanser İmmünolojisi Laboratuvarı'nda 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 üç boyutlu kültürde tümör gelişimine etkisine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Ortak-araştırmacı olarak İBG'de Wingender Mukozal İmmünoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilen bölümün amacı, iNKT hücrelerinin genel biyolojisinde ve tümör mikroçevresindeki davranışında TRAIL/DR4/DR5 sinyalleşmesinin

rolünün araştırılmasıdır. Projenin Wingender Mukozal İmmünoloji Laboratuvarı'nda 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 Kanser İmmünolojisi Laboratuvarı olarak TÜBİTAK 1001 projesine başvuru yapılmış ve ilgili proje 2018 yılında 18Z363 ile kabul edilmiştir. Sağ Kanser İmmünolojisi Laboratuvarı verilerinin kısmi sonuçları 2021 yılında bir uluslararası kongrede iki bildiri şeklinde sunulmuştur. Bu proje kapsamında bir yüksek lisans tezi tamamlanmıştır, bir doktora tezi ve bir yüksek lisans tez çalışması devam etmektedir.

TRAIL'in Primer İnsan Makrofajlarının M1, M2a ve M2c Polarizasyonuna Etkisi (Yürütücü: Duygu Sağ, TÜBİTAK 1001, Ref# 118Z363, 2018-2022):

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. Hücreler RNA dizileme yöntemiyle analiz edilmiş, elde edilen verilerin biyoinformatik analizi gerçekleştirilmiştir ve bu veriler mRNA ve protein düzeyinde doğrulanmıştır. Bu projede bir doktora tezi gerçekleştirilmektedir. Projeden

elde edilen veriler 2021 yılında bir uluslararası kongrede sunulmuştur.

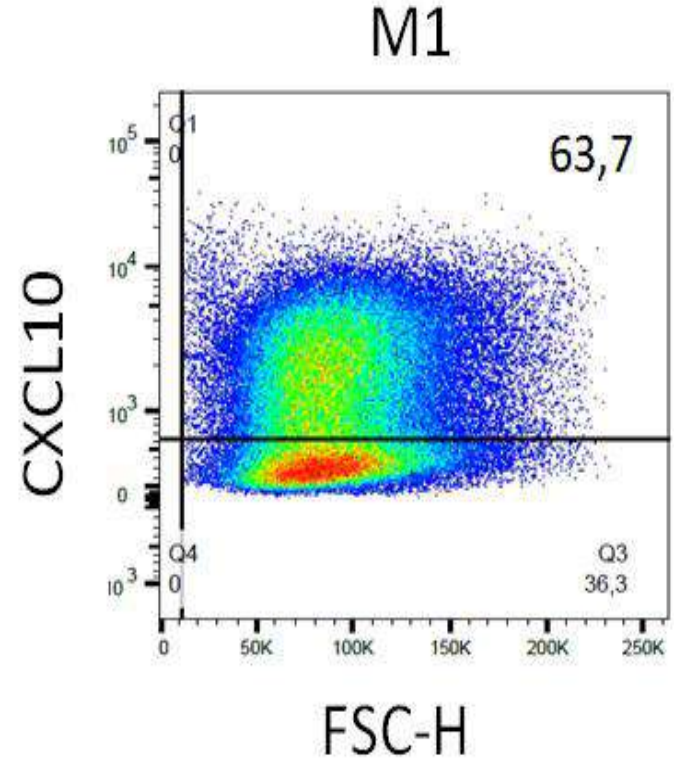
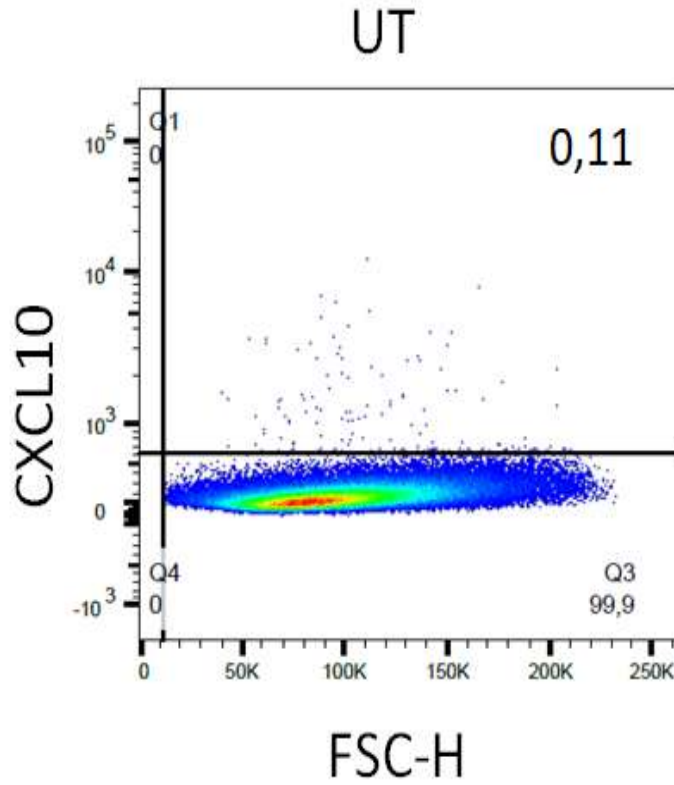
İnsan Makrofajlarındaki ATP-Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı G1'in İmmünoterapide Hedef Molekül Adayı Olarak Araştırılması (Yürütücü: Duygu Sağ, Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) GEBİP Ödülü, 2018-2021): Sağ Kanser İmmünolojisi Laboratuvarı'nın daha önceki çalışması Kolesterol Taşıyıcı Protein ABCG1 olmadığında farelerde tümör mikroçevresindeki makrofajların tümörle savaşan M1 fenotipine dönüştüğü ve mesane kanseri gelişimini baskıladığını göstermiştir (Sağ ve ark., 2015). 2018 Aralık ayında başlayan bu projenin amacı, ABCG1'in makrofajlara yönelik bir immünoterapide hedef molekül olarak araştırılmasıdır. Bulgular ABCG1'in, makrofajların önemli rol aldığı bilinen tip 2 diyabet ve benzeri hastalıkların tedavisi için makrofaj polarizasyonunu modüle etmede potansiyel yeni bir hedef olabileceğini önermektedir. Bu sonuçlardan oluşan iki bildiri 2021 yılında bir uluslararası kongrede sunulmuştur. Bir bildiri de en iyi poster ödülü için yarışmak üzere seçilmiştir. Bu çalışma bir doktora tezine konu teşkil etmektedir. Proje sonuçları ile ilgili olarak bir makale SCI kapsamında bir dergide revizyondadır ve bioRxiv'e yüklenmiştir. Bir makale de yazım aşamasındadır.

Saponin Moleküllerinin Eldesi için Bir Yöntem ve Aktif Moleküllerin İmmünomodulator Olarak Kullanımı (Yürütücü: Erdal Bedir (IYTE), Araştırmacılar: Duygu Sağ (iBG), Ali Çağır (IYTE), Nilgün Yakuboğulları (IYTE), 2018-2021): Astragalus bitkisinden elde edilen AST-VII molekülü ve yarı-sentez çalışmaları sonucunda elde edilen yeni triterpenoidal moleküller olan DC-AST VII ve DAC-AST VII'nin

insan tam kan denemesinde IL-1b ve IL-17A sitokinlerinin salımını indüklediği, dendritik hücre matürasyonunu ve CD8+ ve CD4+ T hücre aktivasyonunu sağladığı gösterilmiştir. DAC-AST VII kanser hücrelerine karşı sitotoksikite de göstermiştir. Bu kapsamda, güçlü hücresel yanıt gerektiren malarya, HIV, tüberküloz, kanser gibi hastalıklarda kullanılmak üzere üretilen aşılarda, bu moleküllerin adjuvan olarak efektif bir şekilde kullanılabileceği anlaşılmıştır. Bu buluş için yapılan patent başvurusu Türk Patent ve Marka Kurumu tarafından tescil edilmiştir. Bu proje kapsamında bir yüksek lisans tezi gerçekleştirilmiştir. Proje sonuçları ile ilgili olarak bir makale SCI kapsamında bir dergiye gönderilmiştir ve bioRxiv'e yüklenmiştir.

Tıbbi Bitki Tinospora Cordifolia ve Tıbbi Bitki Karışımı Kabasura Kudineer Choornam'ın Primer İnsan Makrofaj Polarizasyonu Üzerine Etkisi (Yürütücü: Duygu Sağ, Sri Sri Institute for Advanced Research (SSIAR) destekli araştırma projesi(2021-2023): Tıbbi bitki T.cordifolia ve tıbbi bitki karışımı Kabasura kudineer choornam'ın immün-modulator, antibiyotik ve anti-diyabetik özellikler gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca yapılan sayıca az fakat dikkat çekici klinik çalışmalarda Kabasura kudineer choornam'ın, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda standart tedavi yöntemlerine ek olarak kullanıldığında, hastalığın tedavisinde son derece etkili olduğu görülmektedir. Bu projenin amacı, bu tıbbi bitkilerin makrofaj polarizasyonuna etkisinin araştırılmasıdır. Bu kapsamda T.cordifolia ve Kabasura kudineer choornam'ın sağlıklı donörlerden alınan kan monositlerinden türemiş makrofajlara (primer insan makrofajları) etkisi incelenmiştir. İki tıbbi bitkinin de primer insan makrofajlarını patojenlerle savaşma gücü yüksek M1 fenotipine doğru

polarize ettiği gösterilmiştir. Bu etkinin kapsamlı araştırılmasına ve moleküler mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik araştırmalar devam etmektedir. Bu proje kapsamında bir doktora tezi gerçekleştirilmektedir. Bir makale ise yazım aşamasındadır.



M1'e polarize olmuş makrofajlarda M1 kemokini CXCL10 retimi

Dimitrov

Kromatin Biyolojisi ve Epigenetik

Laboratuvarı

Grup Lideri: Stefan Dimitrov



2021, bilim adamları dahil herkes için “zor” bir yıl olmuştur. Bununla birlikte, zorluklara rağmen iyi organizasyon ve laboratuvar üyelerinin etkileyici çabaları sayesinde, Dimitrov Kromatin Biyolojisi ve Epigenetik Laboratuvarı’nın bilimsel hedeflerine ulaşmada gerçek bir ilerleme kaydedilmiştir. Araştırmalar üç alana odaklanılmıştır: (i) EMT/MET’deki histon varyantlarının rolleri (ii) Sox ailesinden proteinlerin öncü transkripsiyon faktörlerinin (PTF) özelliklerinin analizi ve (iii) Rahman sendromunun etiyolojisinin moleküler düzeyde belirlenmesi.

Histon Varyantları ve EMT/MET: Bu çalışma, Dr. H. Alotaibi’nin (İBG) ekibi ile yakın bir işbirliği içinde yürütülmüştür. Histon varyantları H2A.Z-1, H2A.Z-2, H3.3A ve H3.3B’nin yanı sıra YL1 ve ubinuclein1’in (sırasıyla H2A.Z ve H3.3 için şaperonlar) rolü üzerine çalışmalara devam edilmiştir. NMUMG mezenkimal hücrelerinde (MET analizi için) veya MCF10A hücrelerinde (EMT’yi incelemek için) yukarıda belirtilen proteinlerden her birinin siRNA’lerle ilişkili olarak azalmasından yararlanılmıştır. Çalışma verileri, kilit epigenetik faktörler olan tüm bu proteinlerin EMT/MET’de anahtar rolünü oynadıklarını göstermiştir. Şaşırtıcı bir şekilde, hem H2A.Z hem de H3.3 varyantlarının ve ayrıca şaperonlarının da azalması, NMUMG hücrelerinin MET sürecine girme yeteneğine müdahale etmiştir. İlk veriler, bunun, bu proteinlerin tükenmesi nedeniyle hücrelerin düzgün mitoz bölünme geçirememesi durumunu yansıttığını düşündürmektedir. Histon şaperonlarının yokluğunun, histon varyantlarının yokluğuna benzer şekilde MET’yi etkilediği akılda tutularak, bu nokta, histon varyantlarının kromatin içinde uygun olmayan şekilde biriktirilmesinin, genomdaki genel organizasyonu etkilemek ve sonuç olarak MET’yi engellemek

için muhtemelen yeterli olduğuna işaret eder. Ancak, H2A.Z-1, H3.3A ve YL1’in (H2A.Z histon şaperonu) tükenmesinin etkisi, MET’dekinin aksine, kendiliğinden EMT’ye yol açar. Bu nedenle, bu proteinler MCF10A hücrelerinin epitel durumunu korumak için gereklidir. Bir bütün olarak ele alındığında, çalışma verileri, histon varyantlarının ve bunların şaperonlarının EMT/MET’deki anlamlarının “ying ve yang” karakterini göstermektedir. Geniş kapsamlı RNA-seq dahil “omik” yöntemleri kullanarak, EMT/MET’de histon varyantlarının/şaperonların rolünün bilinmeyen epigenetik mekanizmasını deşifre etme süreci yürütülmektedir.

Sox Ailesinden Proteinlerin Öncü Transkripsiyon Faktörlerinin Özellikleri:

“ıslak” deneyler ve siliko modelleme: Bu çalışma Ezgi Karaca (İBG), Seyit Kale (İBG), Dimitar Angelov (İBG) ve Fransız meslektaşlar Ali Hamiche (IBGMC, Strasbourg) ve Jan Bednar (IAB, Grenoble) ile işbirliği içinde yürütülmüştür. DNA’nın ökaryotik çekirdeklerde nükleozomlara sarılması, altta kalan DNA’nın DNA bağlayıcı proteinlere erişimini zorlaştırır ve tüm DNA aracılı işlemlere müdahale eder. Bu kuralın bir istisnası, öncü transkripsiyon faktörleridir (PTF’ler). Bilinen TF’lerin aksine, PTF’ler doğrudan nükleozomal olarak organize edilmiş DNA’ya bağlanır ve karmaşık transkripsiyonel mekanizmanın bağlanmasına yardımcı olur. Bu gerçek, PTF’lere, hücre programlamayı ve yeniden programlamayı başlatmanın yanı sıra diğer temel kromatin-şablonlu süreçlerde gen ekspresyonu için yeterlilik oluşturmada merkezi bir rol verir.

Bu çalışma ile Sox ailesinden proteinlerin transkripsiyon faktörleri PTF’lerin özelliklerinin

analiz edilmesine odaklanılmıştır. Bu faktörler, çeşitli nükleer olaylar için gereklidir ve mutasyonları, soksopatiler adı verilen bir hastalık grubuna yol açar. Son bulgular genişleterek, belirli Sox PTF'nin kapsamlı bağlama durumunun çözülmesi amaçlanmıştır. Çalışma bulguları, Sox tarafından diziye özgü nükleozomal DNA'nın tanınması için baza özgü hidrojen bağının (baz okuma) ve konuma özgü DNA değişikliklerinin (şekil okuma) gerekli olduğunu göstermektedir. Farklı nükleozom konumları arasında, süper sarmal konum 2'de (SHL2) baz ve şekil okuması karşılanabilir. Bu, belirgin histon-DNA etkileşimleri nedeniyle, SHL2'nin Sox bağlanmasına şeffaf bir şekilde etki ettiğini, SHL4'ün yalnızca şekil okumaya izin verdiğini ve SHL0'ın (dyad) okumaya izin vermediği gösterir. Ayrıca, konsensüs DNA dizisi çözücüyü bakan nükleozomal DNA zincirinde bulunuyorsa, SHL2'de Sox'un herhangi büyük bir üç boyutlu yapısal değişikliğe uğramadan tanıma dizisine bağlandığı gösterilmiştir. Bu veriler, Sox'un kromatin bağlanmasına mükemmel şekilde uyum sağlamak için nasıl evrildiğini açıklamaktadır. Çalışma verileri orijinal bir taslakta özetlenecek seviyededir.

Rahman Sendromu: Bağlayıcı histon H1E'nin COOH terminalindeki mutasyonlarla etiyolojik olarak ilişkili bir "kromatin" hastalığı. Bu çalışma, Kasım Diril (İBG) ve Ali Hamiche (IBGMC, Fransa) ile ikili işbirliği içinde yürütülmektedir.

Rahman sendromu (RS), sadece birkaç yıl önce keşfedilen çok şiddetli bir nörogelişimsel bozukluktur. Belirgin şekilde gözlenebilen fenotipte, ortalamanın 2 SD üzerinde boy ve/veya baş çevresi ile karakterize, hafif veya şiddetli zihin engeli, kavisli parmaklar, dolgun

yanaklar, yüksek ön alın çizgisi, frontal çıkıntı ve çukurlaşmış gözler gibi yüz özelliklerine ek olarak diğer fenotipik anormallikler sergileyen, insana özgü birçok aşırı büyüme ile karakterize bozukluklardan biridir. Ek olarak, anormal diş yapısına ve davranış sorunlarına sahiptirler, ayrıca hipotoni, erkek çocuklarda kriptorşidizm, konjenital kalp anomalileri, hipotiroidizm, bir dizi iskelet anomalisi ve beyin MRI anormallikleri gibi problemlerle ilişkili olan sabit bir tıbbi kimlikleri vardır. Mevcut veriler, Rahman sendromunun, bağlayıcı histon H1E'nin COOH terminalinin kesilmesiyle nedensel olarak ilişkili olduğunu ortaya koydu. Bununla birlikte, mevcut raporlar, hastalığın kökeninin mekanizmasını ve gelişimini çok yüzeysel olarak ele aldı.

Bunu akılda tutarak, ana proje hedefleri şunlardır:

(i) Rahman Sendromunun etiyolojisini moleküler düzeyde ortaya çıkarmak ve (ii) bağlayıcı histon H1'in kromatin filamentinin in vivo olarak tutunmasını ve katlanmasındaki rolünü netleştirmek. 2021 yılı boyunca, doğal fenotipli H1E'nin RS H1E mutantı veya diğer H1E kesilmiş mutantlar ile tamamlandığı CRISPR/CAS9 teknolojisini kullanarak, RS için bir koşullu susturma uygulanan (cKO) fare embriyonik kök (ES) hücre modeli hatları grubu oluşturulmuştur. Diğerlerinin yanı sıra, bu hücre hatlarının derinlemesine karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir ve tetiklenmenin üzerine bunların spesifik olarak Rahman Sendromu H1E mutantını ifade ettikleri gösterilmiştir. Gerçekten de, hem RT-qPCR hem de Western Blot yöntemleri, H1E mutantının tetiklenme üzerine ifade edildiğini ortaya koymaktadır. Önemli olarak, her iki allelin RS H1E mutant geni ile tamamlandığı hücreler (mutant H1E

genine göre homozigot), alelden sadece birinin bulunduğu hücrelere (H1E mutant genine heterozigot) kıyasla iki kat daha fazla H1E mutant proteini ifade eder. H1E mutant dizisi ile tamamlanmıştır. H1 büyük olasılıkla genom bazında transkripsiyonel kontrole dahil olduğundan, çok sayıda genin transkripsiyon modelinin etkilenmesi beklenmektedir. Bunu test etmek için, şu anda detaylı RNA dizilimi için kullanılacak farklı hücre dizilerinden RNA izole edilmektedir. Ayrıca H1E RS mutasyonunun hücre farklılaşması üzerindeki etkisini netleştirmek için deneyler yapılmaktadır. Model sistem olarak nöronlarda mES farklılaşması kullanılmaktadır.

Yukarıda açıklanan sonuçların bazıları orijinal belgelerde özetlenmiştir (J Mol Biol. 2021 Mar 19;433(6):166789. doi: 10.1016/j.jmb.2020.166789 ve Bioinformatics. 2021 Ekim 8;37(23):4562). -3.doi: 10.1093/bioinformatics/btab698) ve iki inceleme makalesi (Curr Opin Struct Biol. 2021 Dec;71:87-93. doi: 10.1016/j.sbi.2021.06.001 ve Curr Opin Struct Biol. 2021 Dec; 71:87-93. doi: 10.1016/j.sbi.2021.06.001).

Sox'un PTF özellikleri hakkındaki verileri açıklayan başka bir taslak makale hazırlık aşamasındadır.

Angelov

Kromatin ve Onarım

Laboratuvarı

Grup Lideri: Dimitar Angelov



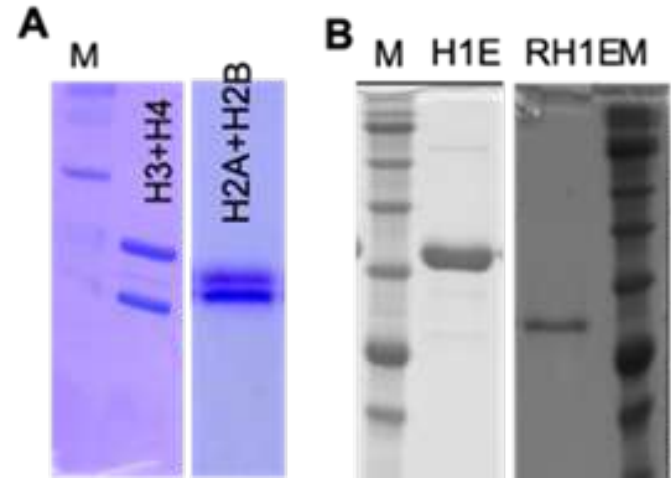
Angelov Kromatin ve Onarım Laboratuvarı'nda yürütülen çalışmalar, öncü transkripsiyon faktörleri tarafından kromatin invazyonun moleküler mekanizmasının incelenmesine, bağlayıcı histon H1E2deki Rahman sendromu hastalık mutasyonlarının DNA onarımı üzerindeki etkisinin ve elektron oksidasyon mekanizması tarafından üretilen DNA baz hasarının araştırılmasına dayanmaktadır. 2247-A TÜBİTAK proje desteği kapsamında üç doktora öğrencisi istihdam edilmiştir.

Öncü Transkripsiyon Faktörü Sox'un Nükleozom İnvazyon Mekanizması: Bir önceki yıl Dimitrov, Kale ve Karaca laboratuvarları ile yürütülen ortak bir çalışma doğrultusunda hematopoietik transkripsiyon faktörlerinden (TF) Sox6'nın, kromatin bağlamında DNA konsensüs TTGT minör oluk motifini tanıdığını ve kararlı bir spesifik bir kompleks oluşturduğu gösterilmiştir. Çalışma kapsamında Nucleic Acids Research dergisine sunulan çalışmayı inceleyen bir kişi, görünen denge ayrışma sabiti Kd'nin nicel bir tahminini sağlayan ek deneyler istemiştir. Bunun üzerine uygun lazer UV ayak izi deneyleri gerçekleştirilmiş ve elde edilen nicel veriler, önceki nitel sonuçlara dayalı ana sonuçları tamamen doğrulamıştır. Yeni verileri içeren bir makale prestijli eLife dergisine sunulmuş olup incelenmektedir.

2247-A TÜBİTAK Projesi "Rahman Sendromunda DNA Hasarının Onarımı": Proje ile ilgili bilimsel ve teknik gelişmeler Nisan 2021'den itibaren aktiftir. Rahman sendromu adlı yeni keşfedilen bir sendromun gelişimi, son zamanlarda HIST1H1E genindeki bir mutasyona bağlanmıştır. HIST1H1E geni, kromatin yeniden şekillenmesi ve epigenetik düzenlemede yer

alan bağlayıcı histon ailesinin bir üyesi olan H1E histon proteinini kodlar. Rahman sendromu, bağlayıcı histon H1E'nin C-terminalinde meydana gelen çerçeve kayması mutasyonundan kaynaklanmaktadır. Etkilenen bireyler belirgin yüksek ön saç çizgisine, derin gözlere, erken yaşlanma gibi özelliklere sahiptirler. H1E mutasyonunun ilk değerlendirmesi, bir dizi in vitro ve in vivo deneylerde çalışmaya konu olan DNA onarım mekanizmalarını etkileyebileceği yönündedir.

DNA ve Proteinlerin Hazırlanması: WP1 üzerindeki çalışmalara, kromatin substratlarının montajı için gerekli bileşenlerin hazırlanmasıyla başlanmıştır. Bunlar, bir bakteri sisteminde normalden fazla ifade edilmesini ve insan çekirdek histonlarının homojenliğine kadar saflaştırmayı içerir: H2A, H2B, H3, H4, (Şekil 1A) WT H1E ve Rahman mutasyona uğramış RH1E bağlayıcı histonlar (Şekil 1B). Eşmolar

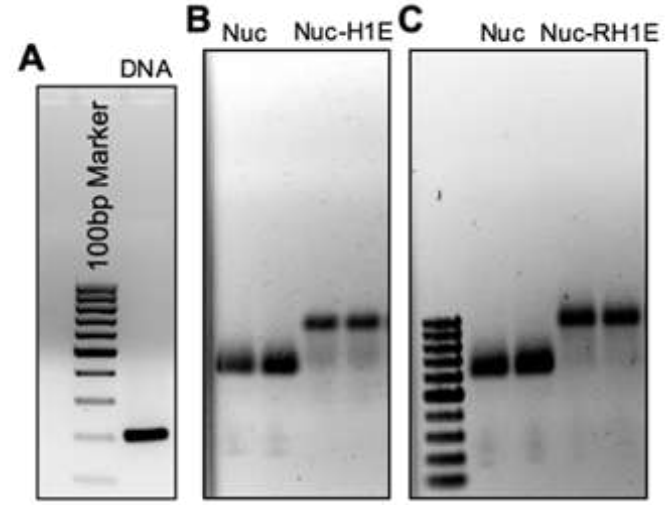


Şekil 1A) Saflaştırılmış ve katlanmış insan çekirdek histon tetramerleri H3-H4 ve dimerler H2A-H2B'nin SDS PAGE görüntüsü. B) Saflaştırılmış H1E WT ve RH1E bağlayıcı histonlar.

karışım olan H2A-H2B ve H3-H4, 2M NaCl (HFB) içeren diyaliz etken histon katlama tamponu ile katlanarak, dimerler ve oktamerlerin elde edilmesiyle boyut dışlama kromatografisiyle saflaştırılmıştır. DNA, EcoRV restriksiyon enzimi ile widom-601 konumlandırmasını içeren 12-mer'lik tekrar dizisini kesmesi sonucunda pGEMT easy vektörüne klonlanarak, 5%PAGE (cell prep) ile saflaştırılmıştır. Örneğin saflığı 1% agaroz jel ile analiz edilmiştir (Şekil 2A).

Nükleozom ve kromatozom yeniden yapılandırması, insan histonlarının, tetramerlerinin, dimerlerinin diyaliz edildiği ve belirli oranlarda karıştırıldığı bir takım deneysel prosedürlerde gerçekleştirilmiştir. Daha sonra, insan H1E-WT, nükleozom ve çekirdek histon oktamer karıştırılarak tuz çözeltisine karşı diyaliz edilmiştir. In vitro olarak oluşturulmuş nükleozomların ve kromatozomların yüksek kalitesi ve homojenliği Şekil 2 B, C'de gösterilmektedir. Ayrıca hidroksil radikal ayak izi ile de analiz edilmiştir (gösterilmemiştir).

Hücre kültürü: Rahman mutanlığı, HA etiketli Rahman mutanlığı, kuyruksuz H1E ve WT-HA etiketli Rahman model hücre hatları, S. Dimitrov'un ekibi tarafından sağlanmıştır. H2B'nin floresan PAGFP etiketli füzyonunu içeren foto aktive edilebilir floresan H2B-PAGFP yapılarının plazmitleri, Addgene (ABD) firmasından temin edilmiştir. WP2 ile ilgili, Sellou vd., 2016'daki çalışmasına benzer lazerle indüklenen DNA mikro hasarından sonra, kromatin dinamik deneyleri için fotoaktif edilebilir floresan çekirdek histonları H2B'yi ifade eden stabil hücre hattı üretmek için bu plazmitleri WT veya Rahman mutasyonlu hücre hatlarını birleştirmeye yönelik çalışmalara başlanmıştır.



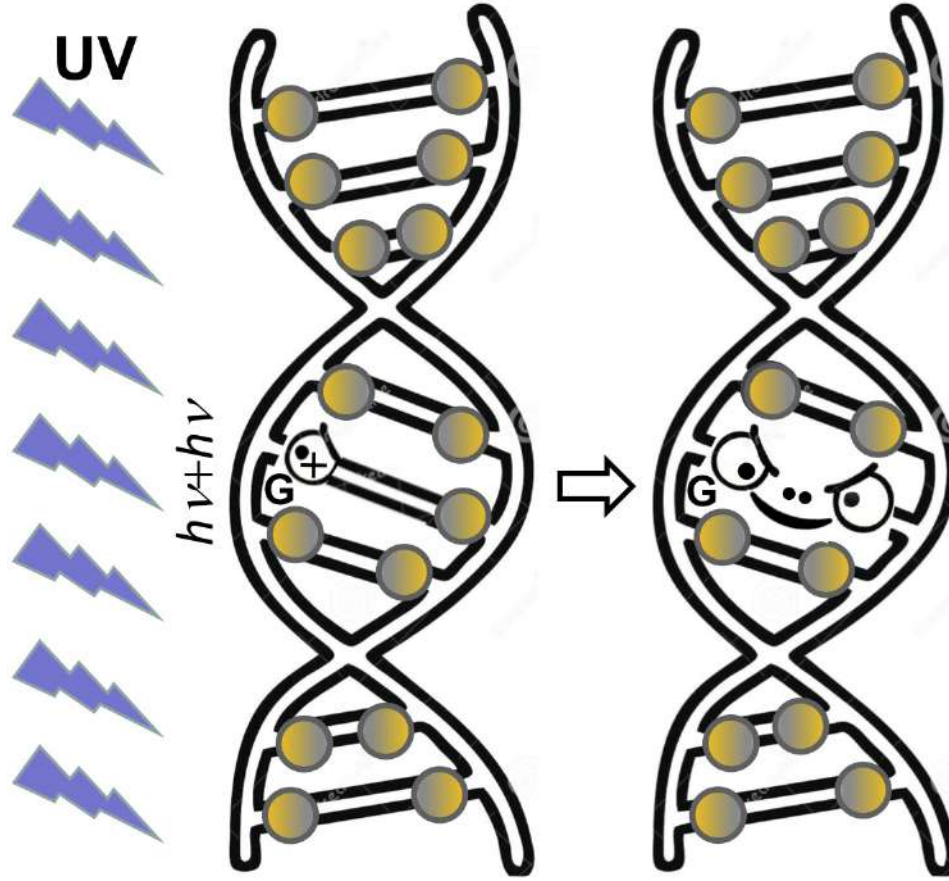
Şekil 2. 197 bp 601 nükleozom konumlandırma dizisi (A), bağlayıcı histon H1E-WT (B) ve RH1E mutanlığı (C) ile nükleozom ve kromatozom yeniden yapılandırmalarını gösteren agaroz jel görüntüleri.

Oksidatif olarak üretilen DNA hasarları:

Oksitlenmiş pürin ve pirimidin bazları, zincirler arası baz çapraz bağları ve DNA-protein çapraz bağları oksidatif olarak üretilen DNA hasarının çeşitli sınıfları, 266 nm lazer ışınımına veya tek elektronlu oksidanlara maruz kalması üzerine hem izole edilmiş DNA'da hem de hücresel DNA'da üretildiği daha önce gösterilmiştir. Bu çalışma, sulu çözeltilerde çift sarmallı deoksiligonükleotitlerin yüksek yoğunluklu UVC lazer darbeleri ışınlaması ile guanin bazlarının bifotonik iyonizasyonunun, zincirler arası çapraz bağların (ICLs) oluşumunu indüklediğine dair kanıt gösterilmiştir. Oluşan foto ürünlerin dizilimi jel analizleri ve UVC lazer yoğunluğunun bunların oluşumu üzerindeki etkileri çeşitli deneylerle desteklenmektedir. UVC lazer bifotonik iyonizasyonu, iyonizasyon

radyasyonunun doğrudan etkisi ve tip I ışığa duyarlılaştırıcılar çeşitli tek elektronlu oksitleyiciler tarafından üretilen guanin radikal katyonu reaksiyonlarının çeşitliliğine yeni bir örnek teşkil eder. Bununla birlikte, zorlu bir analitik konu olan zincirler arası baz eklentilerinin tam yapısı daha fazla açıklama beklemektedir. Yüksek yoğunluklu UVC lazer darbeleri ile DNA örneklerinde ICL'lerin bifotonik indüksiyonu

ile ilgili biyokimyasal/yapısal uygulamalarına örnekler verilmektedir. Sonuçlar şu yayınlarda yayınlanmıştır: D. Angelov*, I. N. Lone, H. Menoni and Jean Cadet* (2021) Interstrand Crosslinking Involving Guanine: A New Major UVC Laser-Induced Biphotonic Oxidatively Generated DNA Damage. Photochem. Photobiol. DOI: 10.1111/php.13587.



" Çift sarmallı DNA'nın, tek bir yüksek yoğunluklu 266 nm nanosaniye seviyesinde lazer darbesine maruz bırakılması, bifotonik iyonizasyon mekanizmaları ve guanin nükleotidlerinin boşluğa konumlanması ile zincirler arası çapraz bağlar meydana gelir. Bu yeni guanin bazına özgü lezyon, sıcaklığa veya proteinin neden olduğu konformasyonel değişikliklere oldukça duyarlıdır ve yerel DNA baz çifti açılmasının bir sensörü olarak kullanılabilir. "

Küçük

Lenfoid Kanser Genomiği

Laboratuvarı

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, Güray Saydam, Ali Zahit Bolaman, Ozan Salim, İtir Şirinoğlu Demiriz, Ömür Gökmen Sevindik, Kadriye Bahriye Payzın, Anıl Tombak, Mine Çabuk Miskinoğlu, Onur

Kırgızlar, Pelin Aytan, Volkan Karakuş, Utku İltar, Ekin Kırçalı, Ahmet Şeyhanlı, Xioazhou Hu, 2018-2022): Selim plazma hücre neoplazmlarından overt multipl miyeloma dönüşüm risk ve süresini tahmin edebilecek minimal invazif biyobelirteç belirlenmesini amaçlayan bu ödül projesiyle ilgili 2021 yılında gerçekleştirilen işlemler şu şekildedir: a) DEÜ yanı sıra pek çok dış merkezden

örnek gönderimi için önceden oluşturulan tedarik ve etkin iletişim sistemi aracılığıyla, MGUS ve SMM hasta örnekleri teminine devam edilmiştir. Sürmekte olan COVID-19 salgını nedeniyle hasta örnekleri gönderiminde yavaşlıklar ve aksaklıklar olduğundan Amerika Hematoloji Derneği'nin izniyle proje süresi bir yıl uzatılmıştır; b) MGUS ve SMM hastalarından temin edilen çevresel kan örneklerinin plazma kısmından cfDNA, granülositlerinden ise gDNA izolasyonlarına devam edilmiştir; c) Kemik iliği örneklerinden ise FACS ile tümör hücreleri ayrıştırılıp, bu tümör örneklerinden eş zamanlı olarak DNA ve RNA izolasyonları işlemlerine devam edilmiştir; d) Önceden MGUS veya SMM aşamasında örnekleri tam set alınmış olan hastalar takip edilmekte olup overt multipl miyeloma dönüşüm gösteren bir hastadan aynı örnek seti temin edilmiştir; e) Hedefli derin dizileme deneyleri için kemik iliğinden izole edilen tümör hücre DNA miktarları yeterli olmadığından FACS ile ayrıştırılmış olan tümör DNA'ları REPLI-g ile amplifiye edilmiştir. Amplifikasyonların kalite kontrolleri TAE agaroz jelde görüntülenerek değerlendirilmiştir; f) MGUS, SMM, veya MM olgularına ait kemik iliklerinden ayrıştırılan tümör hücre tüm genom DNA'larının amplifikasyon işlemlerine başlanmıştır. Amplifikasyonların kalite kontrolleri TAE agaroz jelde görüntülerek gerçekleştirilmiştir; g) Plazma hücre neoplazmlarında sıklıkla mutasyona uğramış genlerin ekzon ve ekzon-intron birleşim bölgelerini kapsayan özel tasarım bir ultra derin hedefli yeni nesil dizileme (NGS) kiti kullanılarak 17 MGUS olgusuna ait DNA örneklerinin tam set (plazma cfDNA, kemik iliği tümör DNA, ve granülosit gDNA) halinde hedefli dizileme işlemleri başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

Amerika Hematoloji Derneği Ödül Takviye Programı (Yürütücü: Can Küçük, Araştırmacılar: Hayri Özsan, Wing C. Chan, Meral Beksaç, Yahya Büyükaşık, Ahmet Muzaffer Demir, Muhlis Cem Ar, Güray Saydam, Ali Zahit Bolaman, Ozan Salim, İtir Şirinoğlu Demiriz, Ömür Gökmen Sevindik, Kadriye Bahriye Payzın, Anıl Tombak, Mine Çabuk Miskinoğlu, Onur Kırızlar, Pelin Aytan, Volkan Karakuş, Utku İltar, Ekin Kırçalı, Ahmet Şeyhanlı, Xioazhou Hu, 2021-2022): COVID-19 salgını nedeniyle ASH tarafından desteklenen projeleri yürütmekte olan bilim insanlarının projelerinde önemli aksaklıklar yaşandığından Amerika Hematoloji Derneği tarafından 2021 yılında Ödül Takviye Programı çağrısı açılmıştır. Bu çağrıya ASH Küresel Araştırma Ödülü kazanmış araştırmacılar yanı sıra ASH Research Training Award for Fellows (RTAF), Minority Hematology Fellow Award (MHFA), ASH-Amos Medical Faculty Development Program (ASH-AMFDP), ASH Scholar Award ödüllerini kazanmış olan ASH ödül sahipleri dahil edilmiştir. ASH'in çevrimiçi sisteminden gerçekleştirilen ödül başvurusu sonucunda 2021 yılında ASH Ödül Takviye Programı'ndan destek kazanarak Küresel Araştırma Ödülü'ndeki 140.000 USD'ye ek olarak 40.000 USD'lik proje bütçesi daha temin edilmiştir. Bu takviye ödül parası devam etmekte olan ve üstte açıklanan plazma hücre neoplazm projesi için kullanılmaktadır. Bu özgün ödül programı hakkında daha detaylı bilgiye şu internet adresinden ulaşılabilir: <https://www.hematology.org/awards/career-enhancement-and-training/ash-awards-supplement-program>.

Dolaşımsal Hücre Dışı ve Ekzozomal miRNA İfade Seviyelerinin Pediatrik Burkitt Lenfomalarında İnvazif Olmayan Tanı Biyobelirteci Olma Potansiyelinin İncelenmesi

(Yürütücü: Can Küçük, Araştırmacılar: Nur Olgun, Zekiye Altun, Safiye Aktaş, Taner Kemal Erdağ, Erdener Özer, Faruk Güçlü, Nalan Akyürek, Tezer Kutluk, Nazan Özsan, Elvan Çağlar Çıtak, Dilek İnce, Dilek Çımrın, Eda Ataseven, Bengü Demirağ, Hongling Yuan, Xiaozhou Hu, Danışman: Safiye Aktaş, Tübitak 1001 proje no:118S505, 2018-2022): Pediatrik Burkitt lenfoma (BL) hastalarındaki dolaşımsal serbest miRNA ifadelerinin non-invazif tanı biyobelirteci olma potansiyellerinin incelendiği bu projede 2021 yılında özet olarak şu işlemler gerçekleştirilmiştir: 1) COVID-19 salgını nedeniyle pediatrik BL yanı sıra kontrol grubunu oluşturan obstrüktif uyku apnesi (OSA) olgularına proje önerisinde öngörülen süreden daha yavaş ulaşılması nedeniyle ve proje yürütücüsünün talebi üzerine TÜBİTAK'tan 6 ay ek süre temin edilmiştir. 2) Proje önerisinde belirtilen pBL ve OSA kontrol grubu olgu sayısına erişilmiştir; 3) Pediatrik BL ve kontrol grubu olgularına ait miRNA örneklerinin (dolaşımsal serbest, ekzozomal, tümör doku, ve OSA tonsil sentroblast) izolasyon işlemleri tamamlanmıştır; 4) Proje kapsamında elde edilen miRNA örneklerinin konsantrasyonları Qubit Florometre ile belirlenmiştir; 5) miRNA örnekleri küçük RNA dizileme deneyleri için bir genom analiz şirketine kargolandıktan sonra kalite kontrol işlemleri gerçekleştirilmiştir; 6) Projede öngörülen sayı ve çeşitlilikte miRNA örneğinin küçük RNA kütüphane hazırlanması ve yeni nesil dizileme işlemleri başarılı biçimde gerçekleştirilmiştir; 7) Pediatrik BL olgularında önemli oranda artan veya azalan miRNA'ların belirlenmesi amacıyla ham NGS verileri yürütücünün laboratuvarına güvenli biçimde aktarılmıştır. Ayrıca 2021 yılı içinde hazırlayıp ilettiğimiz 3. Proje Gelişme

Raporu ve Ek Süre Gelişme Raporu TÜBİTAK tarafından kabul edilmiştir.

Sıklıkla Delesyona Uğrayan 8p23.1 Lokusunda Yer Alan SOX7 Transkripsiyon Faktörünün Multipl Miyelom Gelişimi ve Tedavi Direncindeki Rolünün Moleküler, Epigenomik, ve Transkriptomik Yöntemlerle Karakterizasyonu

(Yürütücü: Can Küçük, Araştırmacılar: Athanasia Pavlopoulou, Güner Hayri Özsan, İtir Şirinoğlu Demiriz, Kadriye Bahriye Payzın, Xiaozhou Hu, Tübitak 1001 proje no: 120S945, 2021-2024): 2021 yılı başlangıcında bu projenin etik kurul onayı alındıktan sonra diğer belge ve işlemler gerçekleştirilerek proje resmi olarak başlatılmıştır. İlk dönemlerde projeye ilgili sarf malzeme, makine, ve teçhizat alım işlemleri gerçekleştirilmiştir. Projede öngörüldüğü gibi İzmir ve İstanbul'daki üç farklı hastaneden multipl miyelom kemik iliği örnekleri temin edilmeye başlanmıştır. Multipl miyelom (MM) kemik iliği örnekleri farklı zamanlarda yürütücünün laboratuvarına iletilmekte olup İBG Akış Sitometre Hizmet Birimi'nde bu örneklerden tümör hücre tasnifi gerçekleştirildikten sonra hücre içi SOX7 protein ifade seviyeleri belirlenme işlemlerine başlanmıştır. Ankara Üniversitesi'ndeki bir araştırmacıdan bu projedeki deneylerde kullanılmak üzere iki adet MM hücre hattı temin edilmiştir. Yürütücünün laboratuvarındaki MM hücre hatları kültüre edilip, çoğaltılıp, deneylerde kullanılmak üzere dondurulmuştur. Bu hücre hatlarından genomik DNA (gDNA) ve total RNA örnekleri izole edilmiştir. qPCR deneyiyle MM hücre hatlarındaki SOX7 kopya sayıları değerlendirilmiştir. Total RNA örneklerinden ters transkripsiyon ile cDNA örnekleri elde edildikten sonra qRT-PCR aracılığıyla MM hücre hatlarındaki SOX7 transkript seviyeleri belirlenmiştir. Projenin

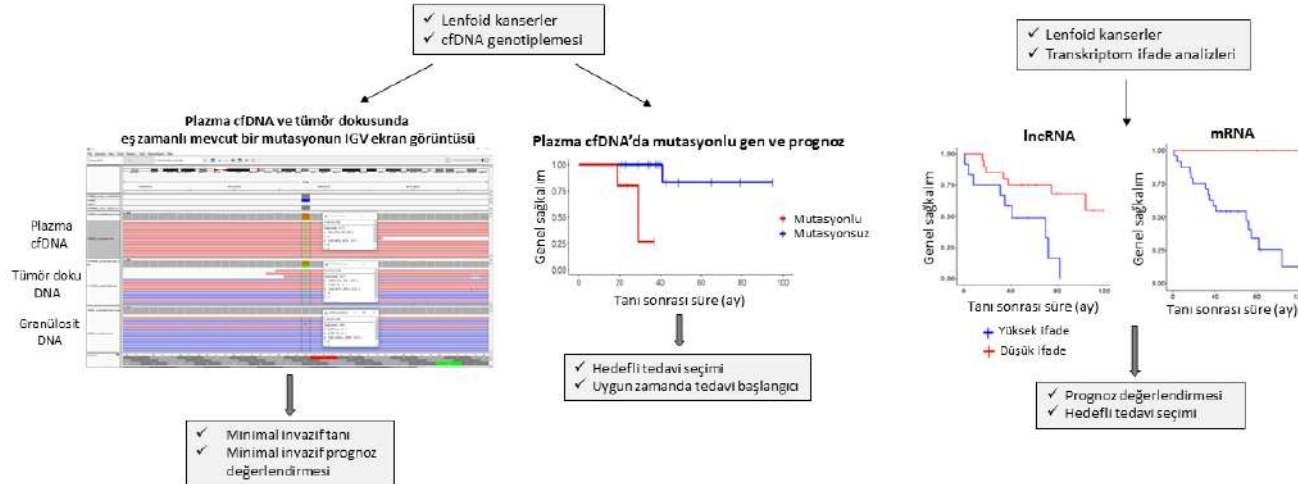
pek çok deneyi MM hücre hatlarında SOX7'nin harici olarak ifade edilmesini gerektirmektedir. Bu bağlamda SOX7 kodlama dizisi PMIG plazmidi içine başarılı biçimde klonlanmıştır. Klonlama işlemi sonrası restriksiyon enzim haritalama ve Sanger dizileme deneyleri ile SOX7 içeren plazmidin kalite kontrol işlemleri gerçekleştirilmiştir. Hücre kültürü yanı sıra projede gerçekleştirilen bu deney ve analizler esnasında yüksek lisans öğrencileri eğitilmiştir.

Doğal Öldürücü Hücre Homeostazının PRDM1 Tarafından Düzenlenmesi (Yürütücü: John Chan, Araştırmacılar: Xuxiang Liu, Can Küçük): PRDM1 geninin insan doğal öldürücü (NK) hücre aktivasyonu ve homeostazındaki rolünün epigenomik ve transkriptomik yöntemler yanı sıra işlevsel deneyler kullanılarak araştırıldığı ve City of Hope Tıp Merkezi'nde gerçekleştirilmekte olan

bu projedeki ChIP-Seq, ATAC-Seq, ve mRNA-seq deney sonuçlarının analizlerine katkı verilmiştir. Bu hesaplamalı biyoinformatik analizlere Küçük Lenfoid Kanser Genomiği Laboratuvarı'nda danışmanlığı yapılan bir doktora öğrencisi iştirak etmekte olup süreç içinde farklı epigenomik ve transkriptomik analizler konusunda eğitilmiştir.

Nöroblastom Moleküler Özelliklerinin Tüm Ekzom Dizileme Analizleri (Yürütücü: Zekiye Altun, Araştırmacılar: Zekiye Altun, Nur Olgun, Safiye Aktaş, Can Küçük): Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde yürütülmekte olan bu projenin tüm ekzom dizileme deneylerinin hesaplamalı biyoinformatik analizleri gerçekleştirilmiştir. Süreç içinde Küçük Lenfoid Kanser Genomiği Laboratuvarı'nda bir doktora öğrencisi biyoinformatik analizler bağlamında eğitilip yönlendirilmiştir.

Lenfoid kanserlerin genomiği araştırma grubu



Proje sponsorları



Wingender

Mukozal İmmünoloji

Laboratuvarı

Grup Lideri: Gerhard Wingender



The Role of Invariant Natural Killer T (iNKT) Cells in Neutrophilic, Th1-driven, Asthma (İnvariant Doğal Katil T (iNKT) Hücrelerinin Nötrofilik, Th1 Kaynaklı, Astımdaki Rolü)

(Yürütücü: Gerhard Wingender, DEU BAP, Ref: #2020.KB.SAG.031, 2020-2021): Bu projenin temel amacı, fare modellerinde nötrofilik astımda iNKT hücrelerinin rolünü karakterize etmektir.

The Role of TRAIL Mediated Signals on The Proliferation And Function of Human iNKT cells (TRAIL aracılığı ile Gerçekleşen Sinyallerin İnsan iNKT Hücrelerinin Proliferasiyonuna 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.

Death Receptor Signalling in Tumour Immune Editing (Tümör İmmün Düzenlenmesinde Ölüm Reseptörleri Sinyalizasyonu)

(Koordinatör: Eva Szegezdi, Eş-yürütücüler: Gerhard Wingender, Duygu Sağ, Philippe Krebs, Olivier Micheau, Aristotelis Chatziioannou, H2020, Marie Curie RISE, Ref: DISCOVER, 2018-2022): 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'ın anti-kanser özelliği araştırılmaktadır, fakat TRAIL ve diğer ölüm reseptörleriligandlarının tümör mikroçevresindeki immün yanıtı etkisi bilinmemektedir. Yurtdışından konsorsiyum ortakları ile yürütülen

projenin amacı bu etkinin araştırılmasıdır. TRAIL'ın tümör mikroçevresindeki makrofaj polarizasyonuna etkisi Sağ Kanseri İmmünolojisi Lab.'ında gerçekleştirilecek çalışmalar ile; iNKT hücrelerinin genel biyolojisinde ve tümör mikroçevresindeki davranışında TRAIL/DR4/DR5 sinyalleşmesinin rolünün ise Wingender Mukozal İmmünoloji Laboratuvarı'nda araştırılması amaçlanmaktadır. 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 oluşturmaya 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 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 İnvariant Doğal Katil T (iNKT) Hücreleri Tarafından Düzenlenmesi)

(Yürütücü: Gerhard Wingender, EMBO (European Molecular Biology Organization); Installation Grant, Ref: #3073; 2015-2021): Bu projede, havayolu inflammasiyonunda ve alerjen ile uyarılan havayolu hipersensitivitesinde iNKT hücrelerinin rolü araştırılmaktadır.

Genç

Nörodejenerasyon ve Nöroproteksiyon

Laboratuvarı

Grup Lideri: Şermin Genç



Nörodejeneratif hastalıkların altında yatan nöroinflamasyonun mekanizmasını anlamaya ve nöroprotektif tedavi yaklaşımları üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Grup; bir araştırma grup üyesi; Prof. Dr. Abdullah KUMRAL, dört misafir araştırmacı; Prof. Dr. Görsev YENER, Doç. Dr. Serap Cilaker Mıçılı, Dr. Öğr. Üyesi Kemal Uğur TÜFEKÇİ ve Dr. Fatma Sıla SOY, bir doktora sonrası araştırmacı, 10 doktora öğrencisi, bir yüksek lisans öğrencisi ve bir araştırma teknisyeni olmak üzere 19 kişiden oluşmaktadır. Ayrıca 2021 yılında, biri STAR bursiyeri olmak üzere, üç lisans öğrencisi stajyer olarak çalışmıştır.

2021 yılında odaklanılan araştırma alanları, "NLRP3 inflamazom aktivasyon regülasyonu", "kodlamayan RNA'lar", "nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tanısında biyobelirteçler", "eksozomlar aracılığı ile hücreler arası iletişim" ve de "eksozomal içeriğin nörodejeneratif hastalıkların patogeneze katkısının araştırılması" şeklindedir. Özellikle, kodlamayan RNA'lardan olan tRNA fragmanları, önümüzdeki dönemlerde grubun yeni çalışma alanını oluşturması planlanmaktadır. 2021 yılında, "Bench to bedside transition for pharmacological regulation of NRF2 in noncommunicable" başlıklı COST aksiyon başvurusu Avrupa Birliği tarafından onaylanmış olup, Nrf2 sinyalizasyon hedefli nöroproteksiyon yeni araştırma alanları içinde yer alacaktır. Bununla beraber, ekipte bulunan Prof. Dr. Abdullah KUMRAL ve diğer misafir araştırmacılar ile birlikte nörogelişimsel hastalıklar üzerine çalışmalar da gerçekleştirilmektedir.

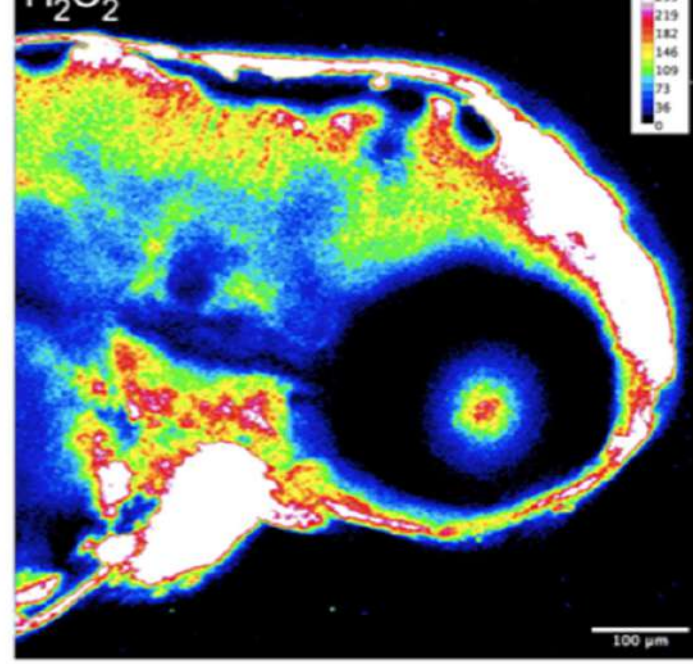
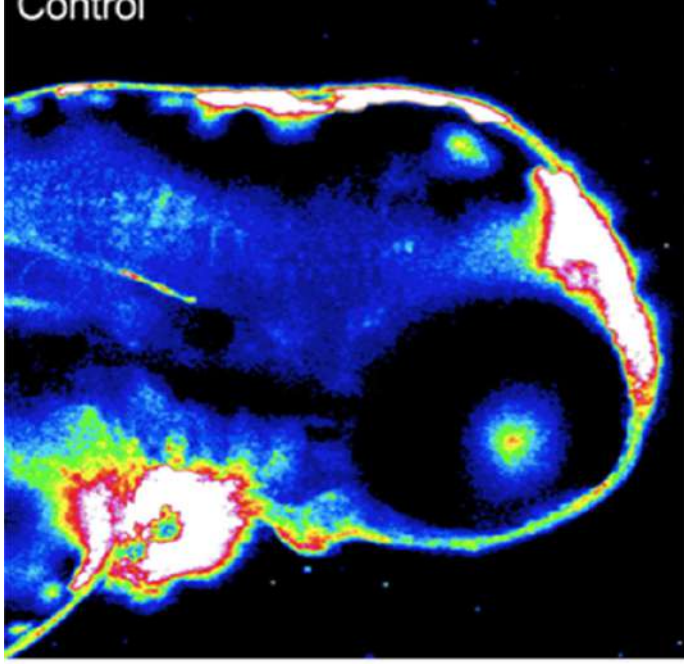
2021 yılında bu çalışmaları konu alan sekiz araştırma makalesi, üç derleme makalesi, iki kitap bölümü olmak üzere 13 bilimsel yayın yayınlanmış, iki araştırma makalesi de yayına gönderilmiştir.

Ayrıca ulusal ve uluslararası kongrelerde altı poster/sözlü sunum yapılmıştır. Son olarak ekip üyesi bir doktora sonrası araştırmacı, TÜBİTAK-2218 yurt içi doktora sonrası araştırma bursu almaya hak kazanmıştır.

2021 yılında Yürütülen Bilimsel Projeler:

Mikroglial NLRP3 İnflamazom Aktivasyon Regülasyonunda Uzun-Kodlama Yapmayan RNA NEAT1'in Rolü (Yürütücü, TÜBİTAK 1001, 219S939, 2020-2022): Temmuz 2020'de kabul edilen TÜBİTAK tarafından desteklenen projede amaç, uzun-kodlama yapmayan RNA (lncRNA) NEAT1'in NLRP3 inflamazom aktivasyonu arasındaki düzenleyici rolü ve bunu hangi miRNA aracılığıyla yaptığını belirlemektir. Kodlamayan RNA (ncRNA)'lar transkriptomun büyük bir kısmını oluşturmakta ve önemli işlevi gen regülasyonunda görev almalarıdır. Proje başlangıcından beri yapılan çalışmalarla, NEAT1'in NLRP3 inflamazom aktivasyonunda arttığını, ve paraspeckle denilen yapıya katıldığı gösterilmiştir. Ayrıca yapılan fonksiyonel çalışmalar, NEAT1'in knock-down edildiği durumlarda, inflamazom aktivasyonunda anlamlı bir azalmanın olduğunu göstermiştir. Yapılan işbirliği ile, Japonya'dan getirilen NEAT1 KO fareler ile, NEAT1'in NLRP3 inflamazom aktivasyonuna olan etkisi in vivo deneyler ile de gösterilecektir. 2021 yılında, elde edilen sonuçlar EMBO Inflammasomes: The Next frontiers çalıştayında poster olarak sunulmuş olup, 2022 yılında bir adet poster/sözlü ve bir adet bilimsel makale hazırlanması planlanmaktadır.

Polarize Mikroglia Kökenli Eksozomal MikroRNA'ların Nöral Kök Hücre Farklılaşması Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi (Danışman, TÜBİTAK 1001, 218S527, 2020-



2022): Projenin yürütücülüğünü ekipte yer alan Doç. Dr. Defne Engür yapmaktadır. Mikroglia ve mikroglial polarizasyonunun gelişimsel süreçle öncül hücreler üzerinde kader belirleyici etkiler olduğu bilinmektedir. İçeriğinde mRNA, miRNA ve protein gibi kargo moleküller bulunduran mikroveziküler yapıları ekzozomların M1 ve M2 fenotipli mikroglialardan salınıp polarizasyon ile birlikte ekzozom içeriği değişmekte ve alıcı hücrelerde ekspresyon değişimleri meydana getirmektedir. M1 ve M2 polarizasyonda değişen ekzozomların karakterizasyonları NTA, DLS yöntemleriyle belirlenmiş ve kantifikasyonu yapılmıştır. Alıcı hücrede meydana getirdiği değişimleri saptamak adına üç boyutlu ortamda nöral kök hücrelere verilmek üzere ekzozom doz optimizasyonu yapılmıştır. İlk aşamada alıcı hücrelerde meydana gelen değişimler mRNA düzeyinde incelenmiştir.

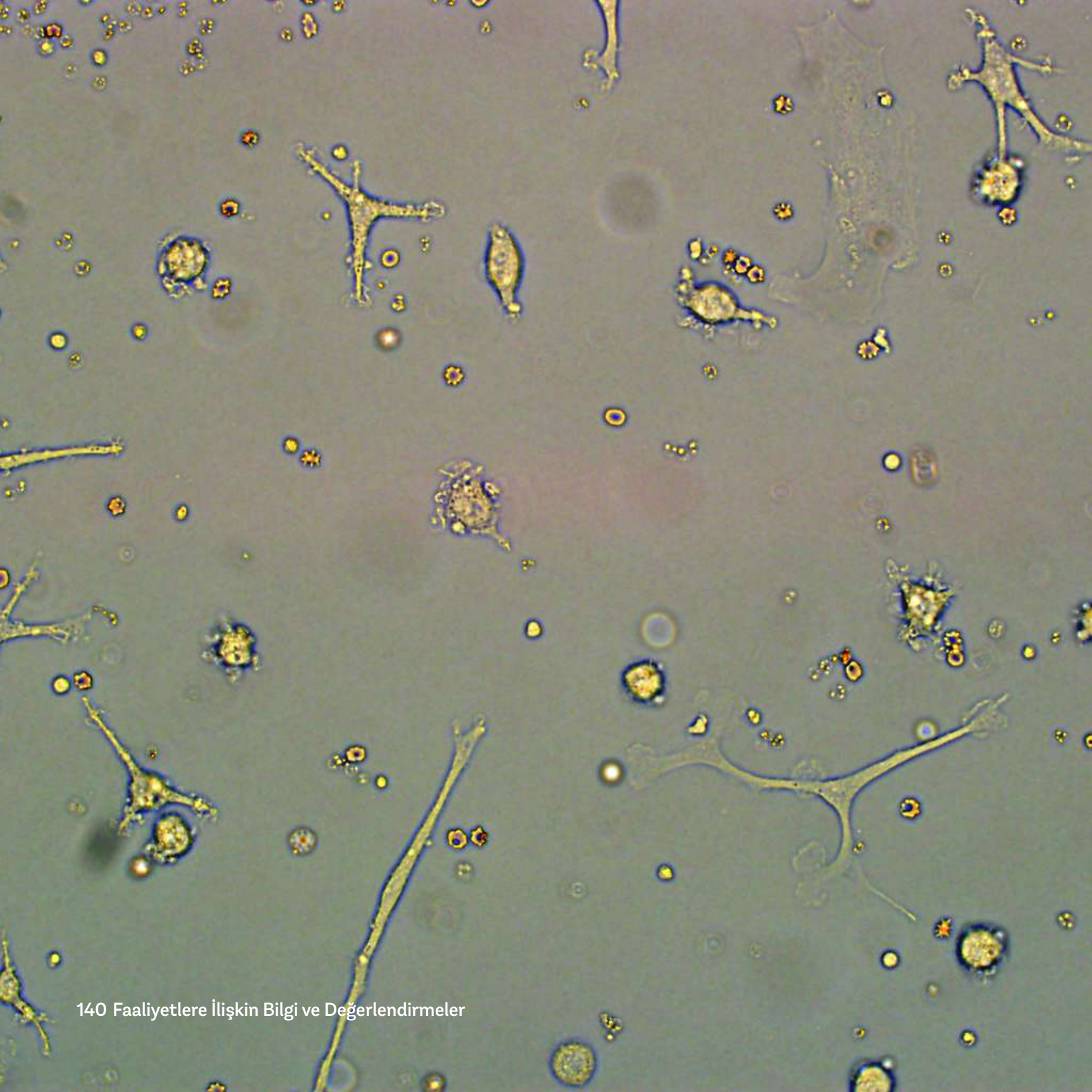
Alzheimer Hastalarında İnflamatuvar Yanıt Değişiminin Belirlenmesi için Mononükleer Hücrelerden Direkt Konversiyonla İndüklenmiş Mikroglia Eldesi (Danışman, TÜBİTAK 1001, 119S818, 2019-2022): 2019 yılında başlayan ve yürütücülüğünü ekipte misafir araştırmacı olarak yer alan Prof. Dr. Görsev Yener'in yapmış olduğu projenin amacı, direkt konversiyon yöntemi ile Alzheimer Hastalarından (AH) alınan kan örneklerinden elde edilen mononükleer hücreleri, indüklenmiş mikroglia (iMG)ya dönüştürmektir. Böylece, AH'nin patolojisinde önemli bir rol oynayan mikroglial hücreleri, beyine herhangi bir invazif yöntemle müdahale etmeden elde etmek ve daha sonrasında bu hücreleri biyobelirteç/ tedavi çalışmalarında kullanılabilir hale getirmektir. Bu doğrultuda, hastalardan alınan mononükleer hücreler iMG hücrelerine çevrilmiş ve bu hücrelerin morfolojik, fizyolojik ve moleküler incelemeler (fagositoz, sitokin salınımı, mikroglia

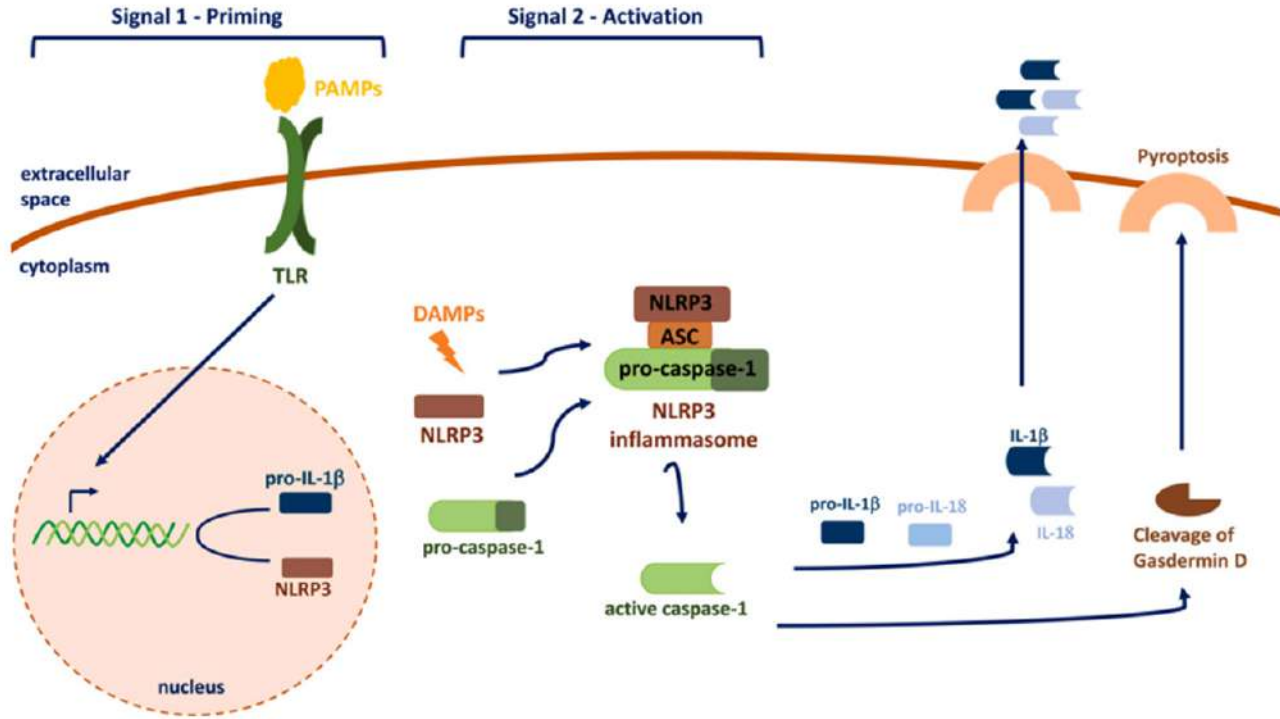
belirteçlerinin varlığı) sonucunda mikrogliaı mimik ettikleri gösterilmiştir. 2021 yılında, bir adet uluslararası poster sunumu gerçekleştirilmiş olup, kısa süre içine tamamlanacak olan projeden bir adet bilimsel makale hazırlanmaya başlanmıştır.

Bilirubin NLRP3 İnflamazom Aktivasyonu Üzerine in-vivo ve in-vitro etkisi (Danışman, TÜBİTAK 1001, 218S530, 2020-2022): Beyinde NLRP3 inflamazom aktivasyonuna ilişkin ekipte yürütülen çalışmaları nörogelişimsel hastalıklarla birleştiren proje önerisi ekip ile sıkı ortaklığı bulunan Doç. Dr. Serap Cilaker Mıçılı yürütücülüğünde sunulmuştur. Yenidoğan döneminde sıklıkla karşımıza çıkan bilirubin nörotoksitesinin henüz tam olarak aydınlatılmamış moleküler mekanizması üzerinde çalışılması planlanan bu projede bilirubin beyinde inflamazom aktivasyonu yapıp yapmadığının ve inflamazom aktivasyonunun NLRP3 aracılı olup olmadığının in vivo ve in vitro yöntemler ile belirlenip, hastalığın patogenezinin anlaşılmasına katkı sağlaması amaçlanmıştır. Bilirubin mikroglial hücrelerde inflamazom aktivasyonu yaptığı hem mRNA hem de protein düzeyinde in vitro olarak belirlenmiştir. Bir sonraki aşamada inflamazom aktivasyonunun NLRP3 aracılı olduğu kanıtlanmıştır. Projenin in vivo bölümünde ise yabani tip farelerden alınan doku örneklerinde inflamazom aktivasyonu hem immunohistokimyasal boyamalar ile hem de RT-PCR ve western blot yöntemleri ile gösterilmiştir. NLRP3 ve Caspase-1 knock out fareler kullanılarak inflamazom aktivasyonunun NLRP3 kaynaklı olduğu belirlenmiştir. Proje tamamlanmıştır ve uluslararası bir dergide yayınlanmak üzere makale yazımına başlanmıştır. Bu sene içerisinde biri sözlü, biri poster bildirisi olmak üzere projeden iki çıktı alınmıştır.

Etil Piruvatın Mikroglial Hücrelerde HMGB1 Aracılığıyla İnflamazom Aktivasyonuna Etkisi (Yürütücü, BAP, 2020.KB.SAG.032, 2020-2021): Bu proje, 2020 yılında başlamış ve 2021 yılında tamamlanmıştır. Projenin amacı, anti-oksidatif ve anti-inflamatuar bir madde olan etil piruvatın, merkezi sinir sisteminin en önemli immun hücresi olan mikroglia hücrelerinde NLRP3 inflamazom aktivasyonundaki etkisinin incelenmesidir. Proje sonucunda, etil piruvatın, mikroglial hücrelerde inflamazom aktivasyon parametrelerinde düşüşe ve mikroglial NLRP3 inflamazom aktivasyonu sonucunda görülen piroptotik hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, etil piruvatın, intrasellüler ve mitokondriyal ROS oluşumunu engellediği de sonuçlar arasında yer almaktadır. Proje sonucunda bir adet bilimsel yayın ve bir adet sözlü bildirim yapılmıştır.

Hafif Kognitif Bozuklukta Nöron Kökenli Eksozomal Hemoglobin Düzeyinin Ölçülmesi (Araştırmacı/Uzman, TÜBİTAK 1002, 220S448, 2021-2022): Projenin yürütücülüğünü Dokuz Eylül Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı'nda bulunan Prof. Dr. Gülten Akdal yapmaktadır. Hafif kognitif bozukluk, bireylerin günlük yaşam aktivitelerinde minimum etkilenme gösterdikleri bilişsel bozukluktur. Normal kognisyon ile demans arasında bir geçiş dönemi olarak tanımlanmaktadır. HKB tanısı için uzlaşma sağlanmış net bir tanı kriteri yoktur. HKB'nin çekirdek kriterleri olarak kişinin kendisinin veya bilgi veren kişi tarafından belirtilen kognisyonda değişiklik ile ilgili yakınmalar, bir veya daha fazla alanda yaş aralığına göre kognitif etkilenme, normal günlük yaşam aktivitesi ve demansın olmaması öne sürülmüştür. Projenin amacı, santral sinir sisteminden salınan ve hücreler arası iletişimde rol oynayan eksozomların hemoglobin düzeyinin belirlenmesidir. Alzheimer hastalığında(AH)





beyin dokusunda immunomodulator faktörler olan hem ve hemoglobinin artışı mevcuttur. Ayrıca hemoglobinin inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir. Bu doğrultuda, ana amaç HKB tanılı hastalarda nöron kökenli eksozomlarda hemoglobin düzeyinin fark gösterip göstermediğinin belirlenmesidir. Böylece Hemoglobinin AH hastalığı patogenezinin erken evrede katılıp katılmadığı ortaya çıkarılmış olacak ve hastalık patogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunulması hedeflenmektedir. İkincil amaç ise HKB tanısı almış kişilerle sağlıklı gönüllüler arasındaki eksozomal hemoglobin farklılıklarını ve bunun biyobelirteç değerini göstermektir. 2021 yılında, hasta ve sağlıklı kontrollerden plazma örnekleri toplanmış olup, önümüzdeki dönemde gerekli incelemeler yapılacaktır. Proje bitiminde bir adet sözlü sunum ve bir adet bilimsel yayın çıkarılması planlanmaktadır.

Nörogenezde Hipoksi Hasarında tRNA Parçacıklarının Rolü (Danışman, TÜBİTAK-2218, 2021-2023): Projenin ana amacı nörogenez sürecinde hipoksi hasarında iki tRNA parçacığının rolünün araştırılmasıdır. Bu amaçla çeşitli türler arasında korunmuş (insan-zebra balığı-fare), insan ve primat beyinlerinde sıklıkla eksprese olduğu bilinen, 5'tRH-Glu-CTC ve 5'tRH-Gly-GCC, nörogenez sürecindeki rolünün in vitro NKH hücrelerinde ve in vivo zebra balığı embriyolarında incelenmesi hedeflenmektedir. tRNA parçacıklarının indüklenmesini sağlayacak stres koşulu H₂O₂ aracılığıyla hipoksi koşulunun modellenmesi ile sağlanacaktır. Bu sayede tRNA parçacıklarından ikisinin nörogenez sürecinde hipoksiye bağlı oksidatif hasarda rollerinin aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.

Oktaay

Nörogenomik

Laboratuvarı

Grup Lideri: Yavuz Oktay



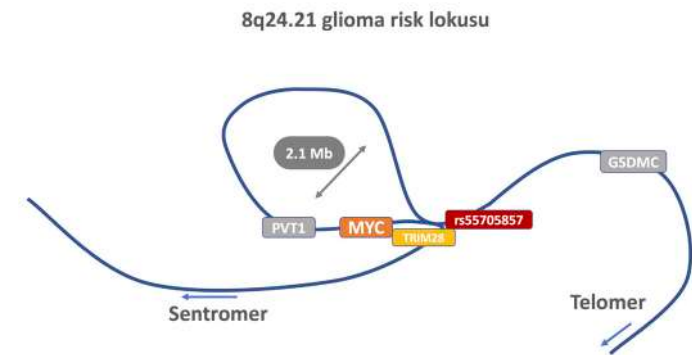
2019 ve 2020 yıllarında tamamlanan TÜBİTAK destekli projelerden üç adet makale 2021 yılında yayımlanmıştır; ayrıca, bir adet makale 2022 yılında yayımlanmıştır. 2021 yılında basılan yayınlar Brain (IF:13.5), American Journal of Human Genetics (IF: 9.0) gibi nöroloji ve genetik alanlarının en önde gelen dergileri ile CellPress'in bir dergisi olan iScience'da (IF:5.08) yayımlanmıştır. 2022 Ocak ayında yayımlanan makale Orphanet Journal of Rare Diseases (IF:3.45) isimli dergide yayımlanmıştır. Ayrıca bu projeden iki yüksek lisans tezi üretilmiştir.

Bu projelerde tanımlanan 25 kadar aday yeni hastalık geninin ileri düzey fonksiyonel çalışmalarını hedefleyen projeler hazırlanmaktadır; bunlardan biri TÜBİTAK-1001 programı kapsamında 2020 yılında desteklenmiştir (120S404, Yürütücü: Prof. Semra Hız, Araştırmacı: Dr. Öğr. Üy. Yavuz Oktay); yine 216S771 numaralı proje kapsamında tanımladın bir diğer yeni hastalık geni olan PTPMT1 ile ilgili yapılacak fonksiyonel çalışmalar için ise TÜBİTAK-1002 desteği kazanılmıştır ve 2021 yılı içinde bu projeye başlanmıştır. Aynı gen için ileri fonksiyonel çalışmalara yönelik 2021 yılı ikinci döneminde TÜBİTAK-1001 programına başvuru yapılmıştır.

Yine 2019 ve 2020 yıllarında tamamlanan Dokuz Eylül Üniversitesi BAP destekli projelerden üretilen RNA-seq verilerinde alternatif kırılma ve genom dizilerinde transpozon aktivitesine dair daha ileri biyoinformatik analizleri tamamlanmıştır ve uluslararası saygın bir dergi olan Genomics'de (IF:5,7) 2021 yılında yayımlanmıştır. RNA-seq verilerinin kullanılmasıyla gerçekleştirilen alternatif kırılma analizleri bir yüksek lisans öğrencinin tezini

oluşturmuştur. WGS verilerinde transpozon analizleri de 2021 yılı içinde tamamlanmış olup yayın olarak hazırlanmıştır ve rapor tarihi itibari ile hakem değerlendirmesi aşamasındadır.

“Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler (PAN-TER)” TÜBİTAK-1004 Platformu Kapsamında “Akut Lenfoblastik Lösemide CAR-T Hücre Tedavilerine Yönelik Yeni Nesil Dizileme Temelli Genetik Analiz Kiti Geliştirilmesi” Projesi (Koordinatör: Prof.Mehmet İnan, Yürütücü: Yavuz Oktay, Araştırmacılar: Hale Ören, İnci Alacacioğlu, Şebnem Yılmaz, Ersan Kalay, Gökhan Yıldız, Hüseyin Onay, Barış Ethem Süzek, Tuğba Süzek, TÜBİTAK-1004, Proje# 20AG006, 2021-2025): Bu proje kapsamında, ALL hastalarına CAR-T tedavisi uygulamasının farklı aşamalarında, özellikle tedavi sonrası minimal rezidüel hastalık (MRH ya da MRD) takibinde kullanılarak tedavinin etkinliğinin ölçülmesi, doğru zamanda diğer tedavilere geçilebilmesi (Ing. Bridging) amaçlarına hizmet edecek yeni nesil DNA dizileme teknolojilerini kullanan bir genetik analiz kiti geliştirilmesi hedeflenmektedir. Ekim 2021 itibari ile başlanan projenin ilk aşamasında hedeflenecek mutasyonlar ve gen bölgeleri belirlenmiştir ve kit tasarımı aşamasına geçilmiştir.



Katanin-A Benzeri Protein 2 (Katanin-Like 2) KATNAL2 Geninde İlk Kez Görülen Bir Yanlış Anlam Mutasyonunun Etkilerinin Hasta Fibroblastları ve Bunlardan Türetilen Hücrelerde İşlevsel Analiz Yöntemleri ile İncelenmesi

(Yürütücü: Ayşe Semra Hız, Araştırmacılar: Yavuz Oktay, TÜBİTAK-1001 Proje#120S404, 2021-2024): 216S771 numaralı Katip Çelebi – Newton Fonu destekli projede tanımlanan hastalık genlerinin fonksiyonel çalışmalarına dair ilk desteklenen proje olan bu projede, KATNAL2 geninde patojenik varyant taşıyan hasta hücrelerinin önce indüklenmiş pluripotent kök hücrelere (iPSC), daha sonra nöral progenitör hücrelere (NPC) dönüştürülmesi 2021 yılı içinde gerçekleştirilmiştir. Karakterizasyonu yapılan KATNAL2-iPSC hücre hatları literatürde ilk kez oluşturulmuştur. KATNAL2-ilişkili proteinlerin NPC’lerde immunfloresans boyamaları yine 2021 yılı içinde gerçekleştirilmiştir ve bazı proteinlerin organizasyonunda değişimler olduğu gözlenmiştir. 2022 içinde bu hücrelerde gerçekleştirilecek çalışmalarda KATNAL2’nin nöral progenitör hücrelerdeki rolleri ve mutasyonlarının nörogelişimsel hastalıklara yol açma mekanizmaları anlaşılacaktır. Bu proje bir doktora tezine temel teşkil etmektedir.

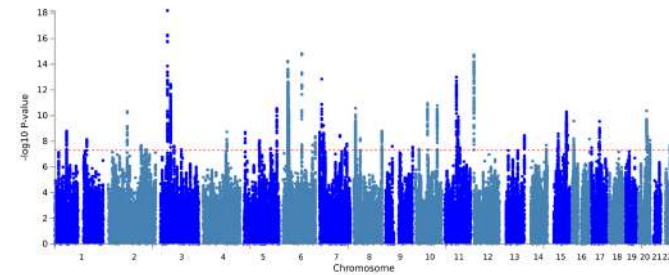
İlk Defa Ağır Nörogelişimsel Bir Fenotip ile İlişkilendirilen ‘Protein Tirozin Fosfataz Mitokondriyal 1 (Ptpmt1) Genindeki Patojenik Bir Kırpılma-Bölgesi Varyantının Mitokondriyal Enerji ve Hücresel Lipid Metabolizmasına Etkilerinin Hasta Dermal Fibroblastlarında Analizi

(Yürütücü: Yavuz Oktay, Araştırmacılar: Ayşe Semra Hız, Devrim Öz Arslan, TÜBİTAK-1002 Proje# 220S734, 2021-2022): 216S771 numaralı proje kapsamında ilk kez tanımlanan hastalık geni olan

PTPMT1’in hücresel süreçlerdeki rollerini daha iyi anlayabilmek için hasta deri örneklerinden elde edilen fibroblastların incelendiği bu projede, özellikle mitokondriyal respirasyon ve lipidom analizleri gerçekleştirilerek fonksiyonel etkileri araştırılmıştır. Analizler tamamlanmış olup proje final raporu yazım aşamasına geçilmiştir. Elde edilen veriler ışığında bir TÜBİTAK-1001 proje başvurusu hazırlanmıştır.

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

(Yürütücü: Yavuz Oktay, Araştırmacılar: Şerif Şentürk, Zerrin Işık, Gökhan Karakulah, TÜBİTAK-1001 Proje# 117Z981, 2018-2022): Daha önce 214S097 numaralı projeden elde edilen veriler doğrultusunda üretilen bu projede IDH1-MYC ilişkisinin yanında, IDH1 mutasyonlarının gliom oluşumuna etkilerinin detaylı olarak haritalanması hedeflenmektedir. Henüz kanserleşmemiş nöral progenitör hücrelerde (NPC/OPC) gerçekleştirilmekte olan projede bugüne kadar, MYC ve TERT genlerine floresan-tag ekleme gerçekleştirilmiş, iPSC’lerde nöral differensiasyon çalışmaları da optimize edilmiş ve NPC hücrelerinin üç boyutlu hidrojel ortamında kültürü optimize edilmiştir. Devam eden çalışmalarda genom boyu kromatin etkileşimlerinin analiz edilmesi için

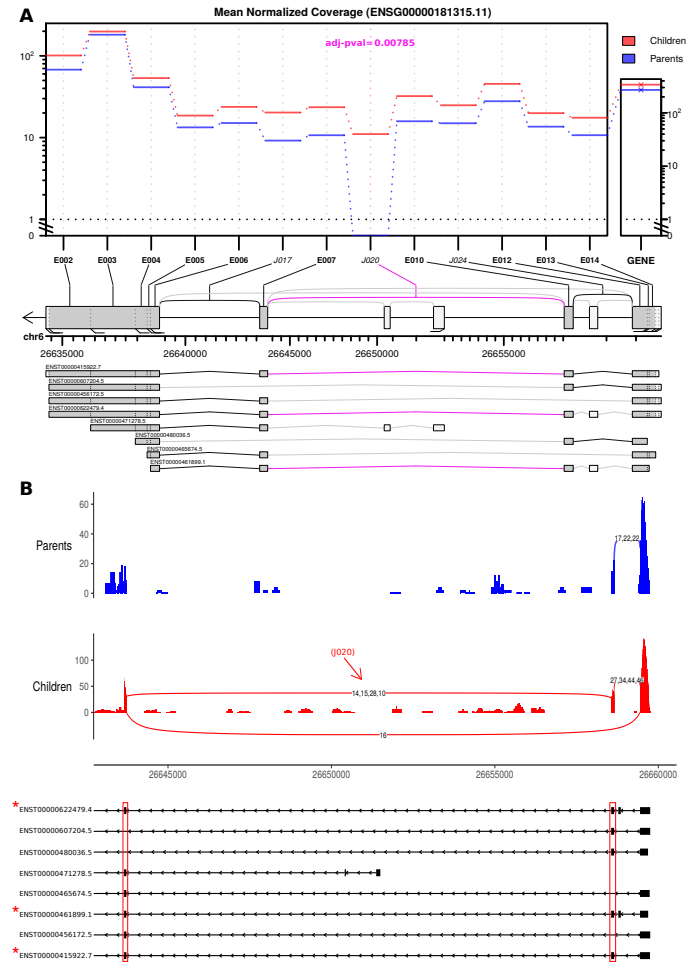


4C-seq yöntemi kullanılmakta, metilasyon ve H3K27Ac ChIP-seq verilerinin de eklenmesiyle bugüne kadar ilk kez nöral progenitör hücre epigenomunda gliom-spesifik erken değişimler haritalanacaktır. Bu çalışmalar bir doktora öğrencisinin tezine temel teşkil etmektedir.

Pakigirili 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 pakigirili hastalardaki patojenik mutasyonların tespit ve test edilmesine yönelik olan bu projenin bir ayağı olan, genetik analizi yapılacak pakigirili hastaların çalışmaya dahil edilmesine 2018 yılında başlanmıştır ve 19 hastanın tüm ekzom dizileme (WES) ve arrayCGH yöntemleri ile analizleri tamamlanmıştır. Varyantların önceliklendirmesi sonucu belirlenen iki gen için modelleme çalışmaları 2021 yılı içinde gerçekleştirilmiştir. Referans oluşturacak üç genin (DAB1, TUBG1, LIS1) CRISPR/Cas9 ile klonal olarak hedeflenmesi önce HEK293 hücrelerinde, daha sonra ise iPSC'lerden türetilen nöral progenitör hücrelerinde (NPC) başarı ile gerçekleştirilmiştir; ayrıca, TUBG1 ve DAB1 genleri zebrabalığında başarı ile hedeflenmiştir ve fenotipik karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir. Bunun sonucunda literatürde ilk defa tubg1-KO zebrabalıklarında bir nörogelişimsel fenotip tanımlanmıştır. NPC'lerde yapılan çalışmalarda üç referans genin hedeflendiği hücrelerde anahtar nörogelişimsel genlerin beyin örneklerinde ifadelerinin

etkilendiği görülmüştür. Ayrıca, üç-boyutlu kültür ortamında hücre migrasyon analiz çalışmaları gerçekleştirilmiş ve hücre migrasyonuna etki eden mutasyonların belirlenmesine yönelik bir yaklaşım başarı ile test edilmiştir. Proje 2021 yılında tamamlanmış ve final raporu Aralık 2021 itibari ile kabul edilmiştir. Bu çalışmalar bir doktora öğrencisinin tez çalışmalarına temel teşkil etmektedir ve proje çıktılarının yayına hazırlanması çalışmalarına başlanmıştır.



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 Karakülah, 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 dergi olan Genomics’de 2021 yılında yayımlanmıştır. RNA-seq verilerinin kullanılmasıyla gerçekleştirilen alternatif kırılma analizleri bir yüksek lisans öğrencinin tezini oluşturmuştur. WGS verilerinde transpozon analizleri de 2021 yılı içinde tamamlanmış olup yayın olarak hazırlanmıştır ve rapor tarihi itibari ile hakem değerlendirmesi aşamasındadır.

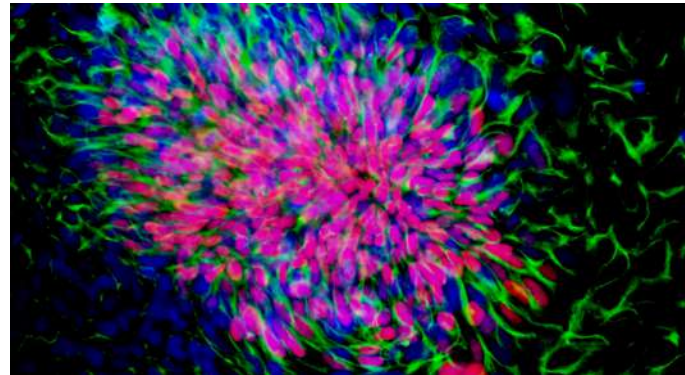
Pediyatrik Nörogenetik Hastalıklarda Yeni Nesil Dizileme Uygulamalarının Tanısal Etkinliğini Arttırmaya Yönelik Bütüncül Bir Yaklaşım

(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 nörogenetik hastalıklara neden olan genlerin genom anotasyonlarının güncellenmesi ve bu bilgiler kullanılarak genetik tanı konamamış nörogenetik hastalıkların tanı konabilmesine

katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Farklı genomik, epigenomik ve transkriptomik verilerin entegrasyonu sonucu anotasyonu güncellenen yeni ekzonik bölgelerin, tanı konamamış hastalarda NGS dizilenmesi 2021 yılı içinde gerçekleştirilmiştir. Bu yeni bölgelerin CRISPR/Cas9 araçları kullanarak NPC hücrelerinde modellenmesi gerçekleştirilmiştir ve bu hücrelerin 3-boyutlu ortamda migrasyon özellikleri IC-çip yardımı ile test edilmiştir. Proje final raporu değerlendirme aşamasındadır ve proje sonuçlarının yayına dönüştürülmesi çalışmalarına başlanmıştır.

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 kılması hedeflenmektedir. Farklı CRISPR araçlarının test tüpünde DNA hedeflenmesi ve kütüphane hazırlama için uygun hale getirilmesine yönelik çalışmalar



devam etmektedir. Farklı kütüphane hazırlama koşullarının Flongle flowcell ve MinION cihazı kullanarak dizileme işlemleri gerçekleştirilmiştir ve hedeflenen bölgelerin daha verimli biçimde hedeflenebilmesine yönelik çalışmalar 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 beş farklı ülkedeki Nöromusküler Hastalık merkezleri bir araya gelerek genomik analizleri yapılmış, derinlemesine fenotiplenmiş homojen bir kohort oluşturulması planlanmaktadır. COVID-19 pandemisine bağlı zorluklara rağmen projenin ilk iki yılında hedeflenen sayıda (İzmir merkezli >65 aile) hasta çalışmaya dahil edilmiştir ve 31 ailenin WES dizileme işlemleri gerçekleştirilmiştir; varyant önceliklendirme ve klinik tablo ile birlikte değerlendirme çalışmaları ICGNMD ortakları ile koordine biçimde devam etmektedir. Elde edilen sonuçların farklı projelerde fonksiyonel çalışmalarda kullanılması hedeflenmektedir. Ayrıca, bu projenin bir doktora öğrencisinin tezine temel teşkil etmesi beklenmektedir.

Obsesif-Kompulsif Bozuklukta İnflamazom Genlerinin Metilasyon Seviyelerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması (Yürütücü:

Assoc. Prof. Neşe Direk Tecirli, Araştırmacılar: Dr.Öğr.Üyesi Yavuz Oktay, Prof. Dr. Tunç Alkın; TÜBİTAK-1001 Proje#220S117, 2021-2023): 2019 yılında tamamlanan ve obsesif-kompulsif bozukluklu hastaların kan hücrelerinde NLRP3 inflamazom değişimlerinin ilk kez gösterildiği 217S128 numaralı projenin devamında üretilen

bu projede, OKB hasta ve sağlıklı bireylerin kan hücrelerinde hedefli metilasyon dizileme yöntemleri kullanarak NLRP3 inflamazom genlerinin düzenleyici bölgelerinde olası metilasyon değişimlerinin belirlenmesi hedeflenmektedir. Haziran 2021 itibari ile başlanan projede kurum değişikliği nedeniyle gecikmeli olarak gönüllülerin projeye dahil edilmesine başlanabilmiştir, ancak Haziran 2022'e kadar hedeflenen sayıda gönüllüden kan örneklerinin alınarak DNA izolasyonlarının tamamlanması hedeflenmektedir.

COVID-19 ilişkili Çalışmalar: 2020 yılında dünya çapında elde edilen SARS-CoV-2 genom dizi verilerine dair analizlerimizin devamı niteliğinde gerçekleştirilen bir çalışma Infection, Genetics, and Evolution (IF:3,34) isimli dergide 2021 yılı içinde yayımlanmıştır. Türkiye kaynaklı SARS-CoV-2 genom dizilerine dair gerçekleştirilen bir makale ise Turkish Journal of Biology'de yine 2021 yılı içinde yayımlanmıştır.

"Kişiyeye Özgü Optimal Diyet Örüntüsü için Mikrobiyota ve Genomik Temelli Bir Karar Destek Sistemi" (Başvuru sahipleri: Gökhan

Karakülah, Yavuz Oktay, TÜBİTAK 1512 Teknogirişim Sermayesi Desteği Programı BiGG): Kişiyeye özgü mikrobiyom, genom, ve davranış verilerini integratif biçimde analiz ederek kişiyeye özgü optimal diyet örüntülerini sunan bir ürün ("NovaMe") ortaya çıkarmayı hedefleyen bu proje kapsamında ürün mimarisinin tasarımı büyük ölçüde tamamlanmış olup iş akışları ve skorlama algoritmalarının geliştirilmesi aşamaları devam etmektedir. Program kapsamında "Solaris Genomic Health" isimli startup firma Dr. Oktay ve Dr. Karakülah ortaklığında limited şirket olarak kurulmuştur.

Alotaibi

Transkripsiyonel Düzenleme

Laboratuvarı

Grup Lideri: Hani Alotaibi



Spesifik transkripsiyon faktörleri, kodlanmayan RNA'lar (ncRNAs) ve epigenetik modifiye ediciler hüresel kimliği oluşturan öğelerin başında gelmektedir. Teorik olarak, transkripsiyonel programların manipölasyonu hücre kimliğinin istenilen yöne doğru değiştirilmesini programlama potansiyelinde olmaları nedeniyle büyük önem arz etmektedir. Bazı transkripsiyon

faktörlerinin ifadeleri, yeniden programlamanın kaderini değiştirebilme potansiyelleriyle de kromatin altyapısının değiştirilmesine neden olurlar.

114Z245 ve 117Z223 numaralı tamamlanmış TÜBİTAK projeleri kapsamında elde edilen veriler Elf3, Grhl3, Cebpa, Ahr, ve Nfya gibi bazı

transkripsiyon faktörleri ön plana çıkarmaktadır. Bu faktörler tarafından yönetilen epigenetik yeniden düzenlenmenin kapsamını anlamak için, seçilen transkripsiyon faktörlerinden bazılarının hedefleri belirlenmiştir ve MET sürecinde hücrenin kromatin altyapısında meydana gelen değişimlerin RNA-Seq ve ChIP-Seq yöntemleriyle incelemesi gerçekleştirilmiştir. Buna göre belirli transkripsiyon faktörlerinin (Grhl3 gibi) MET sürecinin ilk 24 saatlik zaman dilimi içerisinde üretilen histon varyantları, H3K4me3, H3K27me3 ve H3K9Ac'yi yönetme potansiyeline sahip oldukları görülmüştür.

2021 yılında Alotaibi Transkripsiyonel Düzenleme Laboratuvarı'nda yürütülen çalışmalar, uzun kodlanmayan RNA'lar (lncRNA) ve DNA metilasyonunun incelenmesi üzerinde yoğunlaşmıştır. Elde edilen RNA-Seq verileri sonucunda keşfedilen yeni ve daha önce tanımlanmamış lncRNA'ların gen ifadeleri analiz edilmiştir. Bu çalışmalar aynı zamanda, MET ile ilişkili bu yeni genlerin önemini ve hangi yolları etkileyebileceklerini gösterecektir. Öte yandan, aynı verilerden MET ile ilişkili olduğu tespit edilen, bilinen lncRNA'lardan bazılarının MET süreci için kilit rol oynadıkları da doğrulanmıştır. Bundan sonraki analizlerde odaklanılan bu lncRNA'ların biyolojik rollerine ve MET sürecinin metastatik potansiyeline, terapötik ve diagnostik yaklaşımlarla farmasötik hedefler açısından uygunlukları araştırılacaktır.

MET sürecinde, DNA metilasyonunun rolünü araştırabilmek için ise, şimdiye dek oluşturulan bilgi birikimi kullanarak genom bazında metilasyon ve hidroksimetilasyon profilleri incelenmektedir. Bu verilerin incelenmesi MET sürecinde DNA metilasyonunu etkileyen transkripsiyon faktörlerinin ve metilasyon-

histon varyantları arasındaki ilişkilerin açıklığa kavuşturulması açısından fayda sağlayacaktır. Bu amaçla deneylerin kurulduğu hücre kültürü ve deney planları üzerinden çalışmalar yürütülmekte ve teorik verilerden yola çıkarak görmeyi hedeflenen sonuçlar deneysel olarak doğrulanmıştır.

Aynı zamanda, İBG ve Ege Üniversitesi ile ortaklaşa yürütülen projelerde yer alınmakta ve bu çalışmalar kapsamında histon varyantları, transpozonlar ve mikroRNA'lar analiz edilmeye başlanmıştır. Bu konularda projeler geliştirilmeye devam edilmektedir. Tüm bu çalışmalar MET odaklı olup MET sürecinin kilit noktalarının aydınlatılmasına yönelik ortak bir hedef çerçevesi içerisinde yer almaktadır. MET sürecinin aydınlatılması ile açıklığa kavuşturulması hedeflenen epigenetik mekanizmaların anlaşılması, başta kanser olmak üzere çeşitli patolojik durumların, embryo gelişiminden başlayarak temel biyolojik süreçleri de kapsayan birçok mekanizmanın aydınlatılması açısından büyük önem arz etmektedir.

Ayrıca yazınsal olarak, 2021 yılında beş araştırma makalesi ve iki kitap bölümü yayınlanmıştır. Yine 2021 yılında bir adet 1001 projesi (219Z034) ve bir adet ikili işbirliği çağrısı kapsamında TÜBİTAK (Bosphorus 120N556) projesi devam etmektedir. Eğitim faaliyeti olarak, 2021 yılında iki doktora, dört yüksek lisans ve bir lisans öğrencisi ekipte çalışmaya başlamıştır. Ayrıca iki TÜBİTAK STAR bursiyeri çalışmalarına başlamak üzeredir. Bu öğrenciler de bahsi geçen projelerde yer almaya devam etmektedir.

Tüm bu çalışmaların bilim dünyasına git gide artarak faydalı olmasını ve katkı sağlaması hedeflenmektedir.

Ayar Kayalı

Biyofarmasötik Teknoloji ve Biyoanaliz

Laboratuvarı

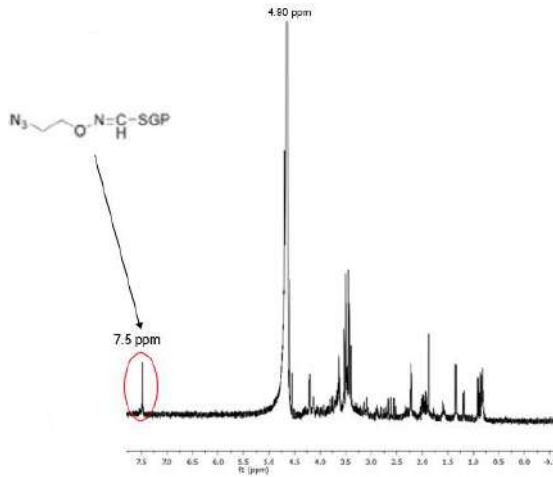
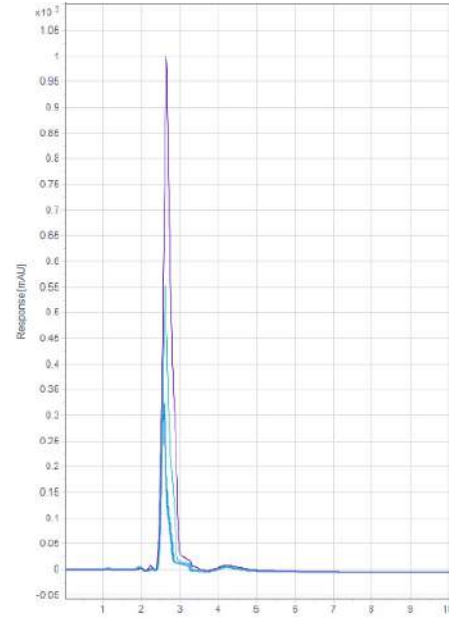
Grup Lideri: Hülya Ayar Kayalı



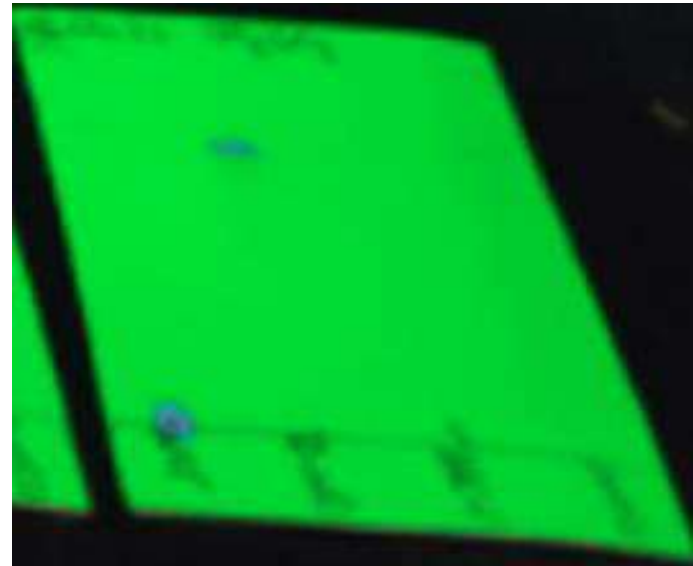
Çoklu İlaç Dirençli Yumurtalık Kanser Tedavisine Yönelik Terapötik Antikor-İlaç Konjugatı Sentezi ve Karakterizasyonu

(Yürütücü, 2515-BİLİM VE TEKNOLOJİDE AVRUPA İŞBİRLİĞİ-COST Programı, Ref: #218S811, 2019-2022): Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötiklerin sağlıklı hücreler üzerine toksik etkisinin olması ve kanser hücrelerinin mevcut ilaçlara karşı zamanla direnç gelişimi 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 fizikokimyasal ve biyolojik karakterizasyonu ve sitotoksik

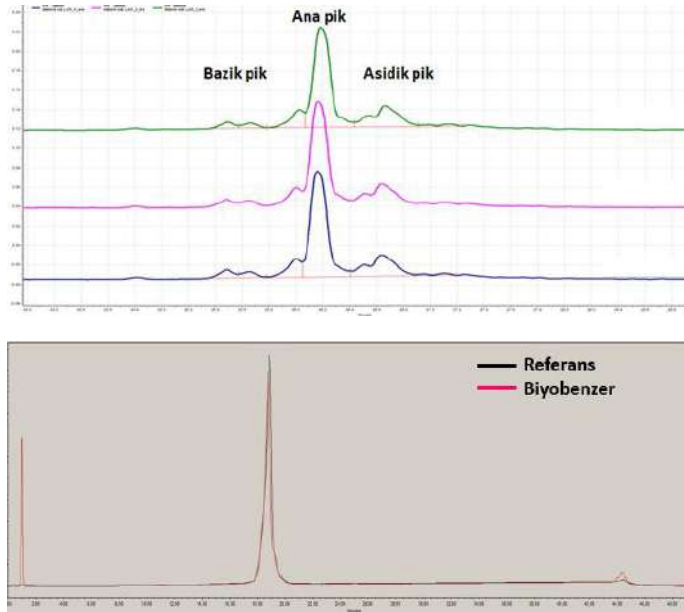
etkisinin in vitro çalışmaları yapılacaktır. Ayrıca; bu projenin ön verileri kullanılarak diğer projelerde prelinik çalışmalara geçilmesi ve sonucunda milli bir ilacın dünya çapındaki ilaç piyasasındaki yerini almasını hedeflenmektedir.



NMR, UHPLC ve TLC sonucu

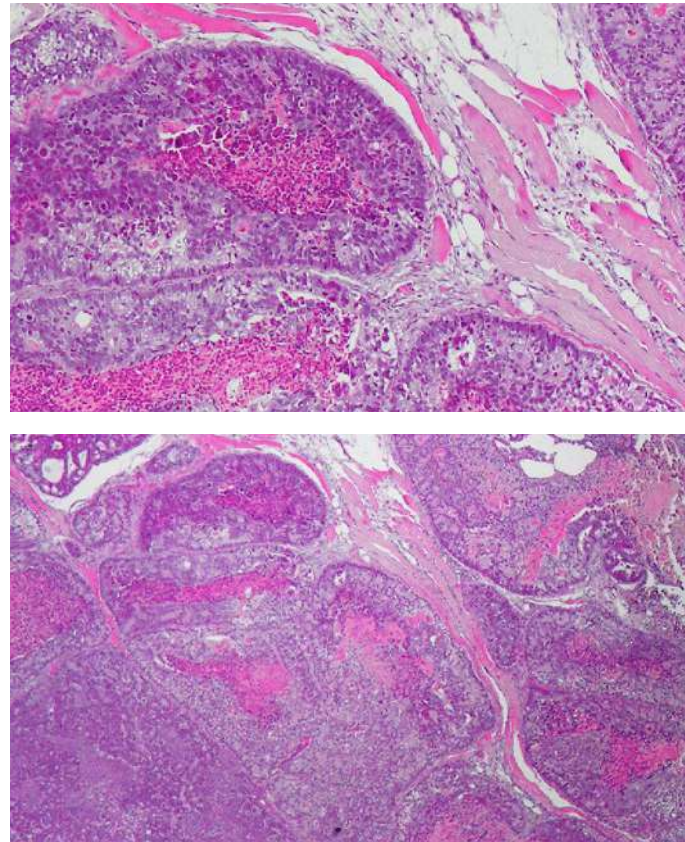


Kanserve Osteoporoz Tedavisiiçin Monoklonal Antikor Etkin Maddeli Biyobenzer İlaç Geliştirilmesi ve Üretilmesi (Yürütücü, TÜBİTAK 1007, Ref: #115G073, 2016-2021): Projede, ABD ve Avrupa Birliği ülkelerinde ruhsatlı olan, bir monoklonal antikorun biyobenzerinin yerli olarak geliştirilmesi ve ruhsatlandırılarak 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. Projenin İBG tarafından yürütülen kısmı tamamlanmış olup, proje partnerine teknoloji transferi gerçekleştirilmiştir.



UPLC ve Kapiler Elektroforez sonucu

Sitrulinemi Hastalığında İnsan Karaciğer Kimerik Fare Modelinin Oluşturulması (TÜBİTAK 1001): Üretilen ve karakterize edilen sağlıklı ve hasta karaciğer organoidlerinin, hasarlanmış karaciğeri olan FRG farelere dalak içi enjeksiyonu hepatositlerin fare karaciğerinde kimerizm oluşturduğu bir model geliştirilecektir. Son olarak sitrüllinemi oluşturulan FRG farelerde, hastalarda kısmi kontrolü sağlamak amacıyla rutin kullanılan ilaçların ve belirlenen metabolitlerin dengelenmiş besin içerikleri kullanımı ile gerçek hasta bakım/sağkalım senaryolarının oluşturulması amaçlanmaktadır.



Xenograft modelden çıkarılan dokuya ait H&E boyama sonucu

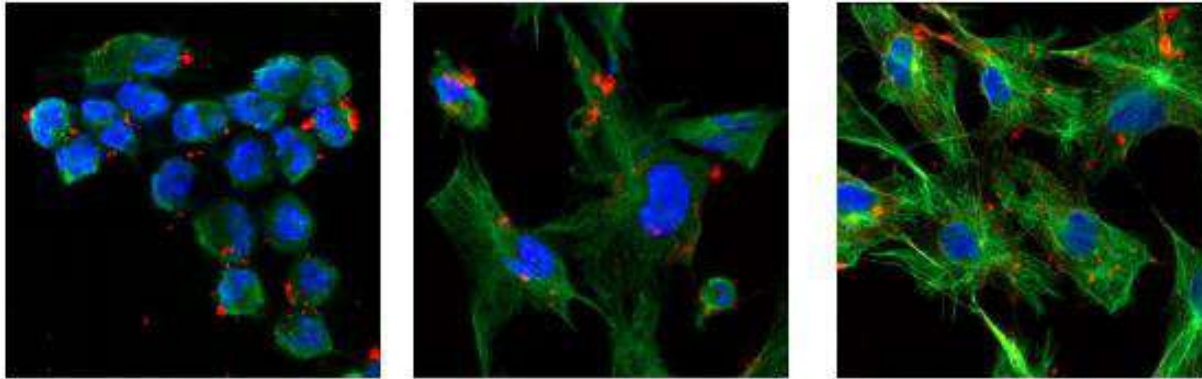
Yumurtalık Kanseri Etkili Biyobenzer İlaçların Geliştirilmesi

(Yürütücü, TÜSEB, Ref: #6806, 2021-2023): Ovaryum kanseri tedavisinde platin bazlı standart kemoterapötik ilaçların zayıf farmakokinetik özelliklere sahip olmaları, tümör hücrelerine spesifik olmamaları ve ilaç direnci oluşturmaları sebebiyle genellikle hastalarda ciddi yan etkilere ve tedavide düşük yanıtı sebep olmaktadır. Bu yüzden, kanser tedavisinde etkin hedefe yönelik olan biyolojik ilaçların üretilmesi hızlanmıştır. Bu ilaçlar arasında en dikkat çeken ise terapötik monoklonal antikordur. Bu proje kapsamında yumurtalık kanserini hedefleyen; potensi, kalite ve güvenlik bakımından referans antikora yüksek düzeyde benzerlik gösteren biyobenzer monoklonal antikor üretilmektedir. Üretilen antikor biyobenzeri, fiziko-kimyasal ve biyolojik olarak karakterize edilecektir.

Ovaryum Kanseri Yönelik Yeni Nesil Terapötik Antikor-İlaç Konjugatı Sentezi ve Karakterizasyonu

(Yürütücü, TÜSEB, Ref: #7042, 2021-2023): Jinekolojik kanserler içerisinde yüksek mortaliteye sahip ovaryum kanserinde, hastalığa özgü semptomların erken evrelerde gözlenmemesi, tedavi için kullanılan

platin bazlı kemoterapötik ilaçlar hastanın yaşam kalitesini ciddi derecede etkileyen yan etkilere sahip olması ve çoklu ilaç direnci oluşturmaları sebebiyle etkili ovaryum kanser tedavisi sınırlı olmaktadır. Son yıllarda kanser tedavisinde, ilaçların yan etkilerini ve çoklu ilaç direncini en aza indiren ve tek başına mAb'ların hedefe spesifik terapötik gücüne bir de sitotoksik ilacın güçlü etkisini birleştiren Antikor İlaç Konjugatları (Antibody Drug Conjugate, ADC) araştırılmaya başlanmıştır. Yürütülen proje kapsamında ovaryum kanserine yönelik antikor-ilaç konjugatı (ADC) oluşturabilmek için, ovaryum kanseri dokularında sağlıklı dokuya kıyasla yaklaşık 2,5 kat yüksek eksprese olduğu bilinen bir proteine bağlanan monoklonal antikoru kullanılacaktır. Konjuge edilecek sitotoksik ilaç olarak mikrotübül-hedefli bir sitotoksik ilaç olup, ADC sentezi sitotoksik ilacın bir bağlayıcı ile monoklonal antikora konjuge edilmesiyle tamamlanacaktır. Sentezlenecek olan ADC'nin fizikokimyasal ve biyokimyasal karakterizasyonu yapıldıktan sonra, bu ADC'nin terapötik etkinliği farklı karakterlere sahip ovaryum kanseri hücre hatları üzerinde in vitro olarak araştırılacaktır.



Ovaryum kanseri hücrelerinin konfokal mikroskop altındaki görüntüleri

Tozburun

Biyofotonik ve Optik Görüntüleme

Laboratuvarı

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. Proje, 31/03/2021 tarihinde başarıyla tamamlanmıştır. Şimdiye kadarki proje çıktıları: Bir adet SCIE araştırma makalesi; iki adet uluslararası konferans sunumu (SPIE/OSA 2019 European Conferences on biomedical Optics, Munich ve 2020 SPIE Photonics West, San Francisco); iki adet SPIE Conference Proceeding Papers.

İki Faz Kipleycisi ve Kromatik Dağılım ile Dalga-boyu-adımlayan Bir Lazer Kullanılarak Optik Bölgesi Seyrek Örnekleme Temelinde Çalışan Optik Eş-fazlı Tomografi Cihazının Geliştirilmesi (Yürütücü: Serhat Tozburun, TÜBİTAK 1003, Ref: #116E815, 2017-2021): Araştırma projesinde teknolojinin son ürünü geniş bir optik dalga boyu aralığını adımlama tekniğine sahip bir lazeri ışık kaynağı olarak kullanan ve optik bölgesi seyrek örnekleme 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 ölçekte kılcal damarlardan

volümetrik kan akış ölçümlerinin ve volümetrik anjiyografi çalışmalarının yapılabilmesine dair güçlü adımlarının atılabileceği öngörülmektedir. Proje, 16/06/2021 tarihinde başarıyla tamamlanmıştır. Şimdiye kadarki proje çıktıları: Bir adet ulusal patent başvurusu, 2020/13928 tescil numarasıyla 21/09/2021 tarihinde tescillenmiştir. Bir adet PCT patent başvurusu tamamlanmıştır. Üç adet uluslararası konferans sunumu (SPIE 2020 Photonics West, San Francisco); üç adet Proceedings yayın; bir adet ulusal özet konferans bildirisi, bir adet ulusal çalıştay ev sahipliği.

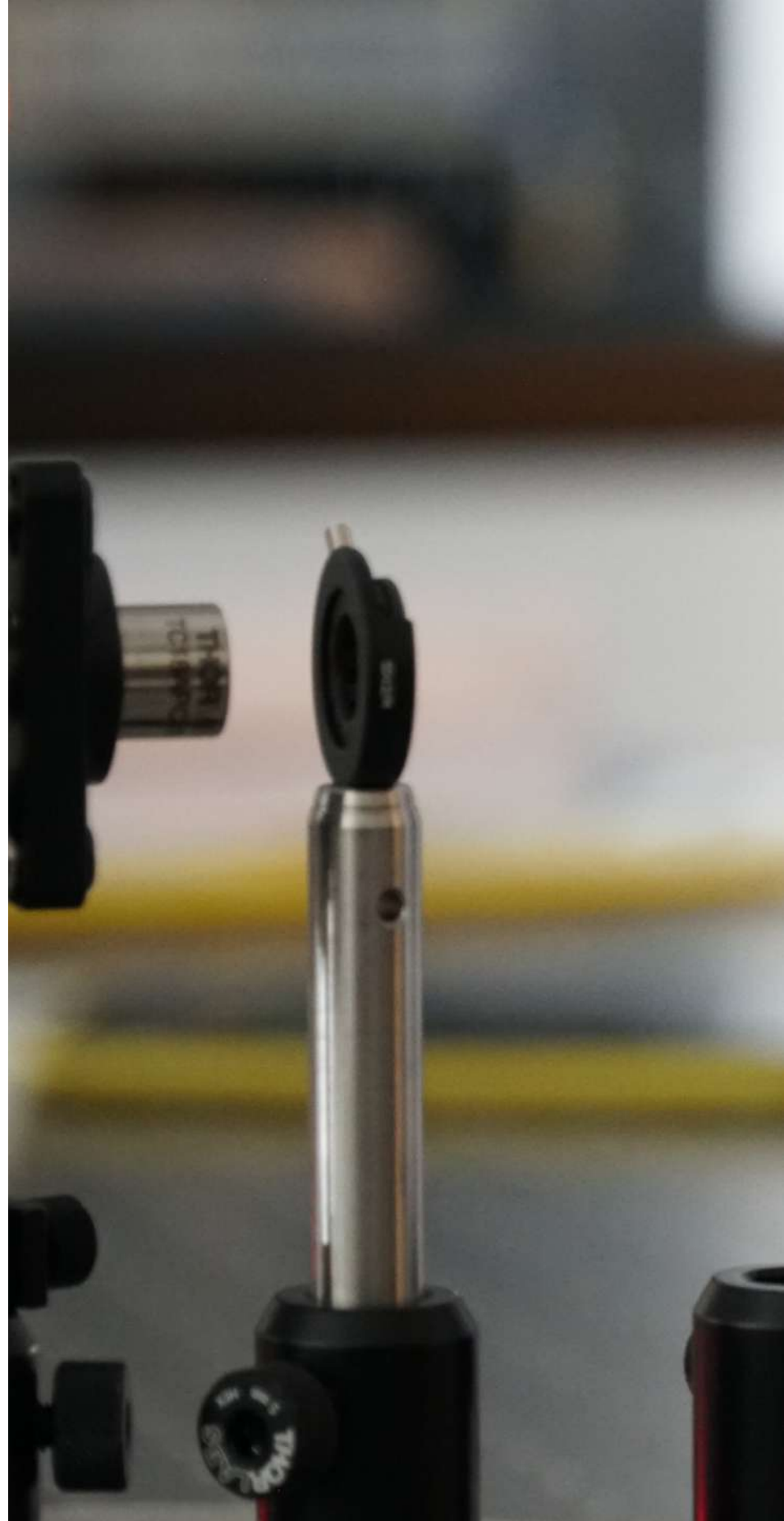
Sınırlandırılmış Foto-Isısal Erime/Ablasyon Sağlayan Yeni Nesil Bir Aparat Geliştirilmesi (Yürütücü: Serhat Tozburun, TÜBİTAK 1001, Ref: #117E985, 2018-2021): Geliştirilmesi esnasında Marie Skłodowska-Curie actions SEAL OF EXCELLENCE ödülüne layık görülen bir fikir üzerine temellendirilen bu araştırma 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 çıktıları: Bir adet ulusal patent başvurusu (başvuru tamamlandı); bir adet SCIE araştırma makalesi; üç adet uluslararası konferans sunumu (SPIE/OSA 2019 European Conferences on biomedical Optics, Munich; SPIE 2020 Photonics West, San Francisco, SPIE/OSA 2021 European Conferences on biomedical Optics, Munich); üç adet Proceedings yayın; bir adet ULAKBİM araştırma makalesi; dört 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- μ m eksen çözünürlüğü ve 0.6 mm eş-faz boyu üretir. Proje, 08/05/2021 tarihinde başarıyla tamamlanmıştır. Şimdiye kadarki proje çıktıları: İki adet uluslararası konferans sunumu (SPIE 2020 Photonics West, San Francisco ve SPIE/OSA 2021 European Conferences on biomedical Optics, Munich); iki adet Proceedings yayın; bir adet davetli ulusal konferans konuşması; iki 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- μ m ve genişliği yaklaşık 60-nm olan optik bant aralığını yüksek hızlarda (15-MHz seviyelerinde) tarayabilen bir lazer tasarımının geliştirilmesi amaçlanmıştır. Proje, 2019 yılı itibarıyla tamamlanmıştır. Proje ile elde edilen sonuçlar, 2018 TÜBA GEBİP başvurusunda öncü veri olarak kullanılmıştır. Başvuru aşaması başarıyla tamamlanmış ve ödül kazanılmıştır. 2018 TÜBA GEBİP ödülü kapsamındaki çalışmalar başarıyla tamamlanmıştır.



Optik Eş-Fazlı Tomografi Güdümlü Bir Lazerle Sinir Uyarımı Sisteminin Geliştirilmesi

(Yürütücü: Serhat Tozburun, TÜBİTAK 1001, Ref: #121E375, 2021-2024): Araştırma projesi ile; anlık, kesitsel olası ısısal doku hasarını sunan Optik Eş-fazlı Tomografi (OCT) ile güdümlü hale gelmiş lazerle sinir uyarım (LSU) düzenlemesini (hibrit sistemi) geliştirmek ve inşa etmek amaçlanmaktadır. Proje kapsamındaki alışma Yüksek Lisans tezine konu teşkil etmektedir. Önerilen hibrit sistem, LSU tekniğinin başarıyla klinik uygulamalara ve özellikle, vagus sinir uyarımı uygulamalarına etkin bir şekilde taşınması için yeni ısısal hasar kontrol yaklaşımlarına olan ihtiyaç karşılamaya yönelik olduğu değerlendirilmiştir.

Biyoinformatik

Platformu

Platform Direktörü: Gökhan Karakölah



Düzenleyici Rollerini Olan Transpozonların Tahminlenmesine Yönelik Bir Biyoinformatik Araç Geliştirilmesi ve Mezenkimal Epitelyal Dönüşüm Sürecinde Yer Alan Transpozonların Belirlenmesi (Yürütücü: Gökhan Karakülah

Araştırmacılar: Hani Alotaibi ve Serap Erkek):

Transpozonlar, genomda tekrar diziler şeklinde bulunan ve yeni kopyalarını yaratarak ya da bulundukları konumdan çıkarılarak yeni konumlara yerleşebilen DNA dizileridir. Hücrenin normal işlevini sürdürebilmesinin yanında, gelişim, farklılaşma ve hastalık gibi farklı biyolojik bağlamlarda rollerini olan transpozonlar, ökaryotik canlılarda gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynayan unsurların yaratılması ya da etkisizleştirilmesine katkı sunar. Bu proje kapsamında, bağlam özgül olarak değişkenlik gösteren ve yeni nesil dizileme teknikleriyle belirlenebilen erişilebilir genom bölgelerine katkı sunan transpozon türlerini tanımlayabilen ve bu transpozonların gen ifadesinin düzenlenmesi üzerine etkilerini istatistiksel olarak tahminleyebilen bir biyoinformatik aracın geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Bununla beraber proje kapsamında üretilen mezenkimal – epitelyal dönüşüm (MET) sürecine ilişkin erişilebilir kromatin bölgeleri verileri ile MET sürecinde rolü olan transpozonların keşfedilmesi amaçlanmaktadır. MET süreci gelişim ve kanser metastazı gibi biyolojik süreçlerde görülen bir hücre programlama olayıdır. Yakın zamana kadar MET süreci epitelyal – mezenkimal dönüşüm (EMT) sürecinin tersi olarak değerlendirilmiş ve MET'nin gerçekleşmesi için EMT tetikleyici faktörlerin kaldırılmasının yeterli olduğu düşünülmüştür. Buna rağmen, proje kapsamında yapılan çalışmalar MET düzenleyici transkripsiyonel ağların ve genomik

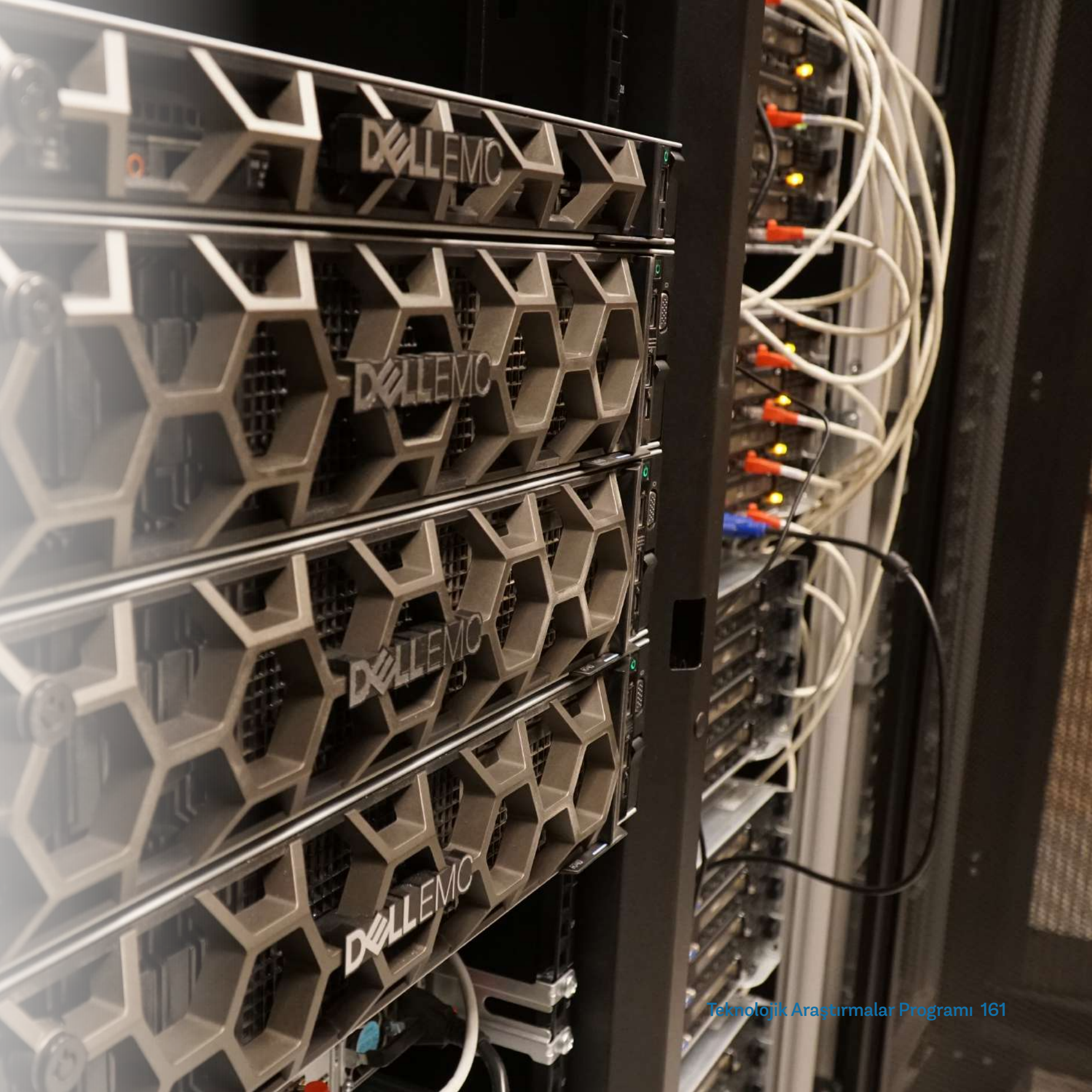
unsurların EMT'den farklı olduğunu göstermiştir. MET süreci sırasında kromatin yapısı dinamik bir şekilde değişmektedir ve MET sürecinde transkripsiyonel ağların transpozonlar aracılığıyla düzenlenmesi hakkında hiçbir çalışma bulunmamaktadır. MET süreçlerinde transpozon aracılığıyla ilişkilerin moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik proje kapsamında üretilen yeni nesil dizileme temelli veriler, farklı kanser tiplerinin transpozon aracılığıyla tedavisinin yanında, diagnostik ve prognostik biyobelirteçler olarak kullanılabilmesi açısından da büyük önem arz etmektedir. Yine MET'in transpozonlar aracılığıyla düzenlenmesine yönelik araştırmalar kapsamında proje ile geliştirilecek algoritmalar ve informatik aracın, yeni nesil dizileme temelli verilerde transpozonların gen ifadesinin düzenlenmesine açık kromatin bölgeleri ve transkripsiyon bağlanma motifleri sağlayarak gösterdiği katkının anlaşılması ve gen ifadesi düzenleyici ağların farklı biyolojik bağlamlarda da çalışılmasına yeni bir boyut eklemesi açısından büyük bir öneme sahip olacaktır.

Kişiyeye Özgü Optimal Diyet Önerisi için Mikrobiyota ve Genomik Temelli Bir Karar Destek Sistemi (Yürütücü: Gökhan Karakülah,

Araştırmacı: Yavuz Oktay): Son yıllardaki araştırmalar barsak mikrobiyomunun insan sağlığı üzerindeki önemine işaret etmektedir ve barsak mikrobiyotasının, çeşitli nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklarla yakından ilişkili olduğuna dair kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır. Bu kuvvetli bağlam ifade etmek için <beyin-barsak aksı> ifadesi literatürde sıklıkla kullanılmaktadır. Beyinden gelen sinyaller ve alınan gıdalar mikrobiyotayı şekillendirirken, mikrobiyal kompozisyon da enterik sinir sistemi, metabolitler ve bağışıklık hücreleri aracılığıyla beyine etki

etmektedir. Bu nedenle yeme alışkanlıklarının ve sonucunda ortaya çıkan bozuklukların, birlikte değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir. Mikrobiyom ile konakçı arasındaki ilişkilerin nedensellik çerçevesinde anlaşılması, yakın bir gelecekte, iyi yaşam, terapötik veya önleyici amaçlar için barsak mikrobiyomunun özel diyet müdahaleleriyle hedeflenen bir şekilde modüle edileceği öngörülmektedir. Mikrobiyom dizileme tekniği, kültür ortamında yetiştirmeye gerek duymadan insan mikrobiyotasını karakterize etmede geniş bir uygulama alanı bulmaktadır. Bununla beraber, yeni nesil dizileme temelli mikrobiyom profillemenin iyi yaşam ve klinik uygulamalara yönelik başarımı, bireyler arası genetik temelli çeşitlilik ve çok sayıda kafa karıştırıcı çevresel (diyet, ilaç kullanımı vb.) ve/veya konakçı faktörler (genel sağlık durumu vb.) nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Bireylerin sahip oldukları mikrobiyal imzaları ve yeme davranışlarıyla ilişkili genetik ve psikopatolojik faktörleri hesaplamalı teknikler aracılığıyla çözümleyerek, kişiye özgü diyet örüntülerinin yüksek doğrulukla belirlenmesini sağlamak, bu projenin çözmeyi hedeflediği ana problemini oluşturmaktadır. Bu proje bireye özgü optimal diyet örüntüsünün belirlenmesini sağlayan, yeni nesil dizileme temelli, sistem biyolojisi ve biyoinformatik tekniklerini kullanan sofistike bir ürünün geliştirilmesini kapsamaktadır. Proje boyunca bireylerin barsak mikrobiyota profillerini, sahip oldukları genetik arka plan ve olası psikopatolojik etkenleri bütünleşik bir şekilde çözümleyip, bireyin iyi yaşam için optimal diyet örüntüsünü belirlemesine yardımcı bir kit ve karar destek ürünü geliştirilecektir.

2021 yılı süresince yukarıda belirtilen araştırmalara ek olarak kurum içi ve dışı araştırmacılar ile işbirlikleri geliştirilmeye devam edilmiş ve TÜBİTAK destekli dokuz araştırma projesine araştırmacı/uzman ve danışmanlık düzeyinde doğrudan katkı sağlanmıştır. Platform altında hizmet vermekte olan yüksek performanslı hesaplamalı birimi ile İBG bünyesinde hesaplamalı araştırmalarını yürütmekte olan 35 araştırmacıya hesaplama ortamı sunulmakta ve bu ortamının geliştirilmesi, güncellenmesi ve bakımı sürdürülmektedir. Biyoinformatik ve özellikle genom analizleri konusunda araştırmacılarımıza bireysel eğitimler veren platformda, geçtiğimiz yıl içerisinde bir lisansüstü tezi tamamlanmıştır



Erdal

Kök Hücre ve Organoid Teknolojileri

Laboratuvarı

Grup Lideri: Esra Erdal



Kök Hücre ve Organoid Teknolojileri Laboratuvarı temel olarak iki alanda araştırma geliştirme faaliyetlerini sürdürmüştür. Bu alanlardan ilki, laboratuvar koşullarında normal doku gelişimi ve hastalıkların organoid teknolojisi kullanılarak modellenmesidir. Bu kapsamda, sağlıklı karaciğer organoidlerinde driver mutasyonlara bağlı pre-malin ve kanser süreçlerine gelişimin oluşturulmaya çalışıldığı ve iPSC'lerden elde edilen serebral organoidlerde bir nadir hastalık olan Rett sendromu modelinin geliştirilmesi ile ilgili projelerde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bunun yanı sıra, iPSC'lerden biyomühendislik yaklaşımları ile farklılaştırılarak geliştirilen Kornea organoidleri ve karakterizasyonları projemizde sona gelmiş ve yayına hazırlanma çalışmaları başlamıştır. Grubun faaliyet gösterdiği ikinci alan ise, Hepatosellüler Karsinoma'da, kanser kök hücre plastisitesine bağlı agresif fenotipin ortaya çıkmasında rol alan ve ileride tedavi hedefi olabilecek yeni mekanizmaların belirlenmesidir.

Bu alan kapsamında kanser hücrelerinin kemoterapötik ilaçlara karşı direnç gelişimi süreçleri ve bu süreçteki hücre plastisitesi (kanseri kök hücre alt popülasyonu oranları) ve sinyal yollarındaki değişimler incelenmiştir. Yürütülen çalışma ile Wnt/TGFB patwayindeki değişimlerin kanser hücrelerinin Regorafenib direncinde rol oynadığı özellikle regorafenibe dirençli hücre hatlarının yüksek oranda TGFB ekspresyonu sergiledikleri gösterilmiştir. Bu çalışmada dirençli hücrelerdeki artmış TGFB yolağının inhibisyonunun Regorafenibin etkinliğini anlamlı bir şekilde artırdığı ve terapötik bir yaklaşım için kullanılabileceği gösterilmiştir (Karabici M., 2021 Frontiers Cell and Developmental Biology). Benzer şekilde senesens ile indüklenen kök hücre fenotipinin tümörögenezdeki rolünü HCC'de ilk

kez tanımlayan çalışma yayına kabul edilmiştir (Karabici M., 2021, Molecular Oncology). Buna ilaveten, başka bir çalışmada, LGR5/R-Spo1/Wnt3a yolağının, spesifik olarak HCC'nin hepatoblast benzeri alt tiplerinde, kanonikal Wnt yolağının aktivasyonu ve buna bağlı agresif fenotipin görülmesine neden olduğu belirlenmiştir (Akbari S., 2021, Cellular Signalling).

Kök Hücre ve Organoid Teknolojileri Laboratuvarı yürütücülüğünde ve/veya ortaklığında devam eden/tamamlanan projeler şu şekildedir:

Karaciğer Kanserinin Modellenmesinde İndüklenebilir Pluripotent Kök Hücre (iPSC) Kaynaklı Hepatik Organoidler (Yürütücü: Esra Erdal, Araştırmacılar: Şerif Şentürk TÜBİTAK 1001, Ref: #117Z858, 2018-2021): İnsan karaciğer kanserinin patogenezi anlamakta hücre hatları ve hayvan modelleri yetersizdir. Projenin amacı, sağlıklı gönüllülerden elde edilen iPSC kaynaklı hepatik organoidlerde Crispr/Cas9 gen düzenleme sistemi kullanarak, karaciğer kanserinde sıklıkla rastlanan hTERT, p53, APC ve NF1 mutasyonlarını oluşturmak ve mutant organoidlerin tümörü başlatma kapasitelerini test etmektir. Bu kapsamda önemli olarak, p53 KO edilen organoidlerde, mutasyonu taşımayanlara göre, proliferatif indexin anlamlı şekilde fazla olduğu ve karaciğer kanseri pre-malin süreçlerde görülen patolojik değişimlerin varlığı tespit edilmiştir. Projenin sonuç raporu gönderilmiş olup, kurul tarafından kabul almış ve proje kapatılmıştır. Elde edilen veriler yayınlanmak üzere düzenlenmektedir.

In-vitro Üç Boyutlu Serebral Organoid Kültür Temelli Çip-Üstü-Rett Sendromu Modelinin Geliştirilmesi (Yürütücü: Özlem Yeşil, Araştırmacı: Şerif Şentürk, Danışman: Esra Erdal, TÜBİTAK 1001,

Ref # 119M578, 2020-2022): Bu projede amaç; CRISPR/Cas9 genom düzenleme teknolojisinin kullanılmasıyla, indüklenmiş pluripotent kök hücrelerinde (iPKH), henüz tedavisi olmayan ve biyomimetik prelinik modeli geliştirilmemiş nadir genetik hastalıklar grubundaki Rett Sendromu (RTT) hastalığının nedeni olan MECP2 geninde nonsense mutasyon oluşturarak, 2B statik, 3B statik-dinamik ve sonrasında 3B serebral organoid kültür temelli yeni tasarım çip-üstü-Rett Sendromu modelinin geliştirilmesi ve karakterizasyonudur. Bu çalışmada bugüne kadar sağlıklı gönüllülerden statik ve dinamik koşullarda beyin organoidleri başarılı bir şekilde oluşturulup karakterize edilmiştir. Ek olarak, MECP2 geninde mutasyon oluşturma çalışmaları devam etmektedir.

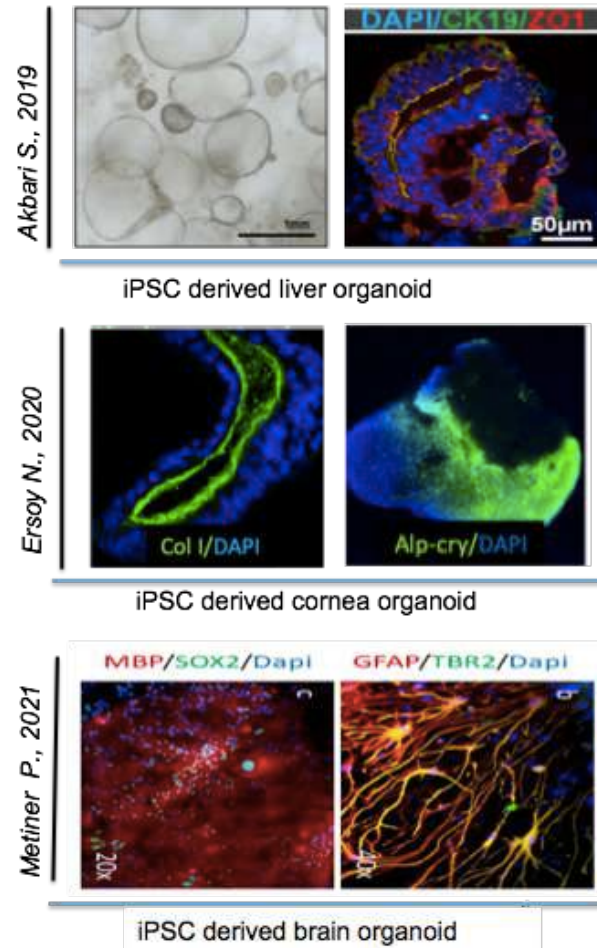
Sitrülinemi Hastalığında İnsan Karaciğer Kimerik Fare Modelinin Oluşturulması

(Yürütücü: Nur Arslan. Araştırmacı: Hülya Ayar Kayalı Danışman: Esra Erdal, TÜBİTAK 1001, Ref # 219S733, 2019-2022): Projenin amacı, sitrülinemi hastalığına sahip olan insanların hepatositlerini içeren ve hastalık fenotipini gösteren uzun süreli bir fare modeli oluşturulmasıdır. Sağlıklı ve hasta karaciğer organoidlerinin, immün sistemi ve karaciğeri insansılaştırılmaya uygun FRG farelere dalak içi enjeksiyonu ile fare karaciğerinde %70-90 kimerizm oluşturulacağı bir model geliştirilmesi planlanmaktadır. Bu model, Sitrülinemi patogenezi anlamak ve ilaç keşiflerinde kullanılabilecek ilk model olması bakımından çok değerlidir. Çalışmalarda halihazırda organoidlerde hastalık ilintili üre metabolizma enzimlerinden ASS1 in ve bazı metabolitlerin tayini metotlarının optimizasyonuna başlanmıştır. Ancak, çok büyük bir şanssızlıkla, var olan ve geliştirilecek modelin temelini oluşturan FRG fare klonlarında

fareler önce doğurmamaya ve sonrada ölmeye başlamışlardır. Fare temininde yaşanan sorunlar nedeniyle proje durdurulmuştur.

Sorafenib Dirençli Hücreler ve Parental Hücreler ile Oluşturulan Çok Hücreli 3-D Tümör Sferoid Modelinde Sorafenib Dirençli Hücrelerin Regorafenib Cevabının İncelenmesi

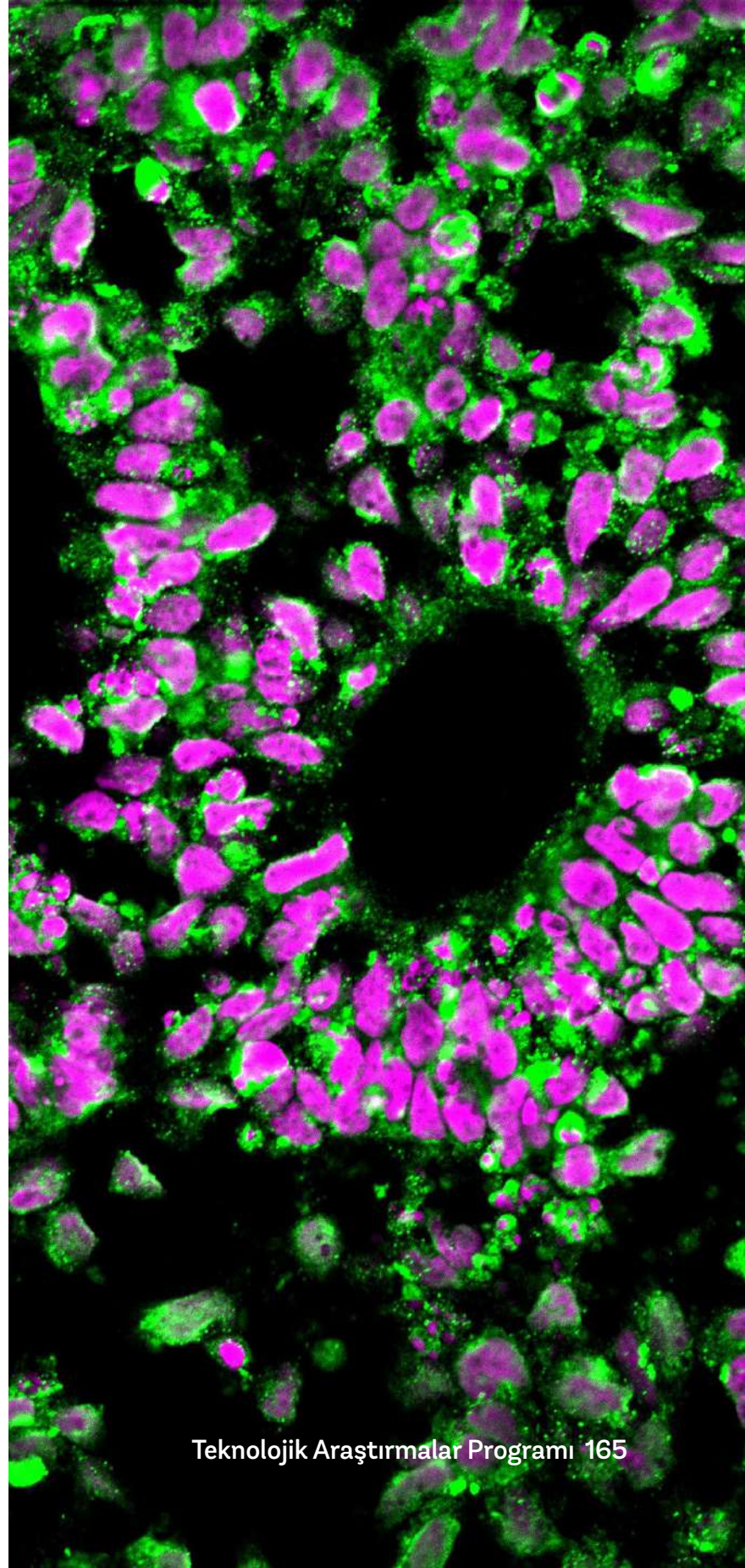
(Yürütücü: Zeynep Fırtına Karagonlar. Danışman: Esra Erdal, TÜBİTAK 1001, Ref # 118S542, 2019-2022): Bu projenin genel amacı mikroçevre modelinin taklit edildiği bir üç boyutlu karaciğer



kanseri hücre kültürü modelinde, sorafenib direnci kazandırılmış kanser hücrelerinde, diğer bir tedavi alternatifi olan Regorafenib'in etkilerini anlamaktır. Bu kapsamda, atasal ve sorafenib dirençli HCC hücre hatlarında tümör mikroçevreyi taklit edecek şekilde, stellate hücreler ve makrofajlarla ko-kültür edilen üç boyutlu sferoidler oluşturulmuştur.

Hepatik Organoidlerde, Kültür Mikroçevre Modifikasyonlarının, Fonksiyon ve Matürasyona Etkilerinin Tek Hücre Seviyesinde İncelenmesi (Yürütücü: Esra Erdal. Araştırmacılar:

Alper Bağrıyanık, Özlem Yeşil Çelikaş, Soheil Akbari. Danışmanlar: Uğur Sezerman, Hilmi Orhan. TÜBİTAK 1001, Ref # 221S447, 2021-2024): Bu projenin genel amacı, kültür ortamında yapılacak değişiklikler ile hepatik organoidleri fizyolojik olarak erişkin karaciğerine benzer olgunlukta olan yapılara dönüştürmektir ve hücresel içeriklerinin değişimini tek hücre düzeyinde incelemektir. Ayrıca bu projede hepatik organoidleri üretirken kullanılan konvansiyonel matrikislere alternatif bulma çalışmaları da yapılarak yeni bir matriks ve bu matriksin olgunlaşma süreçlerindeki etkisi de analiz edilecektir. Oluşturulan bu model ilaç sektöründe ciddi şekilde ihtiyaç duyulan hepatoksisite gibi analizlerde benzersiz bir platform olma potansiyeline sahiptir.



Çetin

Nanofotonik ve Biyotanımlama Sistemleri

Laboratuvarı

Grup Lideri: Arif Engin Çetin



Plazmonik Hücre Sitometri Platformu

(Yürütücü: Dr. Arif Engin ÇETİN, 3501 TÜBİTAK, 2019-2022, Ref: 119E111): Bu projede, hücrelerin biyofiziksel özelliklerini ve kanser ilaçlarına verdiği tepkiyi ex vivo olarak saptayan bir plazmonik platform geliştirilmiştir. Sistemin; hücrelerin proliferasyon ve terapötik profillemesini, hücrelerin ağırlıklarındaki değişimi yüksek hassasiyetle belirleyerek yapabildiği başarıyla gösterilmiş ve çalışmanın sonuçları ACS Nano dergisinde yayınlanmıştır. Ortaya çıkarılan yöntem ve teknoloji ile ilgili patent başvurusu yapılmıştır.

FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi) Hastalığı Tanı Platformu

(Yürütücü: Dr. Arif Engin ÇETİN, 1005 TÜBİTAK, 2020-2022, Ref: 119E649): Bu projede, dünya genelinde oldukça yaygın olan FMF hastalığının erken tanısı için, ekonomik, güvenilir, hızlı sonuç veren ve taşınabilir bir biyosensör sistemi geliştirilmiştir. Sistem, nano-parçacık temelli biyo-çiplerin yüksek hassasiyetle tanımlama özelliklerini kullanarak, hasta örneklerinde sağlıklı bireylerden daha fazla sentezi yapılan bir biyo-belirtecini tespitinin yapılmasıyla FMF hastalık tanısını koymaktadır. Geliştirilen teknolojinin prototipi ortaya çıkarılmış ve hasta örnekleriyle testleri devam etmektedir. Ayrıca, teknolojinin patent hazırlık çalışmaları devam etmektedir.

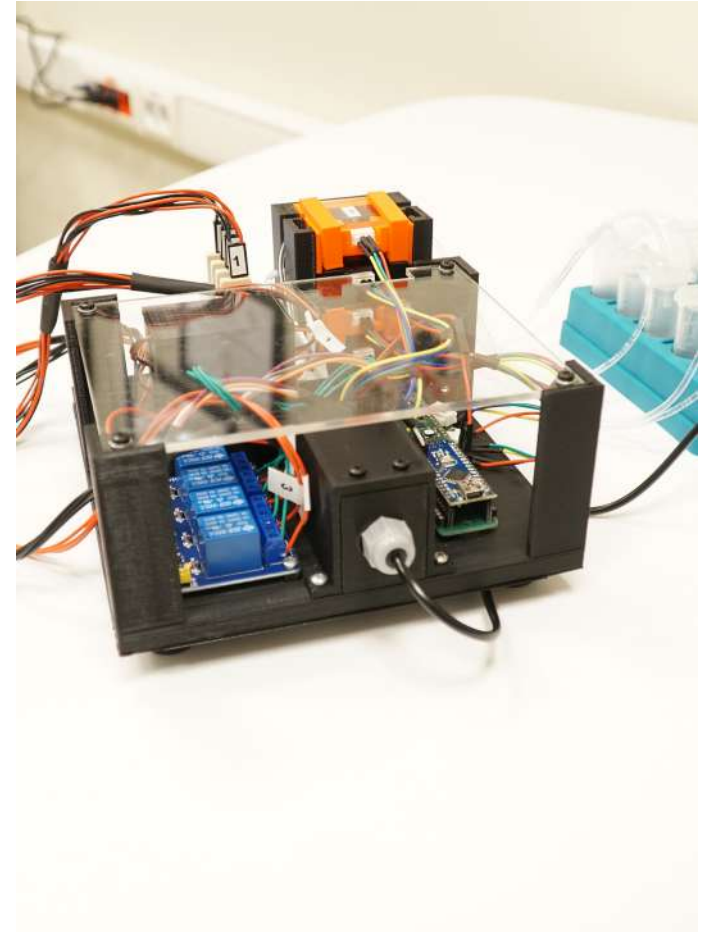
Otomatik ve Taşınabilir SPR Platformu

(Danışman: Dr. Arif Engin ÇETİN, 2218 TÜBİTAK, 2020-2021, Ref: 118C458): Bu projede, özellikle farmakolojide etken maddelerin keşfinde sıklıkla kullanılan ticari yüzey plazmon (SPR) sistemleriyle aynı prensipte çalışan taşınabilir ve düşük maliyetli bir biyosensör platformu geliştirilmiştir. Yazılımı ve donanımı tamamen yerli ve milli

imkanlarla geliştirilen teknoloji ile ilgili testler devam etmektedir.

Yüksek Alan Derinlikli ve İnkübatörlü Odak İstifleme Mikroskobu

(Danışman: Dr. Arif Engin ÇETİN, 1507 TÜBİTAK, 2020-2021, Ref: 7201148): Bu projede; kolorektal kanserli hastaların primer tümör organoidlerinde, farklı kemoterapi rejimlerinin organoid morfolojileri üzerine etkilerinin görüntülenerek değerlendirilmesini sağlayan bir platform geliştirilmektedir. Sistemin; ticari bir ürün haline getirilmesi için TÜBİTAK projesi kapsamında bir sanayi kuruluşuyla ortak çalışmalar yürütülmektedir.



Güven

Terapötik Biyomühendislik

Laboratuvarı

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, TÜBİTAK 1003, No: 218S989, 2020-2023): 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 gerçekleştirilmektedir.

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, TÜBİTAK 1003, No: 318S208, 2019-2021): 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 gerçekleştirilmektedir.

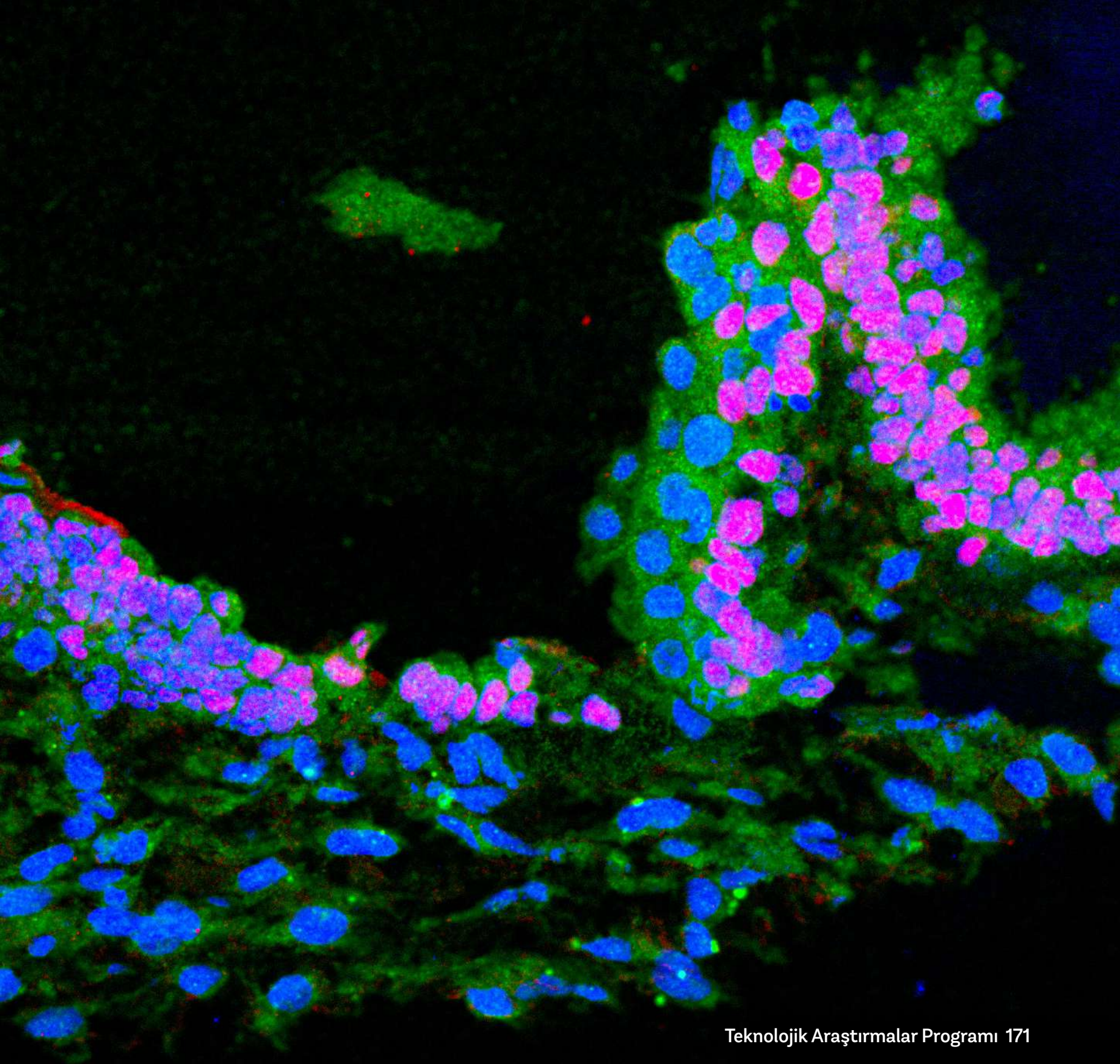
Mikroakışkan Biyoreaktörler Kullanılarak Dinamik Kültür Koşullarında Osteojenik Niş Geliştirilmesi (Yürütücü: Sinan Güven, TÜBİTAK 3501, No: 118S477, 2018-2020): Kemik doku mühendisliği ile mezenşimal kök hücrelerden

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.

Aak-Insight_Aniridia - Kornea Opaklaşmasının Önlenmesine Yada Tedavi Edilmesine Yönelik Yenilikçi Terapötik Yöntemler (Yürütücü: Sinan Güven, European Joint Programme Rare Diseases, TÜBİTAK 121S276, 2021-2024): Aniridia, normal göz gelişimi ve işlevi için gerekli bir proteini düzgün bir şekilde üretemeyen PAX6 genindeki mutasyonların neden olduğu, nadir görülen, kalıtsal bir hastalıktır. Günümüzde bu kör edici hastalığın etkili bir tedavisi yoktur. Bu proje kapsamında başka hastalıkların tedavisi için halihazırda onaylanmış üç ilacın etki mekanizmalarının, kornea şeffaflığını geri kazandırarak mevcut körlüğü önlemede veya tedavi etmede etkili olabileceğini kuvvetle önermektedir. AAK-INSIGHT, bu nadir hastalığın fenotipini tersine çevirmek ve gen tedavisiyle birlikte seçilen ilaçları doğrulamak için AB ortaklarının tamamlayıcı uzmanlık, gelişmiş araçlar ve ilgili hastalık modelleri ile birleştirmektedir. Bu terapötik adaylar, geliştirilen veya hastalardan izole edilen çeşitli hücresel modellerde ve ayrıca amaca yönelik tasarlanmış fare modellerinde test edecektir. Proje, bu moleküllerin kornea hücrelerinde PAX6 üzerinde etki ettiği mekanizmanın belirlenmesine odaklanmaktadır. Avrupalı uzmanların bir araya gelerek, ilk kez aynı hücresel ve hayvan modellerinde potansiyel terapötik araçların araştırılmasıyla, aniridia hastalarına yönelik tedavi yönteminin geliştirmesi hedeflenmektedir.



Koçer

Yeni Viral Hastalıklar

Laboratuvarı

Grup Lideri: Zeynep A. Koçer



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) yabanıl su kuşlarında taşınmakta olup, kuşlarda asemptomatik gastrointestinal hastalığa yol açmaktadır. Yabanıl su kuşlarının yanı sıra, domuz, insan, köpek, kedi, at, deniz memelileri ve kümes hayvanları gibi birçok organizmayı da enfekte edebilmektedir. Yabanıl su kuşları ağız yoluyla aldıkları virüsler ile enfekte olmakta, gastroenterik enfeksiyon sonrası dışkılama ile bu virüsleri sucul ortamlara, yani çevrelerine yaymaktadır. Dışkılama yolu ile sucul ortamlara bırakılan bu virüsler zamanla tortulara çökebilme, çevresel koşullara dayanıklılıklarına bağlı olarak, bir süre sonra diğer kuşları ve memeli türlerini de enfekte edebilmektedir. Dolayısıyla, çevresel dayanıklılığı yüksek olan ve abiyotik kaynaklarda enfeksiyöz yetisini koruyabilen virüsler, doğada tür içi ve türler arası geçişkenlik gösterebilmektedir. Bu da kuşlarda taşınan virüslerin zoonotik yetisini arttırmasına ve lokal veya yaygın salgınlara yol açmasına sebep olabilmektedir.

2018-2019 yılları arasında yürütülen ve 2019 yılında başarıyla tamamlanan TÜBİTAK 2232 programı tarafından desteklenmiş, 118C004 nolu ve "Sulak Alanlarda Bulunan Tortularda İnfluenza A Virüslerinin Yaygınlığı ve Çeşitliliği" başlıklı proje kapsamında sucul ortamlardaki tortu örnekleri, moleküler yöntemler ile influenza virüsü açısından taranmıştır. Virüs taraması İAV'lerinin en korunaklı geni olan matriks genine özgü primerler kullanılarak gerçekleştirilmiş, tarama sonunda örneklerin %22'sinde influenza virüsünün matriks genine rastlanmıştır. Çevresel örneklerde bulunan virüslerin kültür ortamında

izolasyonu genellikle kapsamlı bir optimizasyon gerektirmektedir. Mart 2020 itibarıyla kabul edilen 2020.KB.SAG.024 nolu bu projenin temel hedefi tortu gibi komplike içeriği olan abiyotik kaynaklarda bulunan İAV'lerinin moleküler ve kültür yöntemleri ile saptama alt limitlerinin belirlenmesidir. Çalışmanın sonuçlarına göre, tortu örneklerinden moleküler yöntemler ile virüs saptama limiti tatlı su tortu örnekleri için 102.5 EID50/ml, tuzlu su tortu örneklerinde ise 103.5-105.5 EID50/ml olarak belirlenmiştir. Kültür yöntemi ile virüs saptama limiti ise her iki örnek için de 104.5 EID50/ml olarak belirlenmiştir. Bu proje kapsamında yapılan çalışmalar bir yüksek lisans tez çalışması olup Şubat 2021'de tamamlanmıştır. 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 risklerinin değerlendirilebilmesi açısından oldukça önemlidir. Projenin çıktıları ile yayınlanacak makalenin yazımı son aşamaya ulaşmış, başvuru sürecine hazırlanılmaktadır.

Kıyı Kuşlarında Bulunan İnfluenza Virüslerinin Salgın Oluşturma Risklerinin Moleküler Açidan Değerlendirilmesi (Yürütücü: Zeynep A. Koçer, Araştırmacı: Ortaç Onmuş, TÜBİTAK 1001, Ref: #120O564, 2021-2024):

Bu projede, ülkemizde kış göçmeni olarak konaklayan, insanlarla olası temaslarda ya da aynı alanlarda bulunan kıyı kuşları tarafından taşınan, düşük patojenli influenza A virüslerinin tanımlanması ve salgın oluşturma riski olan suşların saptanması amaçlanmaktadır. Sürekli değişen çevre koşulları ile birlikte, epidemi veya pandemiye yol açma riski olan zoonoz viral hastalıklarda dünya genelinde ciddi bir artış

görülmektedir. Influenza A virüsleri son 100 yılda insanlarda sebep oldukları dört büyük pandemi ile zoonoz patojenlerin başında gelmektedir. Hemen her türü yabani göçmen su kuşlarınca taşınan ve asemptomatik gastroenterik rahatsızlığa yol açan bu virüsler, insanlara geçtikleri takdirde orta şiddetliden, ölümlü vakalara varan ciddi solunum yolu rahatsızlıklarına yol açarlar. Bu sebeple yabani su kuşlarında doğal olarak sirküle eden düşük patojenli influenza A virüslerinin tanımlanması ve geçirdikleri genetik ve antijenik değişikliklerin takibi, olası salgın veya pandemilere karşı önlem alma açısından oldukça önemlidir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kıyı kuşlarının influenza ekolojisi ve evrimi, hatta konak organizmalararası hastalık geçişi açısından oldukça önemli bir role sahip oldukları gösterilmiştir. Bu projede, en önemli kuş göç yollarından ikisi olan Akdeniz/Karadeniz ile Batı Asya/Doğu Afrika göç yolları üzerindeki ülkemizde konaklayan göçmen ve yerli kıyı kuşlarının taşıdığı, düşük patojenli influenza A virüslerinin yıllara ve lokasyonlara göre prevalansının saptanması, tanımlanan virüslerin alt tiplerinin belirlenmesi ve izole edilen virüslerin genomundaki genetik değişiklikler taranarak toplum ve hayvan sağlığı açısından salgın oluşturma risklerinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir. Ayrıca kıyı kuşları ile aynı ortamı paylaşan flamingolardan da örnek toplanacak olması bu değerlendirmenin daha kapsamlı yapılmasına olanak sağlayacaktır.

Ülkemizin doğu, batı, kuzey ve güney bölgelerini kapsayan bu proje, bu alanda Türkiye’de yapılan ilk geniş kapsamlı risk değerlendirme çalışması olacaktır. Projeden çıkacak verilerin ulusal ve uluslararası düzeyde önem taşıması beklenmektedir. Elde edilecek bulgular, global düzeydeki influenza sürveyans çalışmaları

açısından sürekli bir “boşluk” olarak nitelendirilen, Avrasya bölgesinin kalbi Türkiye’nin de influenza iletişim ağının bir parçası olmasını sağlayacaktır. Ayrıca elde edilecek bulgular, ülkemiz sınırları içerisinde bulunan kümes hayvanları, atlar, domuzlar ve insanlar için olası bir salgın riskini öngörmemize, gerekli kurumları uyarmamıza ve önlemler alınmasına olanak sağlayacaktır. Ülkemiz sınırlarında görülme olasılığı olan influenza virüslerinin saptanmasını ve insan-hayvan arayüzündeki riskleri değerlendirmeyi hedefleyen bu proje, olası salgınlara karşı var olan ulusal acil eylem planlarımızın iyileştirilebilmesi için de altyapı oluşturacaktır.

Proje kapsamında, 2021 yılında Türkiye’nin 8 farklı bölgesindeki sulak alanlardan (Gediz Deltası, Manyas Kuş Cenneti, Meriç Deltası, Kulu Düden Gölü, Göksu Deltası, Kızılırmak Deltası, Çıldır Gölü, Van Gölü), özellikle kıyı kuşlarına ve diğer su kuşlarına ait, 800 dışkı örneği başarılı bir şekilde toplanmıştır. Daha sonra bu örneklerden viral RNA izolasyonu yapılmış ve İAV’ünün en korunmuş geni olan matriks geni açısından rRT-PCR ile taranmıştır. Yapılan çalışmaların sonunda 336 örneğin İAV yönünden pozitif olduğu saptanmıştır. Pozitif örneklerin tamamı virüs izolasyonu için embriyolu tavuk yumurtalarına inoküle edilmiştir. Moleküler yollarla İAV-pozitif olduğu saptanan örneklerden virüs izolasyon çalışmaları devam etmektedir. Şu ana kadar dokuz ayrı virüs izole edilmiş fakat bu virüslerin İAV olmadığı tespit edilmiştir. Projenin ikinci senesinde de aynı bölgelerden örnek toplanacak, bölgesel İAV pervelansı sonuçlarına bakılıp yumurta kültüründe virüs izolasyon çalışmalarına devam edilecektir. Kültür sonucu izole edilen İAV suşlarının tüm genomu çoğaltılarak bu suşların genetik yapıları detaylı olarak incelenecek ve risk değerlendirmesi yapılacaktır.

İnaktif Trivalan Grip Aşısı Formülasyonunun Geliştirilmesi

(Yürütücü: Ayşe Nalbantsoy, Araştırmacılar: Zeynep A. Koçer, Emel Öykü Çetin Uyanıkgil, Nazlı Sarıkahya, Danışman: Fethiye Çöven, TÜBİTAK 1001, Ref: #220S065, 2021-2023): İnfluenza (mevsimsel grip) başlıca burun, boğaz, bronşlar ve bazen akciğerleri etkileyen, hafif veya ağır bir seyir gösterebilen, bulaşıcı bir viral hastalıktır. Dolaşımda bulunan influenza virüsleri mevsimsel gribe neden olmakla birlikte, antijenik yapısında değişiklikler sonucu pandemilere de neden olabilmektedirler. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) raporlarına göre yılda dünya nüfusunun yaklaşık %5-10'u bu virüse yakalanmakta ve yaklaşık 290 ile 650 bin arasında insan hayatını kaybetmektedir. Ülkemizde de kış aylarında başlayan mevsimsel grip nüfusun önemli bir kesimini etkilemektedir.

İnfluenza virüs kaynaklı mevsimsel gribe karşı mücadelede en etkili yöntemin aşılama olduğu bilinmektedir. Virüsün antijenik yapısında meydana gelen mutasyonlar sonucunda her yıl aşı formülasyonlarının düzenlenmesi gerekmektedir. Günümüzde influenzaya karşı kullanılan aşılar inaktif aşılar, canlı zayıflatılmış aşılar ve rekombinant aşılardır. Bu etkene karşı aşılardan birçoğu inaktif influenza aşıları olarak piyasada bulunmaktadır. Bu aşılar güvenli olmasına rağmen canlı zayıflatılmış aşılarla göre daha az immünojeniktir. Bu nedenle adjuvan kullanımı gerektirmektedir. Adjuvanlar, daha güçlü ve uzun süreli immün yanıt oluşturmaya yardımcı olan yapısal bileşiklerdir.

Bu proje kapsamında, ülkemize özgü prototip inaktif trivalan mevsimsel grip aşı formülasyonunun geliştirilmesi planlanmaktadır. Ülkemiz mevsimsel

grip vakalarından izole edilmiş iki influenza A tipi ve bir influenza B virüs tipinin, SPF ETY sisteminde üretilerek beta-propiyolakton ile inaktive edilmesi, sonrasında saflaştırılarak EID50 değerlerine göre belirlenen trivalan virüs formülasyonuna adjuvan eklenmesi ile formüle edilmesi amaçlanmaktadır. Adjuvan olarak Alum ve ülkemiz endemik bitkisi *Cephalaria spp.*'den izole edilmiş saponin molekül kombinasyonları kullanılacaktır. İnaktif aşı formülasyonunun etkinliği kobayların kas içi immünizasyonu sonrası serum örneklerindeki virüs spesifik antikorların ELISA ve hemagglütinasyon-inhibisyon (HI) testi ile belirlenecektir. Ayrıca farklı sitokin düzeylerindeki değişim ELISA testi, hücresel yanıt splenosit proliferasyon testi ve T hücre yanıt akış sitometrisi ile analiz edilecektir. Geliştirilecek formülasyonun koruyuculuğu, influenza virüs nötralizan antikorlarının HI testi ve serum-virüs karışımının Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) hücrelerine uygulanarak mikronötralizasyon yöntemi ile analiz edilmesiyle belirlenecektir. Projenin başarıyla tamamlanması durumunda, prototip inaktif trivalan influenza aşı adayı ekonomik ve dünya pazarıyla rekabet edebilecek düzeyde geliştirilerek ilaç firmalarına ülkesel üretim için sunulacaktır. Bu sayede ülkemizde influenza aşı üretiminin geliştirilmesine öncülük edilecek ve oluşturulacak model sistemin diğer aşılardan üretiminde de kullanılmasını teşvik ederek ülkemizde aşı üretimine yönelik girişimlere de önemli katkı sağlanacaktır.

Sözleşmesi 2021 yılının Mart ayında başlayan bu proje kapsamında, mevsimsel İAV'lerini temsil eden H1N1 ve H3N2 alt tipli virüsler ile influenza B virüs suşu hücre kültürü yöntemi ile izole edilmiş, SPF yumurtalarda çoğaltılmak üzere

İzmir Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsüne gönderilmiştir. H1N1 ve influenza B virüslerinin seri yumurta pasajları tamamlanmış ve enfeksiyöz virüs titrelerinin ölçümleri EID50 değeri olarak İBG'de gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada, yumurtaya adaptasyonun gerçekleştiği pasajın, değişen viral titreye ve HA geninde meydana gelen değişikliklere göre belirleme işlemleri devam etmektedir. Yumurta adaptasyonu öncesi ve sonrası tüm virüs genomunun karşılaştırılması için, H1N1 ve influenza B virüslerinin yumurta adaptasyonu öncesi tüm genomları çoğaltılmış, yumurta adaptasyonu pasajının belirlenmesinin ardından bu pasajlardan izole edilecek virüslerin tüm genom çoğaltma süreci ise devam etmektedir.

2018-2019 ve 2019-2020 Sezonlarında Ege Bölgesinde Görülen Mevsimsel İnfluenza A Virüslerinde Ortaya Çıkan Genetik Varyasyonların ve Olası Gen Takası Olgusunun Değerlendirilmesi

(Yürütücü: Zeynep A. Koçer, Araştırmacılar: Prof. Dr. Ayça Arzu Sayiner, Uzm. Dr. Özgür Appak, DEÜ-BAP, Ref: #2020.KB.SAG.034, 2021-2022): Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, mevsimsel influenza virüsleri her yıl dünya genelinde 3-5 milyon arası bireyde şiddetli rahatsızlığa yol açmakta, bu vakalardan 290.000 ile 650.000'i maalesef ölümle sonuçlanmaktadır (DSÖ, 2018). Her ne kadar mevsimsel influenza virüslerine karşı kullanılan mevcut bir aşı olsa da, influenza virüslerinin enfeksiyon döngüleri (Chambers vd., 2014; Broberg vd. 2015, Kim vd., 2018) ve aşı geliştirme işlemleri sırasında beklenmedik genetik değişimlere uğraması (Parker, vd., 2016, Kim vd., 2018), mevcut aşılardan beklenen verimi gösterememesine neden olmaktadır. Yeni nesil dizileme teknolojisinin günümüzde yapılan bilimsel çalışmalara daha fazla dahil olmasıyla, virüs genomunda ortaya çıkan

majör varyasyonların yanı sıra minör varyasyonların tespiti de kolaylaşmıştır. Öyle ki, yapılan bazı çalışmalarda, virüsün bağışıklık sisteminden kaçmasını sağlayan antijenik değişimlerde ve virüs geçişkenliğini arttıran mutasyonlarda virüs popülasyonundaki minör varyasyonların önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (Poon vd., 2016; Dinis vd., 2016). Dolayısıyla, bu genetik değişimlerin yakın takibi, üretilen aşılarda içinde yer alan influenza suşlarının doğruya en yakın seçilmesinde ve daha etkili antivirallerin geliştirilebilmesinde oldukça önemlidir. Bu çalışma kapsamında, 2018-2020 yılları arasında ülkemizde dolaşımda olan mevsimsel H1N1 ve H3N2 virüslerinin genomlarında ortaya çıkan genetik varyasyonların yeni nesil dizileme yolu ile saptanması; saptanan bu varyasyonların genomdaki lokasyonlarına dayalı in silico yapısal analizlerinin gerçekleştirilmesi ve tüm genom dizilemesi yapılan her bir virüse özgü gen segmentlerinin filogenetik kökenlerine bakılması amaçlanmaktadır. Filogenetik analizler, influenza sezonu sırasında H1N1 ve H3N2 virüsleri arasında ko-enfeksiyona dayalı gen takası olgusunun ne sıklıkla görüldüğünün ve hangi gen kombinasyonlarının daha avantajlı olduğunun anlaşılması açısından önemli olacaktır. İnsanlarda mevsimsel influenza hastalığına yol açan bir diğer virüs olan influenza B virüsleriyle influenza A virüsleri arasında gen takası görülmediğinden, influenza B virüsleri çalışma kapsamında yer almamaktadır. Bu projeden elde edilecek çıktılar, influenza A virüslerinin genomlarında görülen antijenik ve genetik değişimlerin mevcut antiviral ve aşılardan daha etkin tasarlanabilmesine olanak sağlayacaktır.

2021 Nisan ayında başlanan projede, 2018-2019 influenza sezonunda ve 2019-2020 influenza

sezonunun ilk aylarında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ayça Arzu Sayiner ve ekibi tarafından toplanmış ve solunum yolu hastalıklarına sebep olan virüsler için test edilmiş ve arşiv materyali olarak TAE tampon solüsyonunda saklanan nazofarenks örnekleri proje yürütücüsüne teslim edilmiştir. Önerilen projede, bahsi geçen nazofarenks sürüntü örneklerinden influenza A-pozitif olduğu saptanan ve alt tipleri belirlenen (H3N2 ya da H1N1) 100 örnek herhangi bir demografik grup hedeflemeden seçilmiştir. Seçim aşamasında yüksek konsantrasyonda RNA izole edilebilmesi için seçilen örneklerin, tanı aşamasında yapılan gerçek-zamanlı RT-PCR sırasında elde edilen Ct (cycle threshold) değerleri de göz önünde bulundurularak, 44 adet H3N2 ve 56 adet H1N1 örneği seçilmiştir. Projede 50 adet H3N2 örneği seçilmesi hedeflenmiştir, fakat arşiv materyali arasında yeterli sayıda H3N2-pozitif olan örnek bulunmadığından, sonraki aşamalarda kullanılabilecek 44 mevcut H3N2-pozitif örneğinin tamamı seçilmiştir. Seçilen örneklerden RNA izolasyonlarının yapılmasından sonra Ct değerleri yüksek olan örneklerin RNA'larından tüm genom çoğaltılmaya çalışılmıştır. HA geninin 634 bazlık bir kısmı çoğaltabilinen 19 H1N1 ve 12 H3N2 örneği seçilerek bu örneklerin tüm genomu başarıyla çoğaltılmıştır. Bu aşamadan sonra elde edilen genlerin çeşitli ekstraksiyon yöntemleriyle saflaştırılması yapılarak dizileme işlemlerine hazır hale getirilmiştir. Bu süreçte projede hedeflenen miktarda (25 adet H1N1 ve 25 adet H3N2) pozitif örnek tespit edilemediğinden ve satın alınacak bazı ürünlerin güncel piyasa değerlerinin artmasından dolayı ek bütçe ve ek malzeme talepleri yapılmıştır. Ek bütçe ve ek malzeme talepleri komisyon tarafından onaylanmış olup, proje hedeflerine ulaşmak adına talep edilen sarf

malzemesi ile hizmet alımlarına da başlanmıştır. Proje bitiş tarihi olan Nisan 2022'ye kadar olan sürede hedeflenen sayıda pozitif örnek taranması ve bu örneklerin yeni nesil dizileme işlemlerinin ve analizlerinin tamamlanması hedeflenmektedir. Elde edilen dizileme verilerinden, projenin son iş paketinde yer alan major ve minör varyantların analizi ile olası gen takası olgusunun değerlendirilmesi kısmının bitirilerek projenin sonlandırılması planlanmaktadır.

Yeni Nesil Dizileme Yöntemi ile Türkiyede Bulunan Yarasaların Taşıdığı Zoonotik Virüs Profiline Belirlenmesine Yönelik Ön Veri Eldesi ve Optimizasyon Çalışması

(Yürütücü: Zeynep A. Koçer, Araştırmacılar: Prof. Dr. İbrahim Raşit Bilgin DEÜ-BAP, Ref: #2020.KB.FEN.031, 2021-2022): Zoonotik virüsler halk ve hayvan sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Bu tür virüsler birçok yabani ve evcil hayvanın yanı sıra insanların da ani ölümüne yol açabilecek lokal veya yaygın salgınlara da neden olabilirler. Zoonotik virüslerin en önemli taşıyıcılarından biri yarasalardır. Bazı virüsler tükürük, kan gibi biyolojik sıvılar aracılığıyla bulaşırken, bazıları ise dışkı ile vücuttan atılır. Dışkı ile dışarı atılan zoonotik virüslerin bir süre daha aktif olarak doğada kaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum, insanlara ya da insanlarla yakın temas halinde bulunan köpek, domuz gibi birçok omurgalıya virüsün geçiş riskini arttırmaktadır. Türkiye'de farklı beslenme alışkanlıklarına sahip 39 yarasa türü ve bunların yaşadıkları yaklaşık 40.000 kadar mağara olduğu bilinmektedir. Turistik amaçla da kullanılan bu mağaraların yerel halk tarafından da ziyaret ediliyor olması, zoonoz riskini arttırarak, olası bir salgına zemin hazırlamaktadır. Ayrıca, dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de son zamanlarda artmış olan guano madenciliği bu gibi zoonoz hastalıkların

riskini arttırmaktadır. Ancak, Türkiye’de bulunan yarasaların taşıdığı ve dışkı yoluyla saçılıp diğer memelilere ve insanlara bulaşma riski olan zoonotik patojenlerin tespitine yönelik herhangi kapsamlı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Önerilen projenin temel amacı, yarasaların taşıdığı ve dışkı yoluyla çevreye bırakılan zoonotik virüslerin yeni nesil dizileme ve metagenomik gibi moleküler yöntemler ile tespit edilebilmesi için optimizasyon çalışmaları yapmaktır. Bu amaç doğrultusunda, altı farklı yarasa türünün (Myotis capaccinii, Miniopterus pallidus, Myotis myotis, Miniopterus schreibersii, Rhinolophus euryale, Rhinolophus ferrumequinum) yaşadığı Tekirdağ Kırıkköy Çilingöz Mağarası, Nevşehir/Ürgüp/Sarıhıdır Köyü Tüneli ve Burdur/Bucak/Sefer Yitiği Mağarasından toplanan yarasa dışkısı örnekleri kullanılarak virüs genomik kütüphaneleri oluşturulması ve yeni nesil dizileme ile virüs türlerinin saptanması hedeflenmektedir. Bu çalışmadan elde edilecek veriler, ülkemizde yarasalar tarafından taşınan ve halk sağlığı açısından risk taşıyan zoonotik virüs türlerini saptamada önemli bir rol oynayacaktır. Bu sayede, bir veri tabanı oluşturularak, ülkemizdeki riskli bölgeler ve virüsler üzerine bir haritalama çalışması yapılabilmesinin önü açılacaktır. Bu bilgiler ışığında hasat, satış ve kullanım aşamalarında, yarasa gübrelerinin içinde olabilecek zoonotik patojenlerin uzaklaştırılması veya inaktive edilebilmesi için ilgili makamlar tarafından gerekli tedbirlerin alınmasına da dolaylı yoldan olanak sağlanacaktır. Böylelikle olası bir salgında toplum sağlığını, dolayısıyla ülke ekonomisini etkileyecek bir durumun çok önceden önüne geçilebilmesi ve sağlık çalışanlarımızın ülkemizde bulunan egzotik virüs hastalıklarına hazırlıklı olabilmesi mümkün olacaktır. Ayrıca, bu veriler, bu tarz hastalıkların

hızlı tespitine yönelik tanı kitlerinin geliştirilmesine yönelik Ar-Ge çalışmalarına temel oluşturacaktır.

Projenin amacı doğrultusunda üç farklı bölgeden toplanan yarasa dışkıları ve bir negatif kontrol (PBS) filtrelerden (sırasıyla 0.45 um ve 0.22 um) geçirilerek ortamda bulunan ökaryotik ve prokaryotik hücrelerden arındırılmıştır. Filtrelenmiş örnekler, ultrasantrifüj ile yüksek hızda üç saat boyunca çevrilerek konsantre edilmiştir. Santrifüj sonrası oluşan pellet, nükleaz içermeyen su ile süspanse edilmiş ve hemen ardından enzimlerle (DNase, RNase ve protease) farklı sıcaklıklarda inkübe edilmiştir. Sonrasında her bir örnekten total nükleik asit izolasyonu yapılmıştır. Daha sonra da elde edilen bu nükleik asitlerden iki aşamalı cDNA sentezi gerçekleştirilerek örnekler sekanslama (NGS) hizmeti için hazır hale getirilmiştir. Yeni nesil dizileme sonrası elde edilen sekanslar ile her bir bölgede bulunan yarasaların taşıdığı zoonotik virüs aileleri belirlenmiş olacaktır.

Ülkemizde ve Dünyada Halk Sağlığını En Fazla Tehdit Eden HPV ve İnfluenza Kaynaklı Enfeksiyonlara Karşı Tanı Kitleri, İlaç Formülasyonları ve Aşı Geliştirilmesi (Proje 10: Aşı üretimi için influenza virüslerin seçimi, izolasyonu, tiplendirilmesi ve kriyopreservasyonu; Yürütücü: Gülay Korukluoğlu, Araştırmacılar: Mahmut Avcı, Ayşe Başak Altaş, Fatma Bayrakdar, Zeynep Ahsen Koçer, Fethiye Çöven, Candan Çiçek, Hüseyin Can, Danışman: Shan Lu, TÜBİTAK 1004, Ref: #20AG034, 2021-2025): Dünya Sağlık Örgütü’nün verilerine göre, mevsimsel influenza virüsleri her yıl dünya genelinde 3-5 milyon arası bireyde şiddetli hastalığa yol açmakta, bu vakalardan 290.000 ile 650.000’i maalesef ölümlerle sonuçlanmaktadır. Her ne kadar mevsimsel influenza virüslerine karşı kullanılan mevcut bir aşı

olsa da, influenza virüslerinin enfeksiyon döngüleri ve aşı geliştirme işlemleri sırasında beklenmedik genetik değişime uğrayıp uğramadıklarını sıkı sıkıya takip etmek gereklidir. Dolayısıyla, bu genetik değişimlerin yakın takibi, üretilen aşılarda içinde yer alan influenza suşlarının doğruya en yakın seçilmesinde ve daha etkili korunma yöntemlerinin geliştirilebilmesi açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışma kapsamında, beş yıllık (2018-2023) bir süreyi kapsayacak şekilde, ülkemizde dolaşımda olan mevsimsel influenza virüslerinin seçimi, izolasyonu, tiplendirilmesi, kriyopreservasyonu ve tüm genom dizilerinin elde edilmesi hedeflenmektedir. Ayrıca, elde edilen tüm genom dizi verilerinden virus genomlarında ortaya çıkan genetik varyasyonların saptanması amaçlanmaktadır. Son olarak, izole edilen virüslerin yüzey glikoproteinlerde antijen ve epitop keşfi yapılarak DNA ve rekombinant protein aşısı yapımında uygun adayların seçilimi hedeflenmektedir.

Bu projede “Pandemik ve Mevsimsel İnfluenza’ya karşı Evrensel Grip Aşısı Geliştirilmesi” stratejik hedefi doğrultusunda, hem mevsimsel hem de pandemik influenza virüslerine karşı stratejik ve yenilikçi aşı modelinin hızlıca geliştirilebilmesi için bir aşı geliştirme platformu oluşturulacak olması ülkemizin diğer viral salgınlar için hazırlıklı olması açısından da oldukça önemlidir.

Projede sorumlu olunan iş paketi kapsamında, bu beş yıllık süreç içinde Ege Bölgesinde tespit edilen mevsimsel influenza A virüslerinin izolasyonu ve kriyopreservasyonu ile virüs stoklarının oluşturulması hedeflenmektedir. Mayıs 2021’de sözleşmesi başlayan projenin ilk aşamasında, 2018-2019 sezonuna ait influenza

pozitif retrospektif nazofarengeal sürüntü örnekleri proje ekibinden Prof. Dr. Candan Çiçek aracılığı ile temin edilmiştir. Hücre kültürü ile ilk virüs izolasyon çalışmaları tamamlanmıştır. Proje kapsamında izole edilen H3N2 virüslerinin antijenik bölgelerindeki değişimler tespit edilmiş ve bu değişimlerin hastaların demografik bilgileri ile karşılaştırılmasını içeren bir yüksek lisans tezi Ocak 2022’de tamamlanmıştır. Bu tez çalışması kapsamında, 118 retrospektif influenza-pozitif nazofarengeal örnekten 62 virüs suşu izole edilmiş, bunların 53 tanesi H3N2 ve 9 tanesi H1N1 olarak tespit edilmiştir. Bu örnekler arasından 2018-2019 sezonunda dominant alt tip olarak görülen H3N2 virüslerinin antijenik genleri (HA ve NA) dizilenerek, saptanan amino asit değişimleri referans virüs suşuna kıyasla incelenmiştir. Yapılan analizler sonucunda HA geninde yaş, cinsiyet ve risk grubu gibi demografik bilgilerle ilişkisi olabilecek üç adet amino asit değişimine rastlanmıştır. H3N2 virüslerinin NA genlerinde ise demografik bilgiler ile ilişkisi olabilecek iki amino asit değişimi gözlemlenmiştir. Ayrıca, bir örnekte nöraminidaz inhibitörlerine karşı direnç sağlayan bir amino asit değişimi o pozisyonda amino asit karışımı halinde gözlemlenmiştir.

Proje kapsamında tüm genomu çoğaltılacak virüslerin stoklama işleminin başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için, virüs miktarını artırmaya yönelik hücre kültürü çalışmaları devam etmektedir. 2018-2019 sezonuna ait virüsler üzerine yapılan çalışmaların tamamlanmasıyla bir sonraki sezonlar için de aynı işlem tekrarlanacak, virüslerin tüm genomları dizilenerek ülkemizde beş senelik bir dönemde dolaşımda olan mevsimsel influenza virüslerinde görülen mutasyonların dağılımı ve zaman içindeki evrimsel eğilimlerinin saptanması için çalışmalar yapılacaktır.

Kalyoncu

Antikor Mühendisliği

Laboratuvarı

Grup Lideri: Sibel Kalyoncu



Kanser Tedavisi için VEGF'e Bağlanan Yeni Nesil Rekombinant Antikor Parçacıklarının Geliştirilmesi

(Yürütücü: Sibel Kalyoncu Uzunlar, Araştırmacılar: Gülçin Çakan-Akdoğan, Seyit Kale, TÜBİTAK 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 130'dan fazla antikor ilacı vardır ve daha da fazlası 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 Endotelyal Büyüme Faktörü A (VEGF) antikor parçacığı dizayn edilerek, bakteride üretilmiş, saflaştırılmış, karakterize edilmiş, ve in vivo zebrabalığı anjiyogenez modelinde test edilmektedir. Bu antikorların kanser tedavisinde kullanımı için biyoüstün özellikleri araştırılmaktadır. Ekim 2019 yılında başlayan proje kapsamında antikor parçacıklarının üretim ve karakterizasyon çalışmaları halen devam etmektedir.

Oftalmoloji Alanında Kullanılacak Yeni Biyofarmasötik Ürün Geliştirilmesi için Bilimsel ve Teknolojik İş Birliği Projesi

(Yürütücü: Sibel Kalyoncu Uzunlar, Araştırmacılar: Mehmet İnan, Gülçin Çakan-Akdoğan, VSY Biyoteknoloji, Ref: IBG-002, 2020-2022) 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 gerçekleştirilmekte olup proje sonunda teknoloji transferi ile endüstri partnerimiz VSY Biyoteknoloji'ye aktarılacaktır. 2019 yılında desteklenmesine karar verilen projenin kontratı 6 Ocak 2020 tarihinde imzalanmıştır. Toplam üç aşamadan oluşan proje için ilk iki aşama tamamlanmış olup, Temmuz 2022 tarihinde sonuçlanacaktır.

Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler (PAN-TER)

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

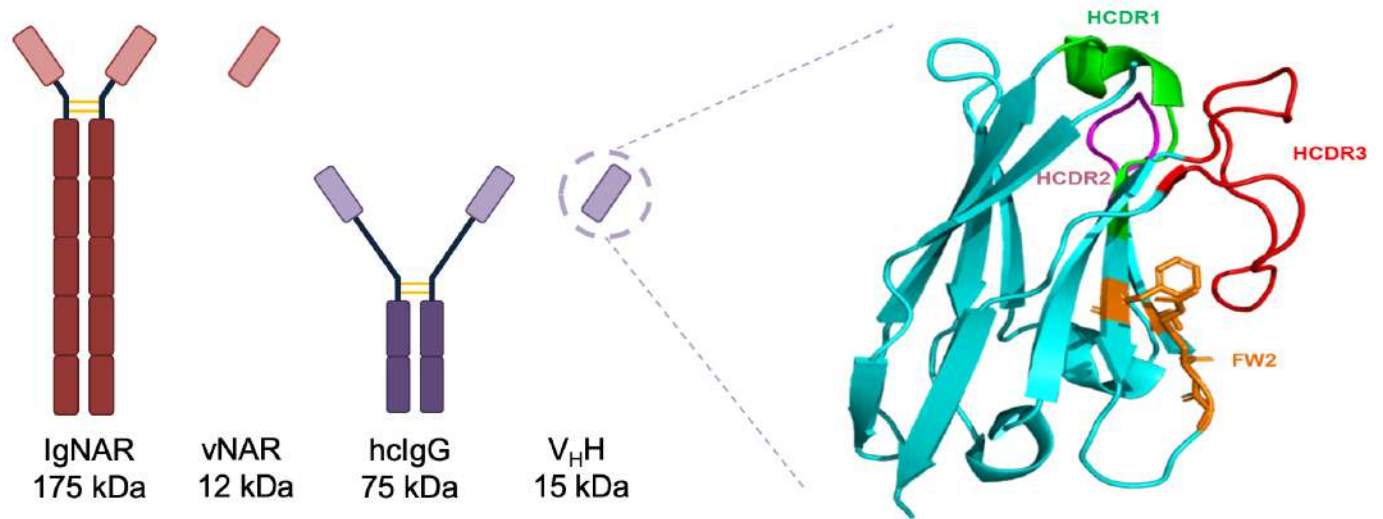
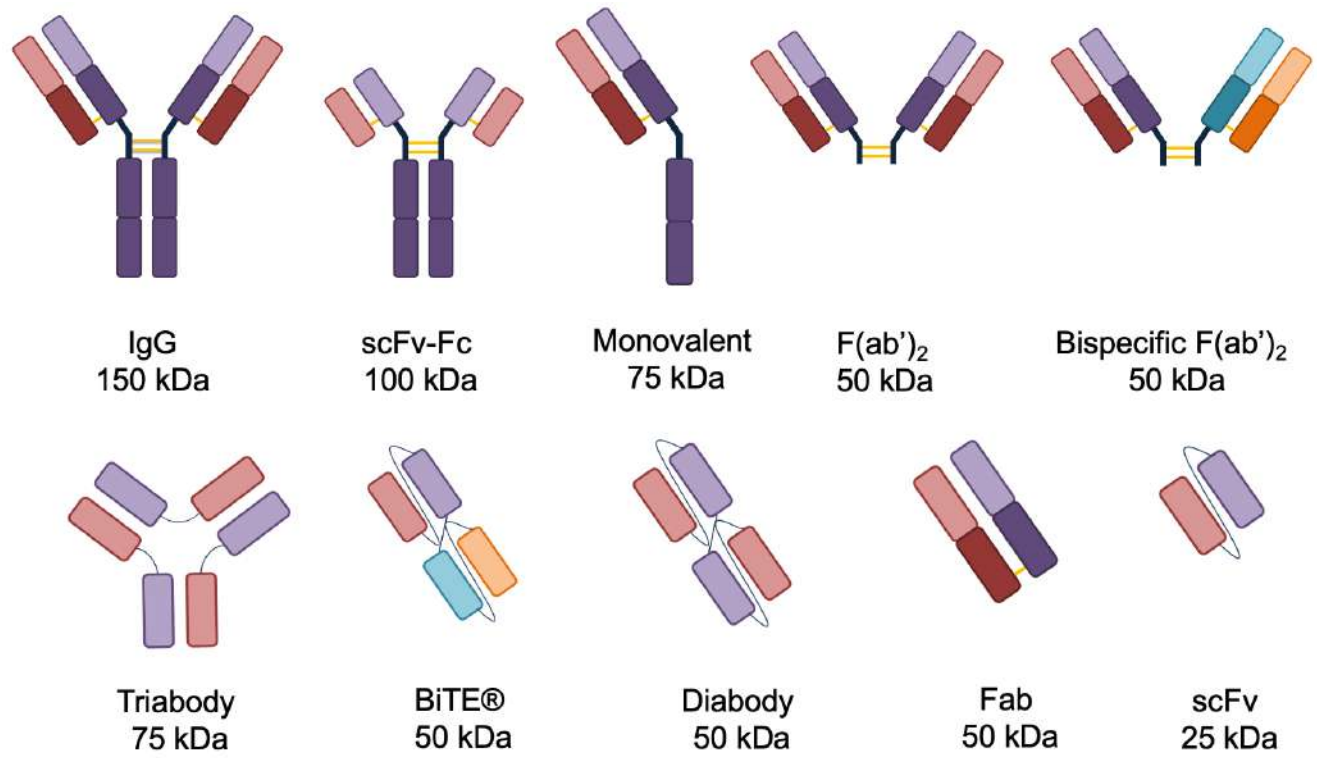
SARS-CoV-2'ye Karşı Rekombinant Protein Temelli Aşı Geliştirilmesi

(TÜBİTAK MAM GMBAE koordinasyonunda "COVID-19 Türkiye

Platformu" çatısı altında gerçekleştirilmektedir. TUBİTAK, Ref: 18AG020, 2020-2022): COVID-19 pandemisine karşı aşı çalışmaları TÜBİTAK desteğiyle Nisan 2022 tarihinde başlamıştır. Pichia pastoris ekspresyon sisteminde rekombinant olarak üretilen spike proteini için 5-L fermentasyon koşulları optimize edilmiş ve üretilen protein karakterize edilmiştir. Final in vivo hayvan denemeleri halen devam eden proje, endüstri partnerimiz olan ATABAY İlaç'a teknoloji transferi aşamasındadır.

Maküler Kornea Distrofisi için Yeni Bir Topikal Tedavi Yönteminin Geliştirilmesi (Yürütücü: Canan Aslı Yıldırım, Eş-yürütücü: Gülgün Oktay (DEU), Araştırmacı: Sibel Kalyoncu Uzunlar, Danışmanlar: Sinan Güven, Alper Bağrıyanık, TÜBİTAK 1003, Ref: 318S208, 2019-2021): Kornea distrofilerinden biri olan maküler kornea distrofisi (MKD), otozomal resesif olarak kalıtılan nadir bir hastalıktır. 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 oluşturulmuştur. Korneanın yeniden biçimlendirilmesi için önemli olan MMP-1 ve MMP-13 enzimleri rekombinant yöntemlerle bakteriyel sistemde üretilmekte ve karakterize edilmektedir. 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. Bu projenin sonunda MKD için yeni bir tedavi yöntemi geliştirilerek, bu tedavinin nihai ürüne dönüştürülmesindeki en önemli kısım tamamlanmış olacaktır.

Tıbbi Patoloji Alanında Sıklıkla Kullanılan Akciğer Karsinomu Monoklonal Antikorlarının Geliştirilmesi ve Üretilmesi (Yürütücü: Mehmet Öztürk (İzmir Tınaztepe Üniversitesi), Araştırmacılar: Sibel Kalyoncu Uzunlar, Özden Öz, TÜBİTAK 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. Türkiye'de her yıl yaklaşık 3 milyon IHK testi patoloji laboratuvarlarında uygulanmakta ve bu antikorlar yurtdışından ithal olarak temin edilmektedir. Antikorların yüksek fiyatları nedeniyle, ülkemiz büyük ekonomik kayıplara uğramaktadır ve bu durum sağlık alanında ülkemizi dışarıya bağımlı hale getirmektedir. Bu projenin amacı; Türkiye'de ve dünyada en sık görülen akciğer kanseri tanısı ve hedefe yönelik tedavisi için 7 adet monoklonal antikorun faj gösterimi ve hibridoma teknolojileriyle keşfedilip, üretilmesi ve bu antikora dayalı prototip bir kit geliştirilmesidir. Aralık 2019 yılında İBG'de başlayan proje, Eylül 2021 tarihinde yürütücünün taşınması dolayısıyla İzmir Tınaztepe Üniversitesine transfer edilmiştir. Antikorların karakterizasyonu ve validasyonu halen İBG'de devam etmektedir.



İBG-Biyobanka ve Biyomoleküler Kaynaklar

Platformu

Platform Direktörü: Neşe Atabey (V.)

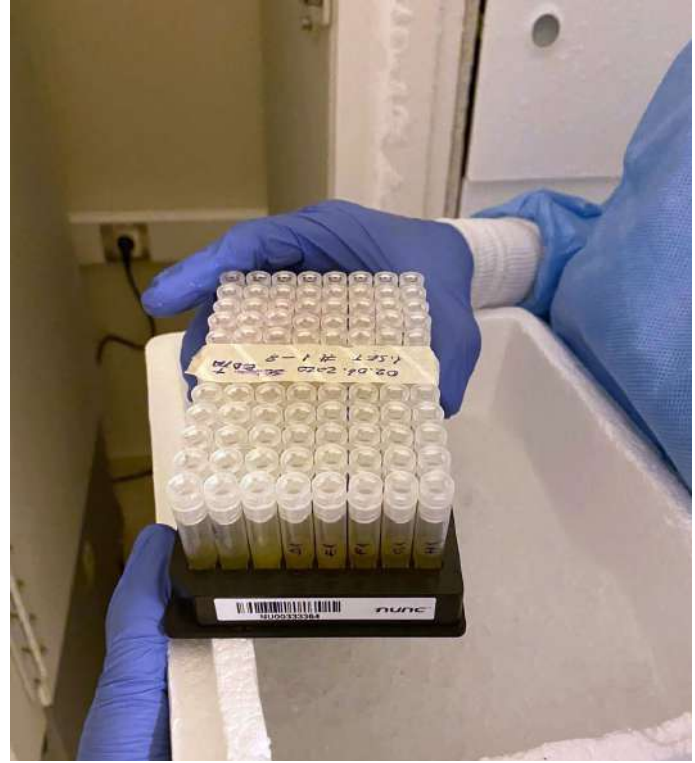


COVID-19 Biyobankası Oluşturma Projeleri:

2021 yılında COVID-19 CDC & WHO kılavuzları ile (ISO 20387-2018 Biyoteknoloji- Biyobanka- Biyobanka gereklilikleri), kişisel verileri koruma kanunu ve T.C. Sağlık Bakanlığı "COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYON) KILAVUZU" doğrultusunda 2020 yılında başlatılan COVID-19 Biyobankası oluşturma çalışmalarına devam edilmektedir. Bu bağlamda iki Tübitak projesi ("SARS-CoV-2'ye karşı rekombinant protein bazlı aşı geliştirilmesi" ve "SARS-CoV-2'ye karşı hayalet reseptör antikor temelli ilaçların Geliştirilmesi" (TÜBİTAK MAM GMBAE koordinasyonunda "COVID-19 Türkiye Platformu" çatısı altında gerçekleştirilmektedir TUBİTAK, Ref: 18AG020) ve bir DEÜ BAP projesi ("İnsan Corona virüsleriyle daha önce karşılaşmış olmanın antikor bağımlı çoğaltma (ADE) aracılı sitokin fırtınası gelişimine ve COVID-19 kliniğine etkisi var mı?" Yürütücü: Z.Kuruüzüm) kapsamında örnekler ve veriler toplanmakta ve biyobankalanmaktadır. İlgili projeler kapsamında İBG-Biyobanka'da bu ihtiyaca yanıt olarak tam kan, serum, plazma, NFS, PBMC örneklerini içeren yaklaşık 10 bin örneklik bir koleksiyon oluşturulmuştur. Bu örnekler COVID-19 ile ilişkili tanı kiti, aşı ve ilaç geliştirme çalışmaları kapsamında ilgili proje yürütücüleri ile paylaşılmış ve bu ürünlerin gelişmesine katkılar sağlamıştır. Ayrıca bu koleksiyon ilgili onay süreçleri sonrasında uluslararası biyobanka ağı BBMRI-ERIC sisteminde görünür hale getirilmiştir (<https://directory.bbmri-eric.eu/#/>).

Nadir Hastalık ve Kanser Örneklerinin Biyobankalanması Projeleri:

İBG Biyobanka'nın koordinatörlüğünde TÜSEB tarafından desteklenen "Nörolojik, Metabolik, Dejeneratif Hastalıklar İçin Biyolojik Örneklerin Oluşturulması" (Destekleyen Kuruluş: TÜSEB,



2020-2021, Proje No: 2019-BT-1/152) projesinin sözleşmesi imzalanmış olup başlaması için bütçe transferi beklenmektedir. Kanser hasta örneklerinin biyobankalanmasına yönelik ilk proje, hepatoselüler karsinomun moleküler özelliklerinin belirlenmesi için "Türkiye HCC Biyobanka"sının oluşturulmasına odaklanılmış olan "Türkiye HCC Biyobankası ve Moleküler Karakteristiği" (Destekleyen Kuruluş: TÜSEB, 2020-2021, Proje No: 2019-BT-1/196) projesinde İBG-Biyobanka proje ortaklarından olup sözleşmesi imzalanmıştır, projenin başlaması için bütçe transferi beklenmektedir. Bu kapsamda Dr. Yavuz Oktay'ın yürütücüsü olduğu MRC ve UCL destekli "Nöromusküler Hastalıklar için Ulusal Merkez Oluşturma" projesi kapsamında da nadir hastalık örneklerinin/verilerinin İBG Biyobankaya transferi süreci devam etmektedir.



Hassas Tıp/Kişiselleştirilmiş Tedavi Yaklaşımlarının Geliştirilmesi için Klinik İşbirliği Çalışmaları: 2021 yılında İBG Biyobanka'da destekleyicisinin "İzmir Kan Hastalıkları ve Kanser Araştırma Yardım Derneği" olduğu "Kronik lenfositik lösemi kayıt çalışması - prospektif ulusal çok merkezli çalışma" başlıklı TITCK onaylı klinik araştırma (Yürütücü: Prof. Dr. Fatih Demirkan, Araştırmacılar: Dr. Sanem Tercan Avcı, Dr. Yavuz Oktay, Danışmanlar: Prof. Dr. Neşe Atabey) proje başlamıştır. Bu pilot proje kapsamında 100 hasta için kan, PBMC, serum, plazma, DNA ve RNA örneklerinin ve ilişkili verilerin biyobankalanması pilot projesi başlatılmıştır. Tüm örneklemin toplanması, transportu, işlenmesi ve saklanmasına yönelik SOP'ler oluşturulmuş ve proje başlamıştır.

Doku Örneklerinin Biyobankalanmasında Ar-Ge ve Kalite Kontrol Çalışmaları: İBG-Biyobanka'da özellikle doku örneklerinin saklanmasına yönelik uluslararası rehberler eşliğinde SOP'ler hazırlanmıştır. Bu SOP'ler ile çalışmalar başlamadan önce karaciğer kanseri (HCC) modeli olarak kullanılan deney hayvanı tümörlerinin ve komşu dokularının biyobankalanması (ilişkili histopatolojik veriler ile birlikte) yoluyla işleyiş test edilmiş ve yöntem validasyon çalışmaları başlamıştır. Örneklem histopatolojik raporları ile ilişkilendirilerek BIMS'te kayıt altına alınmıştır. Kalite kontrol analizleri devam etmektedir. Bu süreçten elde edilen sonuçlar doğrultusunda bir TÜBİTAK 1002 proje önerisi hazırlanmıştır ve bir derleme makale SCI/ SCIE kapsamlı bir dergide yayınlanmıştır.



Pre-Analitik Süreç



Numune/Onam alınması



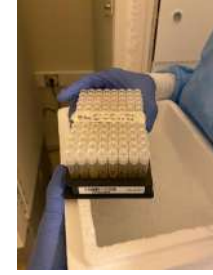
Numune transferi



Numune Kabul & Kayıt



Proses & Kalite Kontrol



Saklama



*Biyobanka Bilgi Yönetim Sistemi (BIMS) ile
pre-analitik süreç takibi*



ISO 20387 Biyobanka TÜRKAK Akreditasyonu Hazırlık Çalışmaları:

2021 yılı içerisinde TÜRKAK'ın ulusal ve uluslararası düzeyde gerçekleştirdiği akreditasyon başvurusu ve denetimi çalışmaları kapsamında oluşturulan çalışma gruplarına ve toplantılarına aktif katılım sağlanmıştır. Buna paralel olarak da hem altyapı hem uygulamalar hem de dökümantasyon açısından belirlenen gereklilikler doğrultusunda 2022 yılı içerisinde açılması planlanan akreditasyon başvurusu için dökümantasyon çalışmaları devam etmektedir.

Endüstriyel işbirliği çalışmaları:

"Tam kandan PBMC izolasyonu ve saklanması hizmeti" verilmesi için eğitim ve sertifika süreci tamamlanmıştır. İBG-Biyobanka 2021 yılında tam kan örneklerinden PBMC izolasyonu, kalite kontrol analizleri, verilerin bilgi yönetim sistemine (BIMS) kaydedilmesi ve saklanması konusunda sertifikasyon (Gent Üniversitesi Hastanesi-Aşı Merkezi/CEVAC) sürecini tamamlamıştır. Mevcut çalışma kapsamında 3 yıl sürecek olan 2 ayrı klinik çalışma için sözleşme süreci tamamlanmıştır. Çalışmanın ayrıntıları gizlilik sözleşmesi kapsamındadır.

İBG-Farma

Platformu

Platform Direktörü: Mehmet İnan



Kanser ve Osteoporoz Tedavisi için Monoklonal Antikor Etkin Maddeli Biyobenzer İlaç Geliştirilmesi ve Üretilmesi

(TÜBİTAK 1007, Ref:115G073, 2016-2020): Projede, ruhsat sahibi ABD ve Avrupa ülkelerinde bulunan kanser ve kemik tedavisi için kullanılan monoklonal antikorun biyobenzer şeklini yerli olarak geliştirmesi hedeflenmiştir. Bu bağlamda 20 adet monoklonlar elde edilmiş ve laboratuvar ölçeğinde hem üst akım hem de alt akım prosesi geliştirilmiştir. Seçilen bir ana iki yedek klon ile laboratuvar ölçeğinde geliştirilen üst akım ve alt akım prosesler proje ortağı olan ilaç firmasına teknoloji transferi ile devredilmiştir. Proje ortağı ölçek büyütme çalışmalarına devam etmektedir.

İBG/OZBIO 1031 Projesi: ABD ve Avrupa ülkelerinde üretilen ve otoimmün hastalıklarındaki down-regülasyonu inhibe etmekte olan monoklonal antikor, Romatoid Artrit, Psoriatik Artrit, Ankilozan spondilit, Crohn Hastalığı, Sedef Hastalığı ve Juvenil İdyopatik Artrit hastalıklarının tedavilerinde kullanılmaktadır. İBG ve OZBIO ortaklığı ile gerçekleştirilen Ozbio 1031 projesinde Ozbio teknolojisi kullanılarak bu antikorun biyobenzeri geliştirilmektedir. Elde edilen yaklaşık 5-6 g/L civarında üretim yapan klonlar ile besiyeri optimizasyonu çalkalamalı kültür kaplarında denenmiştir. Laboratuvar ölçeğinde (7L ve 3L biyoreaktör) üst akım proses geliştirme çalışmalarına başlanmıştır. Yine laboratuvar ölçeğinde saflaştırma proses geliştirme çalışmaları ile ürün karakterizasyon metot optimizasyon çalışmalarına başlanmıştır.

İBG/OZBIO 1116 Projesi: Kanser tedavisinde kullanılan monoklonal antikorun biyobenzeri geliştirilmektedir. Bu bağlamda Ozbio teknolojisi ile geliştirilen hücrelerden yüksek üretim yapan

20 adet monoklonlar elde edilmiş, bu klonlardan seçilen bir klon ile 5 g/L üretim miktarına ulaşılmıştır. Seçilen yüksek üretim yapan iki klon ile besiyeri optimizasyon çalışması yapılmaktadır. Seçilen besiyeri ve feed stratejisi ile küçük ölçek (3L) biyoreaktör çalışmalarına ve alt akım proses optimizasyonuna başlanmıştır. Eş zamanlı ürün karakterizasyonu için metot optimizasyon çalışmaları yapılmaktadır.

İBG/OZBIO OZBIOSOL Projesi: Bu projede bir dizi otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılan antikorun biyobenzeri geliştirilmektedir. Ozbio teknolojisi tarafından geliştirilen hücrelerden yüksek üretim yapan 20 adet monoklonlar elde edilmiştir. Ozbio besi ortamı ve feed kullanılarak test edilen monoklonlardan 6 g/L üretim miktarına ulaşılmıştır. Çalkalamalı kültür kaplarındaki besiyeri optimizasyon çalışmaları yapılmıştır. Eş zamanlı olarak tekrardan tek hücre ekim çalışmaları yapılmış, yüksek üretim yapan 10 adet klon daha elde edilmiştir. Ürün karakterizasyonu için metot optimizasyon çalışmaları devam etmektedir. Projede yüksek üretim yapan iki klon ilaç firmasına devredilme aşamasına gelmiştir.

COVID-19'a Karşı Hayalet Reseptör Antikor Temelli İlaçların Geliştirilmesi (TÜBİTAK MAM GMBAE koordinasyonunda "COVID-19 Türkiye Platformu" çatısı altında gerçekleştirilmektedir, TUBİTAK, Ref: 18AG020, 2020--devam ediyor): COVID-19 ilaç geliştirme çalışmaları kapsamında, İBG'de hazırlanan ACE2 molekülünü ifade eden vektörler İBG lisanslı CHO DG44 hücrelerinde üretimi gerçekleştirilmiştir. ACE2 molekülünü ifade eden 15 monoklon eldesi gerçekleşmiş olup, klonların ön karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Bu klonlardan yüksek üretim

yapan iki klon ile besiyeri optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Seçilen klon ve besi ortamı ile küçük ölçek biyoreaktör ile çalışma yapılmış, elde edilen ürün kromatografik yöntemlerle saflaştırılmıştır. Yapılan yüksek hacimdeki ürün saflaştırıldıktan sonra hayvan deneylerinde test edilecektir.

1004 PAN-TER: Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler (Yürütücü: Mehmet İnan, 20AG006): PAN-TER projesinin nihai amaçlarından biri, Hepatoselüler kanser ve akciğer kanseri başta olmak üzere kanser tedavisinde kliniğe uygulanabilecek orijinal mAb-temelli ilaçlar geliştirmektir. Bu kapsamda 9 alt projeyi barındıran PAN-TER projesi iki mAb temelli orijinal molekül ve bir tanı kiti oluşturmak hedeflenmiştir. TÜBİTAK tarafından Ekim 2020’de onaylanan projenin birinci alt projesi biyoaktif anti-AXL ve anti-PD-L1 fare monoklonal antikollarının elde edilmesidir. Projede fare çalışmalarında kullanılacak olan rekombinant AXL proteini elde etmek için, Axl-Fc kimerik füzyon protein genini içeren vektör CHO DG44 hücrelerine elektroporasyon transfeksiyon yöntemi ile entegre edilmiş, seleksiyon kültür ortamında pozitif havuzlar oluşturulmuştur. Pozitif havuz ile ondört gün süren üretim çalışmaları yapılmıştır. Saflaştırılan ürünün ön karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Yaklaşık %95 oranında saf protein diğer çalışmalarda kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir. PDL1-His-Tag proteinin genini içeren vektör de aynı yöntem ile CHO DG44 hücrelerine transfekte edilmiş, daha sonra seçim besi ortamına aktarılarak bu proteini üreten hücreler elde edilmiştir. Elde edilen havuzlar ile besiyeri optimizasyon çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen ürünler ile saflaştırma prosesi optimizasyon çalışmasına başlanmıştır. Eş zamanlı olarak

PDL1-His-Tag molekülünü üreten hücrelerden tek hücre ekim çalışmaları yapılmaktadır. Aynı zamanda da AXL-His-Tag molekülünün üretimi için vektör hazırlığı yapılmaktadır.

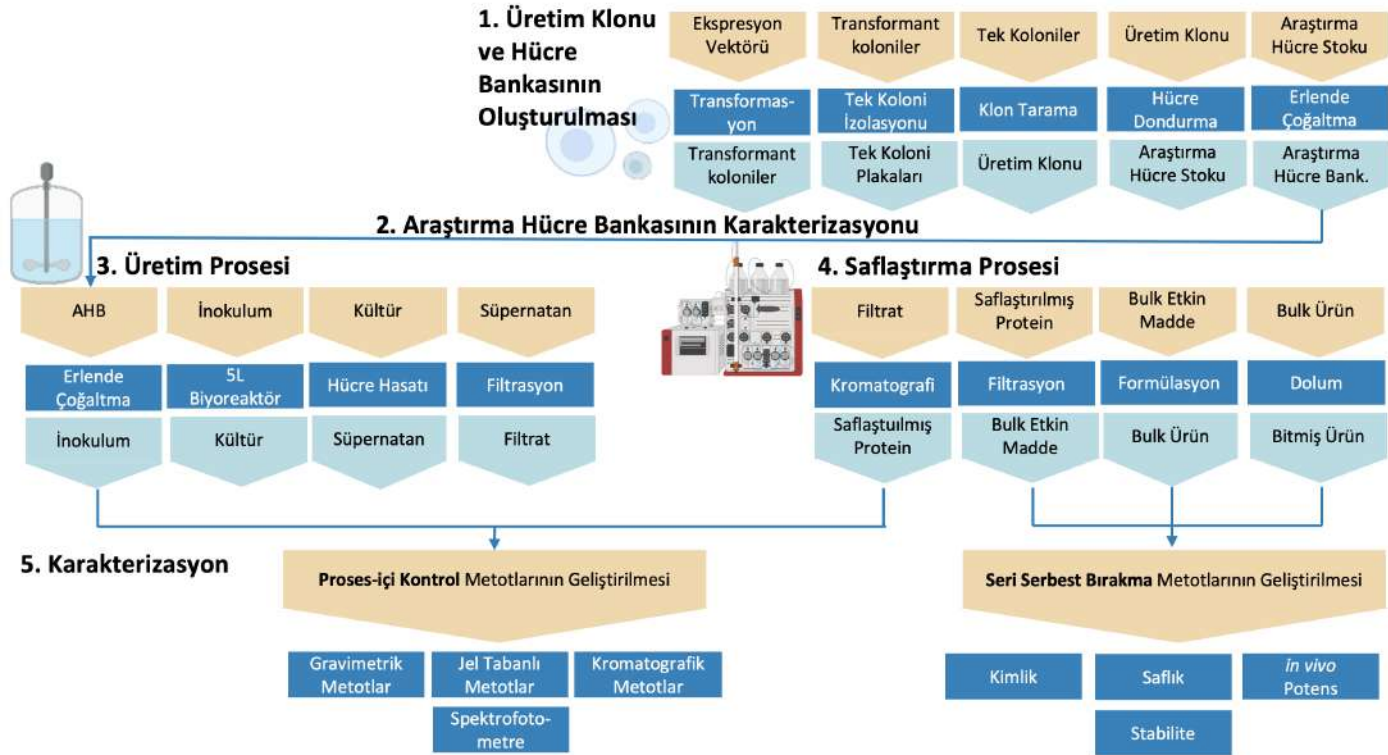
COVID-19’a Karşı Recombinant Protein Temelli Aşı Geliştirilmesi (TÜBİTAK MAM GMBAE koordinasyonunda “COVID-19 Türkiye Platformu” çatısı altında gerçekleştirilmektedir, TUBITAK, Ref: 18AG020, 2020-devam ediyor): Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Ocak 2022 verilerine göre, Mart 2020’de patlak veren, kayıtlı tarihin en büyük sağlık krizlerinden biri olan COVID-19 pandemisinde günümüze kadar, kümülatif toplam vaka sayısı 340 milyona, kaybedilen insan sayısı ise 5,5 milyona (%1,6) ulaşmıştır. Pandeminin kontrol altına alınması konusunda bilim ve teknolojiye hızlı gelişmeler sayesinde önemli aşamalar kaydedilmiştir. Ocak 2022 itibari ile WHO tarafından önerilen aşı sayısı 10, en az bir ülke tarafından onaylanan aşı sayısı ise 33’e çıkarken, 100’ün üzerinde aşı için klinik çalışmalar devam etmektedir. Dünya nüfusunu aşlamak için küresel çapta gösterilen büyük çabalar sonucunda, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, Ocak 2022 itibari ile dünya genelinde yaklaşık 9,5 milyar doz aşı uygulanmıştır. Bununla birlikte, virüsün mutasyona uğraması ile yeni varyantların ortaya çıkması, uygulanan mevcut aşılarda yeni varyantlara karşı etkinliklerinin ve etkinlik sürelerinin henüz belirsiz olmasından dolayı gelecekte COVID-19 aşılarda olan ihtiyaç durumu ile ilgili farklı senaryolar öngörülmektedir.

İBG’de Nisan 2020’de başlayan projede, COVID-19 Protein Subunit Aşı Adayı, Pichia maya ekspresyon sisteminde üretilen, SARS-CoV-2 virüsünün yüzeyinde yer alan Spike proteinin

ACE2 reseptörüne bağlanma bölgesinin (RBD) Alum (Alhydrogel) adjuvanına adsorplanması ile geliştirilmiştir.

Çalışmalar Üretim Klonunun Geliştirilmesi ile başlanmış, Araştırma Hücre Bankasının Oluşturulması ve Karakterizasyonu gerçekleştirilmiş, 5 L fermentör ölçeğinde Üretim Optimizasyonu çalışmaları ile süpernatanda >1 g RBD/L verimlerine ulaşılmıştır. Geliştirilen 3 aşamalı Saflaştırma Prosesi ile RBD proteini elde edilmiştir (Bulk Etkin Madde). Bulk Etkin Maddenin Analitik Karakterizasyonu yapılarak (kimlik, saflık, antijenisite, konak hücre protein

kalıntısı, konak hücre DNA kalıntısı, endotoksin seviyesi, pH, sterilite, stabilite) beşeri aşı kabul kriterlerini karşıladığı gösterilmiştir. Alum ve CpG adjuvanları ile formülasyonu yapılarak elde edilen Bulk Ürünün biyolojik aktivitesi (potensi) fare modeline uygulanan 3 doz immunizasyon protokolü ile elde edilen fare serumunda toplam ve nötralizan antikor titrelerinin tespiti ile ortaya konmuştur. Bulk ürünün gerçek zamanlı Stabilite İzleme Programı ile çalışmalar devam etmektedir. Bu süreçte, klinik çalışmalara başlayabilmek için bir endüstriyel firma ile aşı adayının GMP (İyi İmalat Uygulamaları) altında üretilmesi için Teknoloji Transfer çalışmaları devam etmektedir.



Protein Subunit Aşısı Geliştirme İş Akış Şeması

Metabolik Mühendislik Yöntemleri ile Sanayi Ölçekli Biyofarmasötik Üretimi için Pichia Pastoris Suşlarının Geliştirilmesi

(Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Mehmet İnan, Araştırmacılar: Dr. Semiramis Yılmaz, Proje No: 219Z174, 2020-2023): Biyofarmasötik üretimi için gelecek vaat eden 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. Bu proje ile biyofarmasötik üretimi için Pichia platformunun kapasitesini ortaya koymak ve var olan potansiyeli hem suş hem proses mühendisliği yaklaşımları ile geliştirmeye çalışmak amaçlanmaktadır. Bu amaçla, İBG-Farma tarafından tanımlanan ADH promotörü ile endüstriyel ölçekli üretimlerde tercih edilen standart glikoz beslemeli proselere uygun P. pastoris suşları geliştirme üzerine çalışmalar yürütülmektedir. Proje kapsamında ADH promotörünün biyoinformatik analizi ile tespit edilen, promotörün regülasyonunda rol alması muhtemel potansiyel represörlerin genlerinin nakavt edilmesi ve potansiyel aktivatörlerin aşırı ekspresyon suşlarının oluşturulması ile 7 farklı suş elde edilmiştir. Çalışmalara, oluşturulan bu suşlarda hücre içi ve hücre dışı model proteinlerin ADH promotörü altında üretilmesi ve yapılan suş mühendisliğinin rekombinant protein üretimine etkisinin belirlenmesi ile devam edilmektedir.

Oftalmoloji Alanında Kullanılacak Yeni Biyofarmasötik Ürün Geliştirilmesi için Bilimsel ve Teknolojik İş Birliği Projesi

(Yürütücü: Sibel Kalyoncu Uzunlar, Araştırmacılar: Mehmet İnan, Gülçin Çakan-Akdoğan, VSY Biyoteknoloji, Ref: IBG-002, 2020-2022): Bu proje, İBG'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 İBG'de gerçekleştirilmekte olup proje sonunda teknoloji transferi ile endüstri partnerimiz VSY Biyoteknoloji'ye aktarılacaktır. 2019 yılında desteklenmesine karar verilen projenin kontratı 6 Ocak 2020 tarihinde imzalanmıştır. Toplam üç aşamadan oluşan proje için ilk iki aşama tamamlanmış olup, Temmuz 2022 tarihinde sonuçlanacaktır.



Çakan

Zebra Balığı Modelleri

Laboratuvarı

Grup Lideri: Gülçin Çakan Akdoğan



Makuler Kornea Distrofisinin in-vivo Modellemesi: Zebra Balığı Mutantlarının CRISPR/Cas9 ile Oluşturulması, CHST6'nın Gelişimdeki Rolünün ve MKD Hastalık Fenotipinin Araştırılması (Yürütücü: Gülçin Çakan Akdoğan, Danışmanlar: Sibel Kalyoncu Uzunlar, Canan Aslı Yıldırım, TÜBİTAK 1001, #219S943, 2020-2023): 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. MKD için medikal tedavilerin geliştirilmesi için in vivo modellere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu proje kapsamında CHST6 geninin zebra balığı mutantının CRISPR/Cas9 yöntemiyle oluşturulması ve ilk in vivo MKD modelinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır. 2021 yılı içerisinde mutant balık suşları geliştirilmiştir. Merkezimizde geliştirilen ilk CRISPR/Cas9 mutant zebra balığı hatları bu proje kapsamında elde edilmiştir. Elde edilen homozigot ve heterozigot mutantlarda gen işlev kaybı kanıtlanmış, mutantların gelişimsel fenotipleri tanımlanmıştır. Bu kapsamda bir yüksek lisans tezi tamamlanmıştır. Mutantlarda MKD hastalığının incelenmesine devam edilmektedir.

Su/iyonik Sıvı Mikroemülsiyonları İçerisinde İlaç Yüklü Albümin Nanoparçacıkların Sentezi, Karakterizasyonu Kanser Hücreleri İle Olan Etkileşimi ve İlaç Takibinin EPR Spektroskopisi ile Çalışılması (Araştırmacı: Gülçin Çakan Akdoğan, TÜBİTAK 1001 #118Z341 2018-2021). İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Malzeme Bilimi ve Mühendisliği öğretim üyesi Doç. Dr. Yaşar AKDOĞAN yürütücülüğünde gerçekleştirilen bu projenin amacı, albümin nanoparçacıklarının sentezinde özgün bir yaklaşım geliştirmek,

iyonik sıvıları (yeşil çözügenler) kullanarak ilaç taşıyıcı nanoparçacıklar geliştirmek ve bunların potansiyelini hücre deneyleri ile incelemektir. Proje kapsamında geliştirilen nanoparçacıkların hücrelere giriş verimleri, ilaç taşıma ve salınım dinamikleri çalışılmıştır. Çakan Laboratuvarında nanoparçacıkların toksiste ve etkinlik testleri tamamlanmıştır. 2020 yılında bir SCI-indeks makale yayınlanan çalışmanın ikinci makalesi hazırlanmaktadır. Proje başarı ile tamamlanmıştır.

Kanser Tedavisi için VEGF'e Bağlanan Yeni Nesil Rekombinant Antikor Parçacıklarının Geliştirilmesi (Araştırmacı: Gülçin Çakan Akdoğan, Yürütücü: Sibel Kalyoncu Uzunlar, TÜBİTAK 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. Proje kapsamında kanser tedavisinde kullanım potansiyeli olan anti-Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü A (VEGF) antikor parçacıklarının üretilmiş, in vitro ligand bağlanma afinitesi yüksek varyantlar in vivo zebra balığı anjiyogenez modelinde test edilmiştir. Üretilen varyantların SIV anjiyogenez modelinde testleri yapılarak daha etkin varyantlar belirlenmiş ve in vitro verilerle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Proje kapsamında yazılan bir orijinal makale SCI-indeksli Q1 bir dergide revizyon aşamasındadır. Proje kapsamında 1 yüksek lisans öğrencisi desteklenmektedir.

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

Gülçin Çakan Akdoğan, Yürütücü: Neşe Atabey, TÜBİTAK 1001, Ref: #119S698, 2020-2022): Kanser hastalarında tümör hücrelerinin primer tümörden ayrılarak farklı dokulara metastaz yapması, hastalığın yayılmasına neden olmakta ve tedavi direncine de neden olmaktadır. Dolaşıma geçen ve burada hayatta kalabilen az sayıdaki dolaşımdaki tümör hücreleri, metastatik nodüllerin oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Dolaşımdaki tümör hücrelerinin hedef organlara metastaz mekanizmaları ve hedef organ tercihini düzenleyen mekanizmalar iyi anlaşılmamıştır. Bu proje kapsamında hepatoselüler karsinomada (HCC) vasküler invazyon ve kolorektal kanserinde (CRC) karaciğer metastazı gelişiminde c-Met aktivasyonunda karaciğer mikroçevresinin rolü ve karaciğerdeki mikroçevre değişikliklerinin c-Met aktivasyonuna etkisi 3D-kokültür sistemlerinde, zebra balığı modelinde ve hasta dokularında yüksek çıktı protein analizleri (RPPA) ile incelenmesi hedeflenmiştir. Proje kapsamında kanser hücrelerinin karaciğer hedef organına metastazı zebra balığı modelinde incelenmektedir.

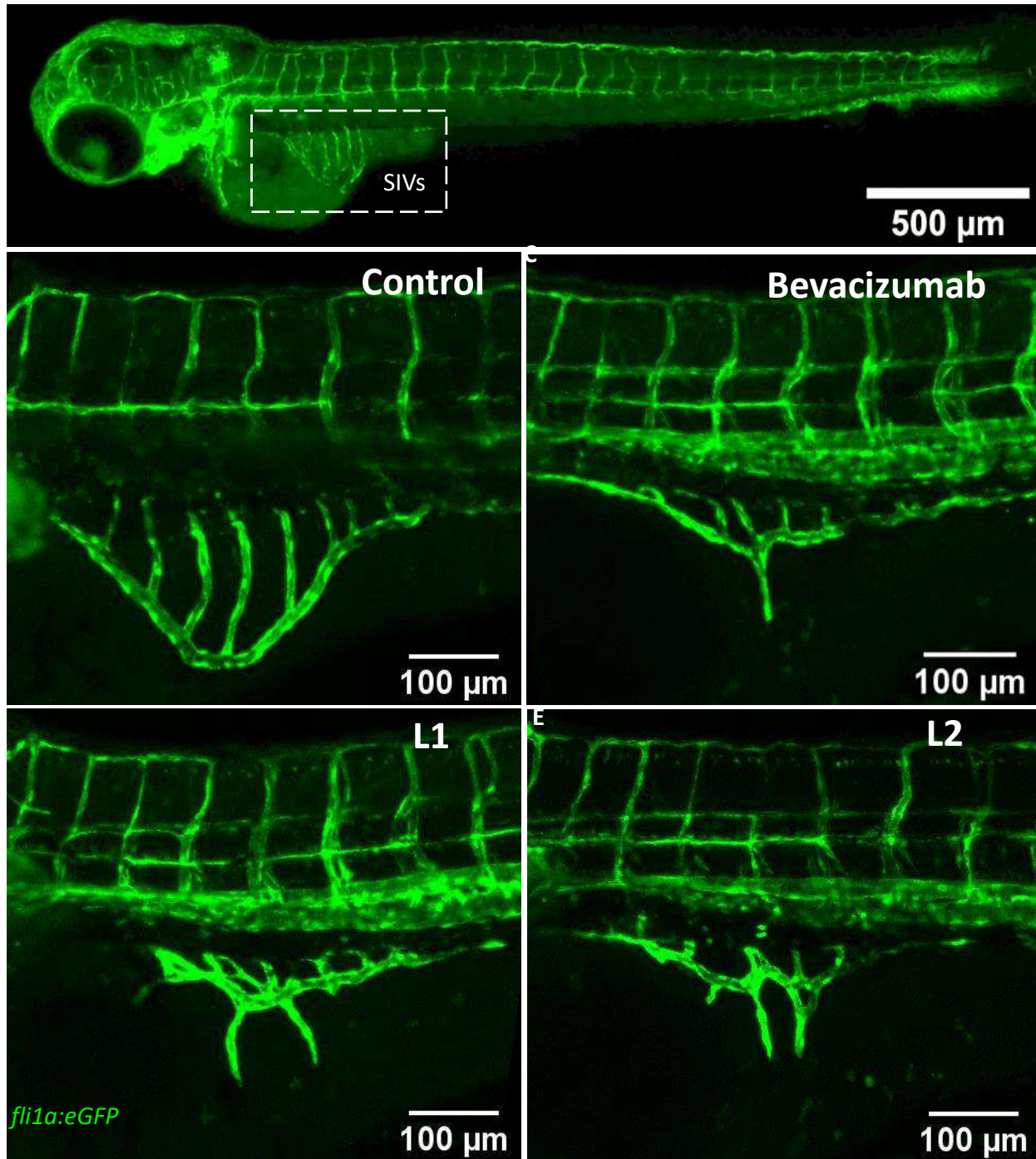
Oftalmoloji Alanında Kullanılacak Yeni Biyofarmasötik Ürün Geliştirilmesi İçin Bilimsel ve Teknolojik İş Birliği Projesi

(Araştırmacı: Gülçin Çakan Akdoğan, Yürütücü: Sibel Kalyoncu Uzunlar, VSY Biyoteknoloji, Ref: #IBG-002, 2020-2022): Bu proje, İBG'nin tamamen endüstri özkaynaklarıyla desteklenen ilk projesidir. Projenin Ar-Ge çalışmaları İBG'de gerçekleştirilecek olup proje sonunda teknoloji transferi ile endüstri partnerimiz VSY Biyoteknoloji'ye aktarılacaktır. Projenin amacı, oftalmoloji (göz hastalıkları) alanında kullanılmak üzere yeni biyoüstün antikorlar geliştirmektir. Proje kapsamında üretilen antikorların in vitro

testlerinden sonra zebra balığı angiyojeneze ve hastalık modellerinde testleri yapılmaktadır. In vivo testler sonucunda en etkin varyantlar belirlenmiştir.

İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı (DILI) Test Platformu Olarak Özgün Zebra Balığı Transgenik Modellerinin Geliştirilmesi

(Danışman: Gülçin Çakan Akdoğan, Yürütücü: Çiğdem Karakoyun, TÜBİTAK-BİDEB 2218 Doktora Sonrası Araştırmacı Destekleme Fonu, 2021-2023). İlaça bağlı karaciğer hasarı (DILI), ilaç etken maddeleri veya bunların metabolitlerinin karaciğer hücrelerinde sebep olduğu toksisite sonucu gerçekleşir. DILI riskinin erken evrede saptanması ilaç endüstrisi ve hasta sağlığı için önemli bir konu olup, yüksek maliyetli prelinik testler öncesinde ilaçların DILI etkisini öngörebilecek, hızlı ve hassas modellerin ve test yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda DILI'ye özgüllük ve hassasiyet anlamında avantajlı yeni biyobelirteçler belirlenmiş ve in vivo modellerde bu belirteçlerin izlenmesi önem kazanmıştır. Proje kapsamında DILI biyobelirteçlerinin seviyesini erken haber verecek sensör transgenik balıklar geliştirilmiştir. Bu balıkları kullanarak bir test platformu oluşturulması çalışmaları devam etmektedir.



In-vivo angiogenesis inhibition after treatment with anti VEGF antibody fragments

İBG-NEVCELL

Platformu

Platform Direktörü: Esra Erdal



İBG bünyesinde kurulmuş olan NEVCELL Hücresel Tedaviler Platformu'nun misyonu; klinik uygulamalarda kullanılmak üzere, güncel İyi Üretim Uygulamaları (cGMP) gereklilikleri kapsamında, çeşitli hücresel tedavi ürünlerinin güvenli ve kaliteli şekilde işlenmesi, üretilmesi, dondurulması, paketlenmesi ve dağıtımını yapmaktır. Bu misyon doğrultusunda, kamu/özel hastanelerine ve klinisyenlere hücresel tedavi ürünleri tedarikçisi olmayı hedefleyen İBG-NEVCELL, uluslararası sağlık otoritelerinin yayımladığı GMP kılavuzlarına uygun olarak kurulmuş olan farmasötik kalite yönetim sistemi, laboratuvar altyapısı ve kalifiye personeliyle 2022 yılı içinde hizmet vermeye başlayacaktır.

İBG-NEVCELL GMP tesisinde ilk etapta üretilecek ürünler;

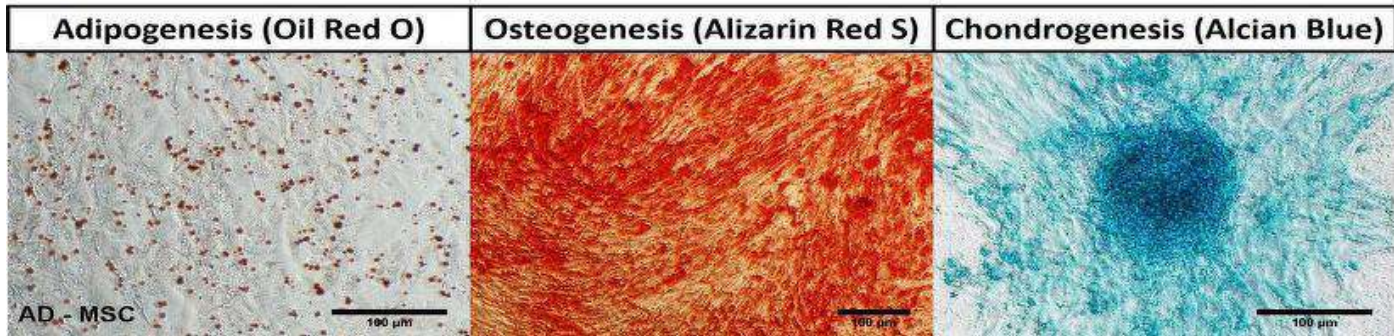
1. Çeşitli hastalıkların tedavisi için otolog ve allojenik kullanıma yönelik; Kemik iliği, Adipoz doku, Sinovyum, Göbek bağı ve Wharton jeli kaynaklı Mezenkimal Kök Hücre,
2. Estetik tedaviye yönelik otolog deri dokusu kaynaklı Fibroblast,
3. Eklem ve kıkırdak hasarlarının tedavisi için otolog kıkırdak dokusu kaynaklı Kondrosit ve Kondro-membran

4. Stromal Vasküler Fraksiyon (SVF),
5. Kemik İliği Mononükleer Hücresi (MNH),
6. Plateletçe Zengin Plazma (PRP)'dir.

İBG-NEVCELL GMP üretim tesisi faaliyetlerinin yanı sıra, çeşitli AR-Ge ve Ür-Ge çalışmalarına aktif olarak katkı sağlamaktadır. Bu kapsamda, İBG'nin yöneticisi olduğu "TÜBİTAK 1004 – Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler (PAN-TER), Proje CAR Vektörlerinin Geliştirilmesi ve Deneysel Gösterimi" projesinde, CAR temelli hücresel tedavi ürünlerinin geliştirilmesi çalışmalarına başlamıştır.

Bu kapsamda, 2021 yılı içinde tamamlanan faaliyetler aşağıdaki gibi özetlenmiştir:

1. Hücresel tedavi ürünlerinin üretim, kalite kontrol ve kalite güvence faaliyetlerini kapsayan yaklaşık 300 adet Kalite Yönetim Sistemi dokümanı; Tesis Ana Dosyası, kitaplar (Kalite El Kitabı, Görev Tanımları El Kitabı, İş Akışları El Kitabı, Laboratuvar Güvenlik El Kitabı), validasyon master planı ve validasyon protokolleri vb. yazılmıştır.
2. Tüm birimlere ve cihazlara ait Prosedür, Talimat ve Formlar tamamlanarak bu dokümanlar aktif olarak kullanılmaya başlanmıştır.



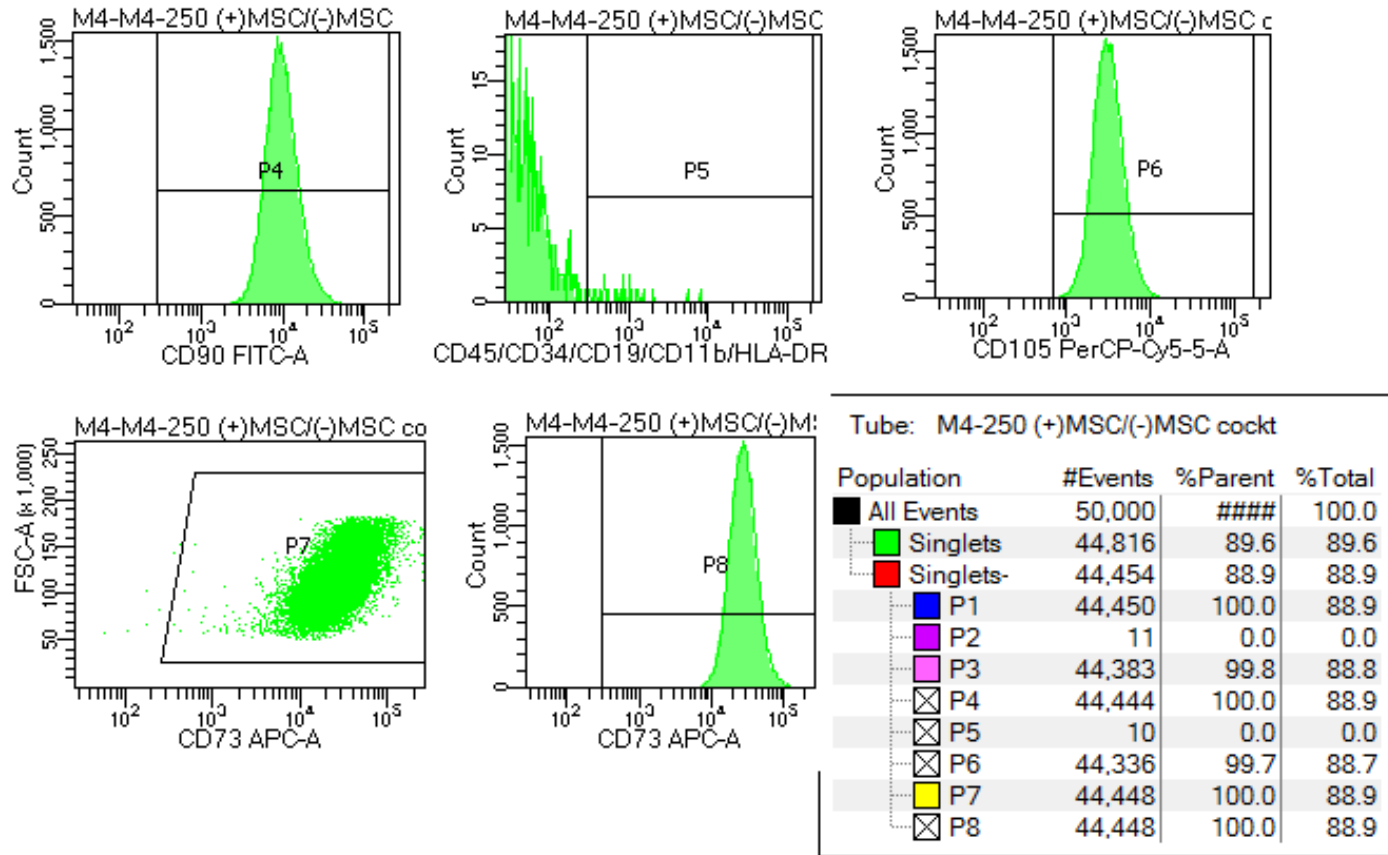
3. Ürünlerin ve üretimde kullanılacak sarf malzemelerin kalite kontrol testleri için gerekli olan spesifikasyonlar belirlenmiş ve metod validasyon çalışmalarının protokolleri hazırlanmıştır.

4. Cihazların kalifikasyon ve kalibrasyonları ile bilgisayarlı sistem validasyonları tamamlanmış olup cihaz validasyon dosyaları hazırlanmıştır.

5. HVAC (ısıtma, havalandırma, iklimlendirme) sisteminin "at-rest" ve "in-operation" validasyonları ISO-14644 temiz oda standartlarına uygun olarak tamamlanmıştır.

6. LightHouse Online Çevresel İzleme Sistemi kurulumu tamamlanmış olup temiz odaların ve cihazların partikül, sıcaklık, nem, basınç vb. değerleri ve tüm alarm durumları 7/24 saat izlenmeye başlanmıştır. İzlenen tüm parametrelerin geriye dönük trendleri tutulmaktadır. Sistem, 3 boyutlu web tasarımı olarak da izlenebilmektedir.

7. Sistem bakım odasının kurulumu tamamlanmış olup İBG-NEVCELL alanları 21 adet kamera ile bu odadan izlenebilmektedir.

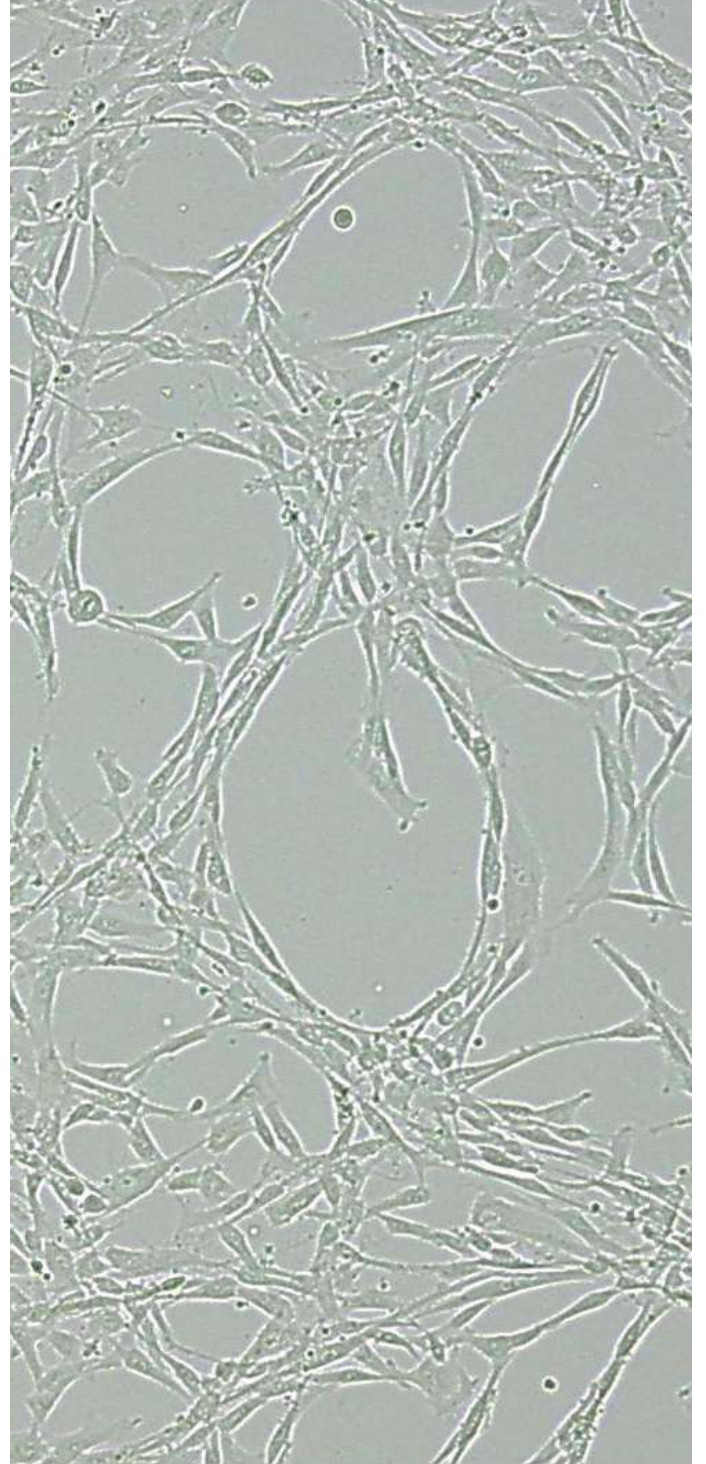


8. Kontrollü alanlarda kartlı geçiş ve haberleşme sistemleri tamamlanmış olup İBG-NEVCELL personeli olmayan yetkisiz kişilerin GMP alanına girmeleri engellenmiştir.

9. Temiz odaların Hidrojen Peroksit uygulaması ile dezenfeksiyonu sağlanmış, sonrasında çevresel mikrobiyolojik üreme testleri gerçekleştirilmiş ve hijyen ve giyinme talimatlarına uygun şekilde GMP alanına giriş - çıkış başlamıştır.

10. GMP Laboratuvarı Bilgi Yönetim Sistemi uygulaması satın alınmış ve bu uygulamanın İBG-NEVCELL faaliyetlerine uyarlanarak optimize edilmesi için validasyonuna başlanmıştır.

11. Ekim 2021’de T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’na (TITCK) faaliyet izni başvurusu yapılmış olup Kasım 2021’de TITCK tarafından ilk denetimini geçirmiştir.



İlaç Analiz ve Kontrol

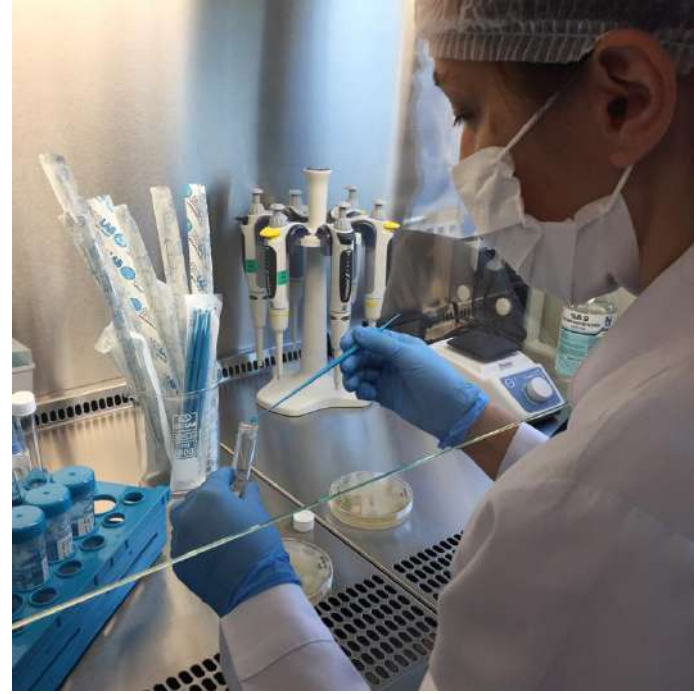
Laboratuvarları

Test Birim Yöneticisi: Alev Aliyev Taşcıoğlu



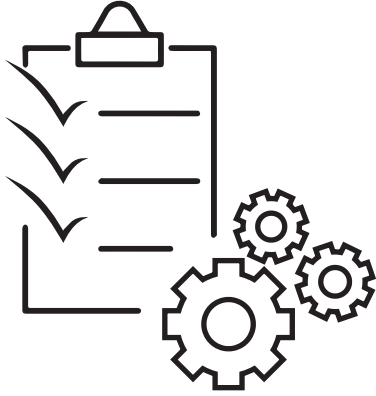
Türkiye'nin ilaç alanında; GLP regülasyonlarına uyumlu çalışan ilk prelinik laboratuvarı 2019 yılında kurulmuş ve 16.03.2020 tarihi itibarı ile uluslararası geçerli OECD-GLP sertifikasını almıştır.

İBG sahip olduğu GLP sertifikası ile Türkiye'nin prelinik çalışmalarda yurt dışına bağımlılığı ortadan kaldırılmış olup, İBG İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarlarında yapılan analizler uluslararası geçerliliği olan ve ilaç ruhsat dosyasında yer alabilecek niteliği sağlar kalite düzeyine ulaşmıştır. Mevcut durumda gerek yerli ilaç üreticileri gerekse yabancı ilaç firmaları laboratuvarlarımızdan güvenilir ve uluslararası geçerli analiz hizmeti alabilmektedir. Pandemi döneminde, prelinik çalışmalar için yerli ve yabancı birçok aşı adayı için laboratuvarlarımıza başvuru yapılmıştır. Bu kapsamda, 2 adet yerli COVID-19 aşı adayının prelinik toksisite çalışmaları laboratuvarımızda gerçekleştirilmiştir. Ek olarak, 2021 yılında biyofarmasötik karakterizasyon ve mikrobiyoloji laboratuvarlarımızda toplam 14 çalışma tamamlanmıştır.



2021 yılında gerçekleştirdiğimiz işbirlikleri ile farmakokinetik ve farmakodinamik analizler laboratuvarımızda uygulamaya konulmuş olup, gelecek yıl sonunda GLP akreditasyonunda kapsam genişletme gerçekleştirilecektir.

Proje Ofisi



Merkez Müdürü'ne doğrudan bağlı olarak çalışan birim 2021 yılında fikri haklar ve ticarileşme süreçlerini daha etkin çalıştırabilecek şekilde kurgulanmış ve bu kurguyu etkin çalıştırabilecek yeni personel alımı ile güçlendirilmiştir. Hali hazırda ulusal ve uluslararası projelerde deneyimi olan, sanayi projelerinde görev almış, patent ve ticarileşme sürecinde deneyimli, teknoloji transfer süreçlerine hakim 5 tam zamanlı personel ile hizmet vermektedir.

Birim, İBG içerisindeki tüm fikri haklar sürecinin yönetiminden ve koordinasyonundan sorumlu olup Dokuz Eylül Üniversitesi Teknoloji Transfer Ofisi (DETTO) ile de etkin işbirliği içerisinde çalışmaktadır. Bu birim İBG'nin Fikri Haklar Politikasının yönetiminden bire bir sorumlu olmakla birlikte, araştırmacıların fikri hakları konusundaki bilgi ve kapasitesinin artırılması, buluş bildirimlerinin toplanması, ön patent araştırmanın yapılması ve patentlerin ticarileştirilmesi konularında aktif görev almaktadır.

2021 yılında İBG ile DETTO arasında imzalanan işbirliği anlaşması ile iki kurum araştırma sonuçlarının ticarileştirilmesi sürecinde birlikte çalışmaya başlamıştır. Özellikle araştırmacılar arasında fikri haklar farkındalığının artırılması ve buluş bildirimlerinin toplanarak patentlenmesi sürecinde DETTO'dan hizmet alınmaktadır. Bu kapsamda İBG bünyesinde DETTO'ya bir ofis tahsis edilmiş olup, DETTO personeli günlük faaliyetlerinde bu ofisi kullanarak İBG Proje Ofisi ile daha yakın çalışmaktadır.

Bu birime destek vermek üzere, Fikri haklar konusunda hem akademik hem de profesyonel olarak 20 yılın üzerinde deneyime sahip olan Ege Üniversitesi'nden Doç. Dr. Serdal Temel görevlendirilmiştir. Bu görevlendirme ile birimin yetkinliğinin artırılması, ulusal ve uluslararası proje kaynaklarına erişim ve sanayi işbirliği konularında kurum kapasitesinin güçlenmesi hedeflenmiştir..

Araştırma sonuçlarının doğru ve etkin bir şekilde fikri haklar kapsamında korunması ve

ekonomiye hızlı ve doğru bir şekilde aktarılması amacıyla aşağıda belirtilen süreçler ve yapılar oluşturulmuştur.

İBG Fikri Haklar Politikası: İBG çatısı altında geliştirilen ve patente konu olan ürünlerin fikri haklarının yönetim süreci, ticarileşme süreçlerinin kritik noktaları arasındadır. Bu çerçevede İBG Fikri Haklar politikası hazırlanarak Yönetim Kurulu onayından geçmiştir. Bu politika ile birlikte İBG bünyesindeki fikri haklar süreci tüm araştırmacılar, yöneticiler ve aynı zaman dış paydaşlar tarafından anlaşılır hale getirilmiş ve işbirliğindeki süreçler netleştirilmiştir.

Yine bu politika kapsamında Sınai Mülkiyet Ticarileştirme Komisyonu (SMTK) kurulmuş ve süreç uygulanmaya başlanmıştır.

Fikri Haklar Süreci: 6550 Kanununa göre Merkezlerin araştırma altyapılarını kullanarak, Merkezlerin fonları ile yürütülen veya bu Merkezlerde görev alan araştırmacılar tarafından yürütülen çalışmalarda elde edilen buluşların hakları Merkezlere aittir. Bu kural İBG’de de aynı şekilde uygulanmaktadır.

İlk olarak araştırma sonuçları herhangi bir yayın sürecine girmeden önce İBG Proje Ofisi tarafından ön patentlenebilirlik araştırmasına tabi tutulmaktadır. Bu araştırmalarda “espacenet” gibi ücretsiz araçlar kullanılmaktadır. Elde edilen veri ve bilgilere göre eğer patentlenme potansiyeli varsa ikinci olarak ticarileşme potansiyeline bakılmaktadır. Bu aşamada Proje Ofisi, DETTO ile işbirliğinde çalışmakta olup bu süreçte ihtiyaç duyduğunda profesyonel hizmet alabilmektedir.

Patentlenebilirlik ve ticari potansiyeli inceledikten sonra elde edilen bulgular Proje Ofisi tarafından SMTK’ya sunulmaktadır. SMTK verilen bilgiler

kapsamında değerlendirme yaparak hangi buluşlar için İBG hak sahipliğinde patent başvurusunun yapılacağına, hangilerinin serbest buluş olarak kalması gerektiğine öneri getirmekte ve bu öneri sonucunda nihai kararı İBG Yönetim Kurulu vermektedir.

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

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

Fikri haklar politikası yanında “İBG Yayın Politikası” ve “İBG Veri Güvenliğine İlişkin İlkeler” yayınlanmıştır.

Teknolojik Üretim ve Ekonomik Katkı

2021 yılında DEPARK ile işbirliği protokolü imzalanmıştır. Bunun yanında İş Geliştirme ve Ticarileştirme süreci için hali hazırda ulusal ve uluslararası projelerde deneyimi olan, sanayi projelerinde görev almış, patent ve ticarileştirme sürecinde deneyimli iki kişi 2021 yılı içerisinde istihdam edilmiştir. Bu birim, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG) içerisindeki tüm fikri haklar sürecinin yönetiminden ve koordinasyonundan sorumlu olup DETTO ile de etkin işbirliği içerisinde çalışmaktadır. Bu birim İBG'nin Fikri Haklar Politikasının yönetiminden bire bir sorumlu olmakla beraber, araştırmacıların fikri hakları konusundaki bilgi ve kapasitesinin artırılması, buluş bildirimlerinin toplanması, ön patent araştırmanın yapılması ve patentlerin ticarileştirilmesi konularda aktif görev almaktadır. Buna ek olarak üniversite sanayi işbirliği, teknoloji transferi, Ar-Ge ve inovasyon projeleri konusunda uzman ve aynı zamanda Ege Üniversitesi Avrupa Birliği Bilgi ve Yenilik Merkezi (EBIC-Ege)'nin Müdürü olarak görev yapan Doç. Dr. Serdal Temel, İBG'de yarı zamanlı görevlendirme ile Danışman olarak çalışmaya başlamıştır.

2020 yılında fikri haklar konusunda belirlenen İBG'nin izleyeceği yol haritası araştırmacılara aktarılmıştır. Bu bağlamda, İBG'de gerçekleştirilecek buluşlar ve eserler üç 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 akışının başlatılabilmesi için, araştırmacılara, patentlenebilir bir buluşları olduğunu düşündüklerinde, İBG yönetimine yazılı bildirimde bulunmaları gerektiği anlatılmıştır. Araştırmacıların patentlenebilir buluşlarını fark etmelerine yardımcı olacak bilgilendirme toplantıları yapılmaktadır.

İBG bünyesinde yer alan araştırmacı ve öğrencilerin buluşlarına ait patent, faydalı model, tasarım, ticari sır, marka ve teknik bilgi ve yapma bilgisi (know-how) ile ilgili sinai mülkiyet haklarının hak sahipliğine, korunmasına, ticarileştirilmesine (devir, lisanslama ve spin-off şirket kurma), ticarileştirme gelirinin paylaşılmasına ve bu konular ile ilgili yasal ilkelere ilişkin kuralları belirlemek üzere bir politika (prosedür maddeleri dahil) dokümanı oluşturulmuş, "Sinai Mülkiyet Hakları - Ticarileştirme Yönetimi Usul ve Esasları" 2021 yılında Yönetim Kurulu kararı ile yürürlüğe girmiştir.

Proje fikrinden ticarileşmeye kadar olan süreçte akademisyenlere sağlanan/sağlanacak proje destekleri ile ilgili genel bir akış oluşturulmuştur. Bu genel akışın altında fikri haklara ilişkin "Buluş Başvuru Süreci" için iş akışı oluşturulmuştur.

Çalışmaların 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 proje kapsamında endüstriyel ortağa üretim prosesinin transferi gerçekleştirilmiştir. Bunlara ek olarak, ABD kökenli olan ve biyobenzer geliştirme üzerine çalışan bir start-up ile beraber geliştirilen 3 farklı biyobenzer için pazarlama 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, 2020 yılında tamamen özel sektör tarafından fonlanan oftalmoloji alanında kullanılacak yeni biyofarmasötik ürün geliştirilmesi için bilimsel ve teknolojik işbirliği projesi başlatılmış olup projenin 2022 yılı içinde tamamlanarak özel sektör partnerine ürün transferinin yapılması planlanmaktadır. Bunlara ek olarak, GGT-Genetik Teknolojileri ve Sağlık Limited Şirketi ile ortak çalışmalar yapılmaktadır; bu amaçla kendilerine "Açık Lab" hizmeti kapsamında laboratuvar alanı kiralanmış ve İBG laboratuvar olanakları kendilerine sunulmuştur.

Özel sektör işbirliklerinin kazandığı ivmenin en önemli göstergesi TÜBİTAK 1003 ve 1004 programına yapılan başvurularda görülmektedir. İBG araştırmacıları, Abdi İbrahim İlaç ile bir, Matrics Biotek ile iki, Centurion İlaç ile bir, Geen Biotech ile bir ve Nişantaşı Patoloji Grubu ile bir proje olmak üzere, özel sektör firmaları ile toplamda altı tane 1003 projesine ve Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş., Gensenta İlaç San. ve Tic. A.Ş., Novagenix Biyoanalitik İlaç Ar-Ge Merkezi San. ve Tic. A.Ş. işbirliği ile bir 1004 projesine beraber başvurmuşlardır.

Ülkemizin 2007-2013 hedefleri arasında belirlenmiş olan ve TÜBİTAK tarafından hazırlanan "Vizyon 2023" Ulusal Bilim ve Teknoloji Politikaları 2003-2023 Strateji Belgesi ve TC Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Dokuzuncu Kalkınma Planı İlaç Sanayii Özel İhtisas Komisyonu Raporu'nda stratejik amaç olarak belirlenen "Transgenik Teknoloji ile İlaç Üretilmesi"ne uygun olarak 2021 yılında İBG araştırma platformu C57BL/6J farelerde, CRISPR genom mühendisliği teknolojisini kullanarak Tyr genini değiştirerek gerçekleştirdikleri knockin mutasyonu ile tirozinaz enziminde fonksiyon kaybına yol açarak farelerde albino deri rengi oluşturmuştur. Böylece ilk transgenik model oluşturulmuştur. Bazı nadir genetik hastalıkları in vivo modellemek üzere farklı knockin fare hatları oluşturulmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Genç bir kurum olan İBG, 2019 yılında Türkiye'nin ilaç alanında GLP regülasyonlarına uyumlu çalışan ilk prelinik laboratuvarını kurmuş ve Mart 2020 tarihi itibarı ile uluslararası geçerli OECD-GLP sertifikasını almıştır. Bu gelişme ile İBG, Türkiye'nin prelinik çalışmalarda yurt dışına bağımlılığını ortadan kaldırmıştır. İBG-NEVCELL Hücresel Tedaviler Platformu PIC/S uyumlu Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzlarına uygun şekilde oluşturduğu kalite güvence sistemi ve ISO-14644 temiz oda standartlarına uygun tesisi ile Sağlık Bakanlığı Tıbbi İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK)'na, faaliyet izni almak üzere başvuru yapmıştır. Buna ek olarak İBG Biyobankasının ISO-20387 Biyobankalar için genel gereksinimler standardı kapsamında akreditasyonu için gerekli çalışmalara başlanmıştır.

İBG, Türkiye'de kritik öneme sahip nadir

hastalıklar alanında Araştırma ve Klinik Ürün Geliştirme kapasitesini büyütmek amacıyla, 2020 yılı içerisinde sunduğu proje ile “Avrupa Birliği ERA-CHAIRS fonu”nu almaya hak kazanmıştır. Bu kapsamda uluslararası arenada kendini kanıtlamış uzman bilim insanlarından oluşan ekipleri merkez bünyesine katmaya hazırlanmaktadır.

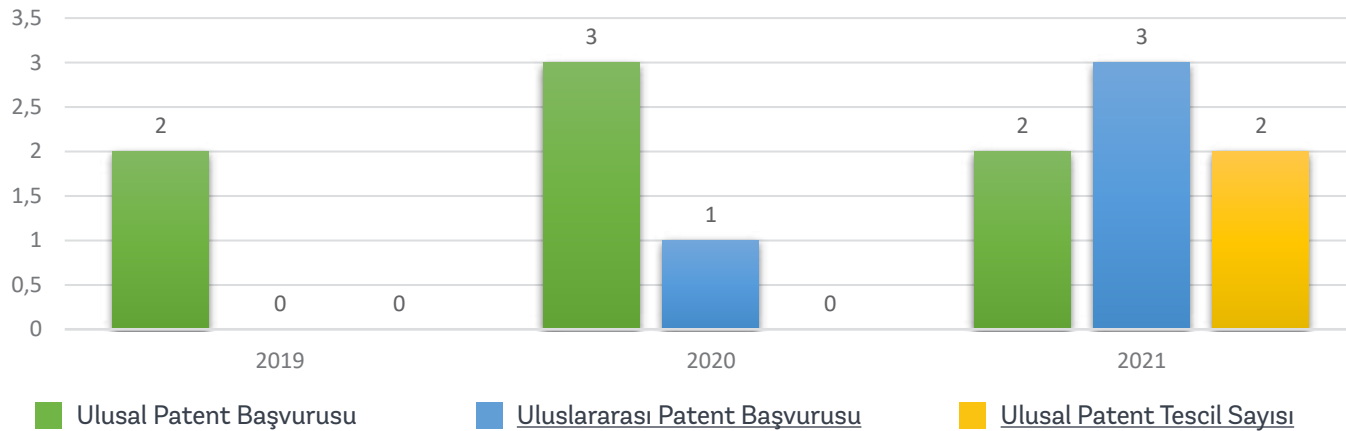
TÜBİTAK Mükemmeliyet Merkezi Destekleme Programı (1004 Programı) kapsamında açılan “Yüksek Teknoloji Platformları Çağrısı” başlıklı çağrıya sunulan 18AG012 numaralı ve “Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler” başlıklı araştırma programının I. Faz panel ve II. Faz başvuru süreçlerinden başarı ile geçmiş sözleşme imzalanmıştır. 15/10/2021’de başlayacak olan proje kapsamında moleküler ve hücrel kökenli biyoteknolojik ilaç geliştirme teknolojilerinde uzmanlaşan bir mükemmellik ağı kurmak, bu ağ sayesinde dört yeni ilaç ve bir adet kompanyon tanı kiti geliştirmek hedeflenmiştir.

Bu gelişmelerin yanında; Aralık 2019’dan bu yana tüm dünyayı sarsan SARS-CoV-2 salgınına karşı İBG, hem ilaç hem de aşı geliştirme çalışmalarına başlamış ve tamamlanma aşamasına gelmiştir. Bu projeler kapsamında COVID-19 aşı ve ilaç

adayları geliştirilmiş olup, geliştirilen aşı ve ilaç in-vivo test süreçleri devam etmektedir. Mayada üretilen Spike proteinin RBD bölgesinin üretildiği aşı adayının üretim süreçlerinin endüstri firmasına teknoloji transfer çalışmaları devam etmektedir.

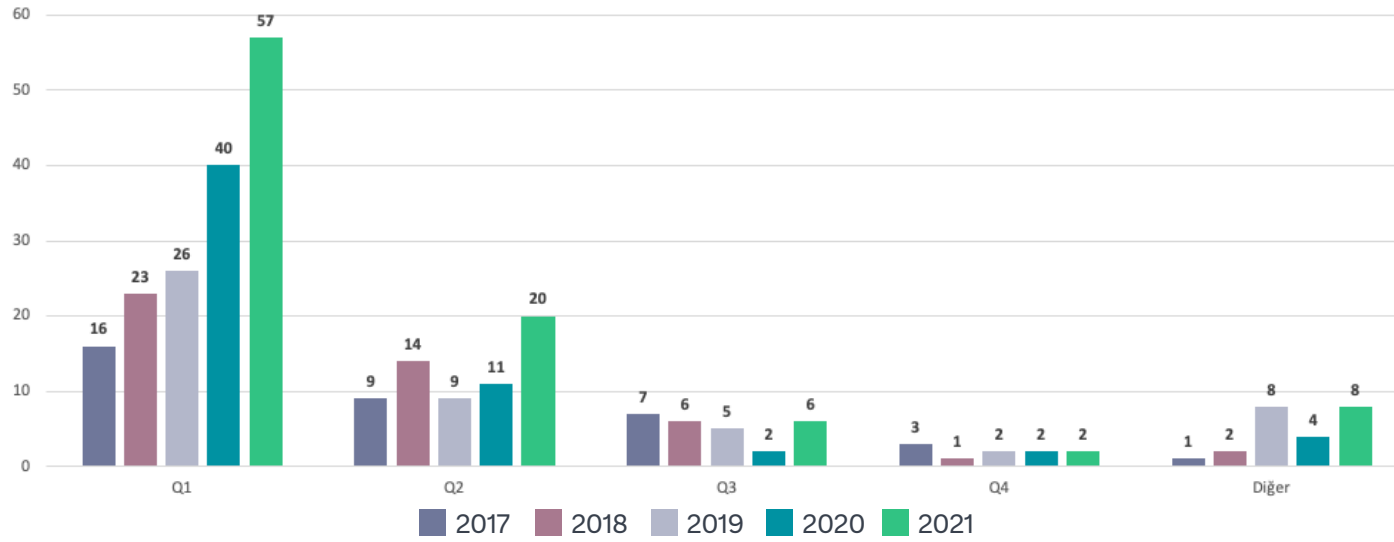
İBG, bünyesinde kurmuş olduğu altyapı ve insan gücü ile sağlık biyoteknolojisi alanında üretim ve teknoloji geliştirmeye önem vermiş ve TÜBİTAK 1007 projesi kapsamında geliştirdiği bir biyobenzer ilacın üretim prosesinin endüstriyel paydaşlara teknoloji transferini 2020 yılı içinde gerçekleştirmiştir. Bu altyapı ve bilgi birikimi, İBG merkezinde 3 farklı biyobenzerlerin hızla üretilmesini sağlamıştır. Bunlardan biri Atipik Hemolitik Üremik Sendrom tedavisinde kullanılan bir biyobenzer olup pilot üretimi için Endüstri partneri ile anlaşma yapılmıştır.

Patent Başvuru ve Tescil Sayıları

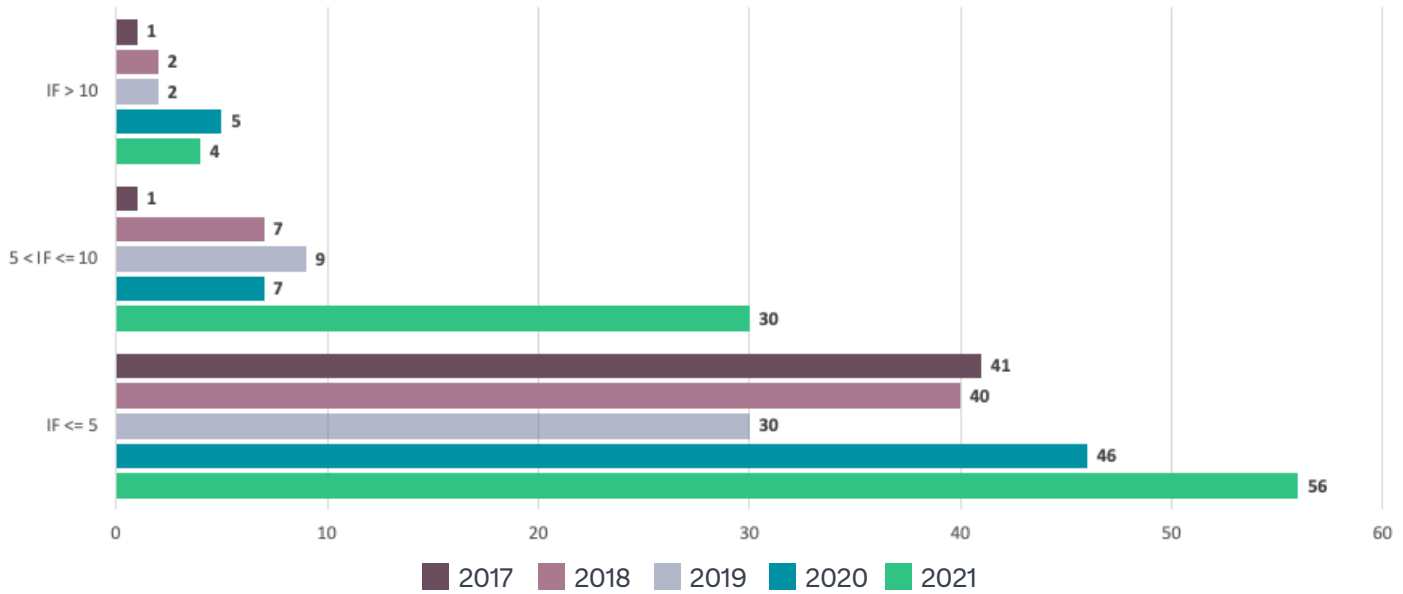


Yayın Faaliyetleri

Wos-JCR Kategorisine Göre Uluslararası Yayın Sayıları



Etki Değerlerine Göre Uluslararası Yayın Sayıları



- 1.** Fanfan Hao, Seyit Kale, Stefan Dimitrov, Jeffrey J Hayes. Unraveling linker histone interactions in nucleosomes. *Current Opinion in Structural Biology*. 2021 December; 71: 87-93. doi:10.1016/j.sbi.2021.06.001.
- 2.** Tugce Batur, Ayse Argundogan, Umur Keles, Zeynep Mutlu, Hani Alotaibi, Serif Senturk, Mehmet Ozturk. AXL knock-out in SNU475 hepatocellular carcinoma cells provides evidence for lethal effect associated with G2 arrest and polyploidization. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 December; 22 (24): 13247. doi:10.3390/ijms222413247.
- 3.** Engur D, Kumral A. New perspective for an old problem: extracellular vesicle based management of respiratory distress syndrome. *Drug delivery*. 2021 December; 28 (1): 2310-2312. doi:10.1080/10717544.2021.1995079.
- 4.** Oveisi M, Shukla M, Seymen N, Ohno M, Taniguchi Y, Nahata S, Loos R, Mufti GJ, Allshire RC, Dimitrov S, Karimi MM. iNucs: Inter-Nucleosome Interactions. *Bioinformatics*(Oxford, England). 2021 December; 37 (23): 4562-4563. doi:10.1093/bioinformatics/btab698.
- 5.** Teke Kisa P, Eroglu Erkmen S, Bahceci H, Arslan Gulden Z, Aydogan A, Karalar Pekuz OK, Yuce Inel T, Ozturk T, Uysal S, Arslan N. Efficacy of Phenylalanine- and Tyrosine-Restricted Diet in Alkaptonuria Patients on Nitisinone Treatment: Case Series and Review of Literature. *Annals of nutrition & metabolism*. 2021 November: 1-13. doi:10.1159/000519813.
- 6.** Bora Tastan, Burak I. Arioiz, Kemal Ugur Tufekci, Emre Tarakcioglu, Ceren Perihan Gonul, Kursad Genc, Sermin Genc. Dimethyl Fumarate Alleviates NLRP3 Inflammasome Activation in Microglia and Sickness Behavior in LPS-Challenged Mice. *Frontiers in Immunology*. 2021 November; 12: 4736. doi:10.3389/fimmu.2021.737065.
- 7.** Raje S, Reddy N, Jerbi H, Randhawa P, Tsaramirsis G, Shrivastava NV, Pavlopoulou A, Stojmenović M, Piromalis D. Applications of Healthcare Robots in Combating the COVID-19 Pandemic. *Applied bionics and biomechanics*. 2021 November; 2021: 7099510. doi:10.1155/2021/7099510.
- 8.** Kisa PT, Uzun OU, Gunduz M, Bulbul FS, Kose E, Arslan N. Frequency and status of depression and anxiety in mothers of children with inborn errors of metabolism with restricted diet, with and without risk of metabolic crises. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2021 November; 28 (8): 702-706. doi:10.1016/j.arcped.2021.09.008.
- 9.** Kemal Ugur Tufekci, Bedir Irem Eltutan, Kamer Burak Isci, Sermin Genc. Resveratrol Inhibits NLRP3 Inflammasome-Induced Pyroptosis and miR-155 Expression in Microglia Through Sirt1/AMPK Pathway. *Neurotoxicity Research*. 2021 November. doi:10.1007/s12640-021-00435-w.
- 10.** Cagatay E, Akyildiz V, Ergun Y, Kayali HA. Synthesis of Murrayaquinone-A Derivatives and Investigation of Potential Anticancer Properties. *Chemistry & biodiversity*. 2021 November; 18 (11): e2100348. doi:10.1002/cbdv.202100348.
- 11.** Kurul SH, Oktay Y, Töpfer A, Szabó NZ, Güngör S, Yaramis A, Sonmezler E, Matalonga L, Yis U, Schon K, Paramonov I, Kalafatçılar İP, Gao

F, Rieger A, Arslan N, Yilmaz E, Ekinci B, Edem PP, Aslan M, Özgör B, Lochmüller A, Nair A, O'Heir E, Lovgren AK, Broad Center for Mendelian Genomics., Maroofian R, Houlden H, Polavarapu K, Roos A, Müller JS, Hathazi D, Chinnery PF, Laurie S, Beltran S, Lochmüller H, Horvath R. High diagnostic rate of trio exome sequencing in consanguineous families with neurogenetic diseases. *Brain : a journal of neurology*. 2021 November. doi:10.1093/brain/awab395.

12. Ekin U, Yuzugullu H, Ozen C, Korhan P, Bagirsakci E, Yilmaz F, Yuzugullu OG, Uzuner H, Alotaibi H, Kirmizibayrak PB, Atabey N, Karakulah G, Ozturk M. Evaluation of ATAD2 as a Potential Target in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2021 November. doi:10.1007/s12029-021-00732-9.



Etki değeri **10** üzeri
4 makale

13. Arif E. Cetin, Zeynep A. Kocer, Seda Nur Topkaya, Ziya Ata Yazici. Handheld Plasmonic Biosensor for Virus Detection in Field-Settings. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2021 October; 344: 130301. doi:10.1016/j.snb.2021.130301.

14. Utine CA, Kaya M, Kasal K. Wide-field vitreoretinal surgery in eyes with Boston type 1 keratoprosthesis. *International ophthalmology*. 2021 October. doi:10.1007/s10792-021-02083-7.

15. Ozhan, G. Editorial: Wnt Signaling at the Plasma Membrane: Activation, Regulation and Disease Connection. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021 October; 9: 2994. doi:10.3389/fcell.2021.780163.

16. Gökhan Karakulah, Cihangir Yandım. Identification of differentially expressed genomic repeats in primary hepatocellular carcinoma and their potential links to biological processes and survival. *Turkish Journal of Biology*. 2021 October; 45: 599-612. doi:10.3906/biy-2104-13.

17. Karabicici M, Azbazdar Y, Iscan E, Ozhan G. Misregulation of Wnt Signaling Pathways at the Plasma Membrane in Brain and Metabolic Diseases. *Membranes*. 2021 October; 11 (11): 844. doi:10.3390/membranes11110844.

18. Kiser C, Gonul CP, Olcum M, Genc S. Inhibitory effects of sulforaphane on NLRP3 inflammasome activation. *Molecular immunology*. 2021 October; 140: 175-185. doi:10.1016/j.molimm.2021.10.014.

19. Richard EM, Bakhtiari S, Marsh APL, et al. Bi-allelic variants in SPATA5L1 lead to intellectual disability, spastic-dystonic cerebral palsy, epilepsy, and hearing loss. *American journal of human genetics*. 2021 October; 108 (10): 2006-

2016. doi:10.1016/j.ajhg.2021.08.003.

20. Özbek Y, Fide E, Yener GG. Resting-state EEG alpha/theta power ratio discriminates early-onset Alzheimer's disease from healthy controls. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2021 September; 132 (9): 2019-2031. doi:10.1016/j.clinph.2021.05.012.

21. Yılmaz H, Toy HI, Marquardt S, Karakulah G, Küçük C, Kontou PI, Logotheti S, Pavlopoulou A. In Silico Methods for the Identification of Diagnostic and Favorable Prognostic Markers in Acute Myeloid Leukemia. *International journal of molecular sciences*. 2021 September; 22 (17): 9601. doi:10.3390/ijms22179601.

22. Yetis O, Guner O, Akkaya I, Guneli E, Bagriyanik A, Tozburun S. Vagus nerve bundle stimulation using 1505-nm laser irradiation in an in-vivo rat model. *Journal of biophotonics*. 2021 September: e202100197. doi:10.1002/jbio.202100197.

23. Saniye Gul Kaya, Seniz Inanc-Surer, Gulcin Cakan-Akdogan, Gulgun Oktay, Canan Asli Utine, Sibel Kalyoncu. Roles of matrix metalloproteinases in the cornea: A special focus on macular corneal dystrophy. *Medicine in Drug Discovery*. 2021 September; 11: 100095. doi:https://doi.org/10.1016/j.medidd.2021.100095.

24. Geronikolou SA, Pavlopoulou A, Chrousos GP, Cokkinos DV. Interactions Networks for Primary Heart Sarcomas. *Cancers*. 2021 August; 13 (15): 3882. doi:10.3390/cancers13153882.

25. Güntekin B, Aktürk T, Arakaki X, Bonanni L, Del Percio C, Edelmayer R, Farina F, Ferri R, Hanoğlu L, Kumar S, Lizio R, Lopez S, Murphy B, Noce G, Randall F, Sack AT, Stocchi F, Yener

G, Yıldırım E, Babiloni C. Are there consistent abnormalities in event-related EEG oscillations in patients with Alzheimer's disease compared to other diseases belonging to dementia?. *Psychophysiology*. 2021 August: e13934. doi:10.1111/psyp.13934.

26. Theofylaktou D, Takan I, Karakulah G, Biz GM, Zanni V, Pavlopoulou A, Georgakilas AG. Mining Natural Products with Anticancer Biological Activity through a Systems Biology Approach. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021 August; 2021: 9993518. doi:10.1155/2021/9993518.

27. Louka A, Takan I, Pavlopoulou A, Georgakilas AG. Bioinformatic approaches to the investigation of the atavistic genes implicated in cancer. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. 2021 August; 26 (8): 279-311. doi:10.52586/4944.

28. Gurer DC, Erdogan İ, Ahmadov U, Basol M, Sweef O, Cakan-Akdogan G, Akgül B. Transcriptomics Profiling Identifies Cisplatin-Inducible Death Receptor 5 Antisense Long Non-coding RNA as a Modulator of Proliferation and Metastasis in HeLa Cells. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021 August; 9: 2248. doi:10.3389/fcell.2021.688855.

29. Kocuturk M, Yıldırım S, Nas MS, Ozhan G, Atamanalp M, Bolat I, Calimli MH, Alak G. Investigation of the Oxidative Stress Response of a Green Synthesis Nanoparticle (RP-Ag/ACNPs) in Zebrafish. *Biological trace element research*. 2021 August. doi:10.1007/s12011-021-02855-3.

30. Kemal Ugur Tufekci, Jens Allmer, Kürşat Bora Çarman, Erhan Bayram, Yasemin Topçu, Semra Hız, Şermin Genç, Uluç Yiş. Antiviral

microRNA expression signatures are altered in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurological Sciences and Neurophysiology*. 2021 August; 38 (3): 166-172. doi:10.4103/nsn.nsn_57_21.

31. Karabicici M, Azbazdar Y, Ozhan G, Senturk S, Firtina Karagonlar Z, Erdal E. Changes in Wnt and TGF- β Signaling Mediate the Development of Regorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma Cell Line HuH7. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021 August; 9: 639779. doi:10.3389/fcell.2021.639779.

32. Ozden B, Kryshtafovych A, Karaca E. Assessment of the CASP14 assembly predictions. *Proteins*. 2021 August. doi:10.1002/prot.26199.

33. Babiloni C, Ferri R, Noce G, Lizio R, Lopez S, Lorenzo I, Tucci F, Soricelli A, Nobili F, Arnaldi D, Famà F, Orzi F, Buttinelli C, Giubilei F, Cipollini V, Marizzoni M, Güntekin B, Aktürk T, Hanoğlu L, Yener G, Özbek Y, Stocchi F, Vacca L, Frisoni GB, Del Percio C. Resting State Alpha Electroencephalographic Rhythms Are Differently Related to Aging in Cognitively Unimpaired Seniors and Patients with Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2021 August; 82 (3): 1085-1114. doi:10.3233/JAD-201271.

34. Zeynep Güngör, Merve Uysal, Mehmet Öztürk, Şerif Şentürk. Systematic Analysis of Cytostatic TGF-Beta Response in Mesenchymal-Like Hepatocellular Carcinoma Cell Lines. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2021 August. doi:10.1007/s12029-021-00704-z.

35. Bürhan-Çavuşoğlu P, İscan E, Güneş A, Atabey N, Alkin T. Increased telomerase activity in major depressive disorder with melancholic features: Possible role of pro-inflammatory cytokines and the brain-derived neurotrophic factor. *Brain, behavior, & immunity - health*. 2021 July; 14: 100259. doi:10.1016/j.bbih.2021.100259.

36. Seda Nur Topkaya, Ezgi Turunc, Arif E. Cetin. Multi-Walled Carbon Nanotubes and Gold Nanorod Decorated Biosensor for Detection of microRNA-126. *Electroanalysis*. 2021 July. doi:10.1002/elan.202100198.

37. Koçhan N, Eskier D, Suner A, Karakülah G, Oktay Y. Different selection dynamics of S and RdRp between SARS-CoV-2 genomes with and without the dominant mutations. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2021 July; 91: 104796. doi:10.1016/j.meegid.2021.104796.

38. Şeker M, Özbek Y, Yener G, Özerdem MS. Complexity of EEG Dynamics for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease Using Permutation Entropy Neuromarker. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2021 July; 206: 106116. doi:10.1016/j.cmpb.2021.106116.

39. Okay K, Varış PÜ, Miral S, Ekinci B, Yaraş T, Karakülah G, Oktay Y. Alternative splicing and gene co-expression network-based analysis of

57 WOS Q1 Grubu Dergi

dizygotic twins with autism-spectrum disorder and their parents. *Genomics*. 2021 July; 113 (4): 2561-2571. doi:10.1016/j.ygeno.2021.05.038.

40. Alper M, Aydemir T, Köçkar F. [USF1 Suppresses Expression of Fibrillar Type I, II, and III Collagen and pNP Adamts-3 in Osteosarcoma Cells]. *Molekuliarnaia biologiya*. 2021 July; 55 (4): 634-642. doi:10.31857/S0026898421040030.

41. Moumoulidis PT, Pavlopoulou A, Ünal R, Mavragani I, Georgakilas AG, Kyrodimos E. Nodal tumor volume as a prognostic factor for head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. 2021 July; 26 (7): 235-245. doi:10.52586/4937.

42. Babiloni C, Arakaki X, Bonanni L, Bujan A, Carrillo MC, Del Percio C, Edelmayer RM, Egan G, Elahh FM, Evans A, Ferri R, Frisoni GB, Güntekin B, Hainsworth A, Hampel H, Jelic V, Jeong J, Kim DK, Kramberger M, Kumar S, Lizio R, Nobili F, Noce G, Puce A, Ritter P, Smit DJA, Soricelli A, Teipel S, Tucci F, Sachdev P, Valdes-Sosa M, Valdes-Sosa P, Vergallo A, Yener G. EEG measures for clinical research in major vascular cognitive impairment: recommendations by an expert panel. *Neurobiology of aging*. 2021 July; 103: 78-97. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2021.03.003.

43. Marquardt S, Pavlopoulou A, Takan I, Dhar P, Pützer BM, Logotheti S. A Systems-Based Key Innovation-Driven Approach Infers Co-option of Jaw Developmental Programs During Cancer Progression. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021 June; 9: 682619. doi:10.3389/fcell.2021.682619.

44. Özkan M, Eskiocak YC, Wingender G. Macrophage and dendritic cell subset

composition can distinguish endotypes in adjuvant-induced asthma mouse models. *PloS one*. 2021 June; 16 (6): e0250533. doi:10.1371/journal.pone.0250533.

45. Ariozi BI, Tufekci KU, Olcum M, Durur DY, Akarlar BA, Ozlu N, Bagriyanik HA, Keskinoglu P, Yener G, Genc S. Proteome profiling of neuron-derived exosomes in Alzheimer's disease reveals hemoglobin as a potential biomarker. *Neuroscience letters*. 2021 June; 755: 135914. doi:10.1016/j.neulet.2021.135914.

46. Burak Ibrahim Ariozi, Emre Tarakcioglu, Melis Olcum, Sermin Genc. The Role of Melatonin on NLRP3 Inflammasome Activation in Diseases. *Antioxidants*. 2021 June; 10 (7): 1020. doi:10.3390/antiox10071020.

47. Utine CA, Birlik M, Özizmirli D, Karakaş A, Akbulut B, Durak I. TNF- α Inhibitors for the Management of Intractable Corneal Melt: Report of Three Cases and Review of the Literature. *Eye & contact lens*. 2021 June; 47 (6): 372-377. doi:10.1097/ICL.0000000000000770.

48. Akbari S, Kunter İ, Azbazdar Y, Ozhan G, Atabey N, Karagonlar ZF, Erdal E. LGR5/R-Spo1/Wnt3a axis promotes stemness and aggressive phenotype in hepatoblast-like hepatocellular carcinoma cell lines. *Cellular signalling*. 2021 June; 109972. doi:10.1016/j.cellsig.2021.109972.

49. Maryam Daneshpour, Zhina Mazhari, Melika Haji Mohammadi, Arif E. Cetin, Maedeh Khodamoradi, Amir Reza Aref, Mostafa Azimzadeh, and Seda Nur Topkaya. Review of Current Diagnostics Developed for COVID-19. *Analytical and Bioanalytical Chemistry Research*. 2021 June; 8 (4): 417-444. doi:10.22036/ABCR.2021.271340.1593.

- 50.** Karakulak T, Rifaioglu AS, Rodrigues JPGLM, Karaca E. Predicting the Specificity-Determining Positions of Receptor Tyrosine Kinase Axl. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021 June (8:658906). doi:10.3389/fmolb.2021.658906.
- 51.** Hasan Akbaba, Gülşah Erel-Akbaba, Serif Senturk. Recruitment of solid lipid nanoparticles for the delivery of CRISPR/Cas9: primary evaluation of anticancer gene editing. *Nanomedicine*. 2021 May; 16 (12): 963–978. doi:10.2217/nnm-2020-0412.
- 52.** Arredondo Eve A, Tunc E, Liu YJ, Agrawal S, Erbak Yilmaz H, Emren SV, Akyıldız Akçay F, Mainzer L, Žurauskienė J, Madak Erdogan Z. Identification of Circulating Diagnostic Biomarkers for Coronary Microvascular Disease in Postmenopausal Women Using Machine-Learning Techniques. *Metabolites*. 2021 May; 11 (6): 339. doi:10.3390/metabo11060339.
- 53.** Topel H, Bağırsakçı E, Yılmaz Y, Güneş A, Bağcı G, Çömez D, Kahraman E, Korhan P, Atabey N. High glucose induced c-Met activation promotes aggressive phenotype and regulates expression of glucose metabolism genes in HCC cells. *Scientific Reports*. 2021 May; 11 (1): 11376. doi:10.1038/s41598-021-89765-5.
- 54.** M Olcum, KU Tufekci, DY Durur, B Tastan, IN Gokbayrak, K Genc, S Genc. Ethyl Pyruvate Attenuates Microglial NLRP3 Inflammasome Activation via Inhibition of HMGB1/NF- κ B/miR-223 Signaling. *Antioxidants*. 2021 May; 10 (5): 745. doi:10.3390/antiox10050745.
- 55.** Baykal-Köse S, Efe H, Yüce Z. Autophagy Does Not Contribute to TKI Response in a Imatinib-resistant Chronic Myeloid Leukemia Cell Line. *Molekuliarnaia biologii*. 2021 May; 55: 573-579. doi:10.31857/S0026898421040042.
- 56.** Özkan M, Eskiocak YC, Wingender G. The IL-10GFP (VeRT-X) mouse strain is not suitable for the detection of IL-10 production by granulocytes during lung inflammation. *PloS one*. 2021 May; 16 (5): e0247895. doi:10.1371/journal.pone.0247895.
- 57.** Gorkem Liman, Emrehan Yildiz, Hasan Ilhan, Arif E. Cetin, Gokhan Demirel. Hot-Spot Engineering Through Soft Actuators for Surface-Enhanced Raman Spectroscopy (SERS) Applications. *ADVANCED OPTICAL MATERIALS*. 2021 May. doi:10.1002/adom.202100009.
- 58.** Arif E. Cetin, Seda Nur Topkaya, Ozden Yalcin-Ozuysal, Ali Khademhosseini. Refractive Index Sensing For Measuring Single Cell Growth. *ACS NANO*. 2021 May. doi:10.1021/acsnano.1c04031.
- 59.** Kemal Ugur Tufekci, Begum Alural, Emre Tarakcioglu, Tugba San, Sermin Genc. Lithium inhibits oxidative stress-induced neuronal senescence through miR-34a. *Molecular Biology Reports*. 2021 May. doi:10.1007/s11033-021-06430-w.
- 60.** Dhasmana D, Veerapathiran S, Azbazdar Y, Nelanuthala AVS, Teh C, Ozhan G, Wohland T. Wnt3 Is Lipidated at Conserved Cysteine and Serine Residues in Zebrafish Neural Tissue. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021 May; 9: 671218. doi:10.3389/fcell.2021.671218.
- 61.** Tufekci KU, Ercan I, Isci KB, Olcum M, Tastan B, Gonul CP, Genc K, Genc S. Sulforaphane inhibits NLRP3 inflammasome activation in microglia through Nrf2-mediated miRNA alteration. *Immunology letters*. 2021

May. doi:10.1016/j.imlet.2021.03.004.

62. Kisa PT, Gunduz M, Dorum S, Uzun OU, Cakar NE, Yildirim GK, Erdol S, Hismi BO, Tugsal HY, Ucar U, Gorukmez O, Gulten ZA, Kucukcongar A, Bulbul S, Sari I, Arslan N. Alkaptonuria in Turkey: Clinical and molecular characteristics of 66 patients. *European journal of medical genetics*. 2021 May; 64 (5): 104197. doi:10.1016/j.ejmg.2021.104197.

63. Ayca Karasakal, Sulinay Parlar, Vildan Alptuzun, Arif E. Cetin, and Seda Nur Topkaya. A Novel Molecule: 1-(2,6 dichlorobenzyl)-4-(2-(2-4-hydroxybenzylidene)hydrazinyl) pyridinium chloride and its Interaction with DNAA Novel Molecule: 1-(2,6 dichlorobenzyl)-4-(2-(2-4-hydroxybenzylidene)hydrazinyl) pyridinium chloride and its Interaction with DNA. *ELECTROANALYSIS*. 2021 May. doi:10.1002/elan.202060597.

64. Geronikolou SA, Pavlopoulou A, Cokkinos DV, Bacopoulou F, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome revisited: An interactions network approach. *European journal of clinical investigation*. 2021 May. doi:10.1111/eci.13578.

65. Yavuz Mercan, Gladys Atim, Ahmed E. Kayed, M. Ekin Azbazdar, Ahmed Kandeil, Mohamed A. Ali, Adam Rubrum, Pamela McKenzie, Richard J. Webby, Bernard Erima, Fred Wabwire-Mangen, Qouilazoni A. Ukuli, Titus Tugume, Denis K. Byarugaba, Ghazi Kayali, Mariette F. Ducatez, and Zeynep A. Koçer. Molecular Characterization of Closely Related H6N2 Avian Influenza Viruses Isolated from Turkey, Egypt, and Uganda. *Viruses*. 2021 April; 13 (4): 607. doi:10.3390/v13040607.

66. Babiloni C, Ferri R, Noce G, Lizio R, Lopez

S, Lorenzo I, Panzavolta A, Soricelli A, Nobili F, Arnaldi D, Famà F, Orzi F, Buttinelli C, Giubilei F, Cipollini V, Marizzoni M, Güntekin B, Aktürk T, Hanoğlu L, Yener G, Özbek Y, Stocchi F, Vacca L, Frisoni GB, Del Percio C. Abnormalities of Cortical Sources of Resting State Alpha Electroencephalographic Rhythms are Related to Education Attainment in Cognitively Unimpaired Seniors and Patients with Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991). 2021 April; 31 (4): 2220-2237. doi:10.1093/cercor/bhaa356.

67. Toy HI, Karakulah G, Kontou PI, Alotaibi H, Georgakilas AG, Pavlopoulou A. Investigating Molecular Determinants of Cancer Cell Resistance to Ionizing Radiation Through an Integrative Bioinformatics Approach. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021 April; 9: 770. doi:10.3389/fcell.2021.620248.

68. Akkaya HÜ, Yılmaz HE, Narin F, Sağlam M. Evaluation of galectin-3, peptidylarginine deiminase-4 and tumor necrosis factor- α levels in gingival crevicular fluid for periodontal health, gingivitis and stage III grade C periodontitis: A pilot study. *Journal of periodontology*. 2021 April. doi:10.1002/JPER.21-0137.

69. Köktürk M, Altındağ F, Ozhan G, Çalimli MH, Nas MS. Textile dyes Maxilon blue 5G and Reactive blue 203 induce acute toxicity and DNA damage during embryonic development of *Danio rerio*. *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology : CBP*. 2021 April; 242: 108947. doi:10.1016/j.cbpc.2020.108947.

70. Yeni Wahyuni Hartati, Seda Nur Topkaya, Shabarni Gaffar, Husein Hernandi Bahti, Arif E. Cetin. Synthesis and Characterization of Nanoceria for Electrochemical Sensing

Applications. RSC Advances. 2021 April; 11 (27): 16216-16235. doi:10.1039/D1RA00637A.

71. Deniz Doğan; Merve Arslan; Tuğçe Uluçay; Sibel Kalyoncu; Stefan Dimitrov; Seyit Kale. CENP-A nucleosome is a sensitive allosteric scaffold for DNA and chromatin factors. Journal of Molecular Biology. 2021 March; 433 (6). doi:10.1016/j.jmb.2020.166789.

72. Wang Y, Ba HJ, Wen XZ, Zhou M, Küçük C, Tamagnone L, Wei L, You H. A prognostic model for melanoma patients on the basis of immune-related lncRNAs. Aging. 2021 March; 13. doi:10.18632/aging.202730.

73. Utine CA, Özizmiriler D, Kayabaşı M, Günenç Ü. The number of intracorneal ring segments in asymmetric and central cones. Eye and vision (London, England). 2021 March; 8 (1): 10. doi:10.1186/s40662-021-00234-6.

74. Limoncu H, Boz HE, Zygouris S, Tsolaki M, Giakoumis D, Votis K, Tzovaras D, Öztürk V, Yener GG. A Virtual Reality-Based Screening Test for Cognitive Impairment in Small Vessel Disease. Journal of Alzheimer's disease reports. 2021 March; 5 (1): 161-169. doi:10.3233/ADR-200257.

75. Huseyin Oguzhan Kaya, Arif E. Cetin, and Seda Nur Topkaya. Electrochemical Detection of Linagliptin and Its Interaction with DNA. Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences. 2021 March. doi:10.4274/tjps.galenos.2021.71354.

76. Kısa PT, Yildirim GK, Hismi BO, Dorum S, Kusbeci OY, Topak A, Baydan F, Celik FND, Gorukmez O, Gulden ZA, Ekici A, Ozkan S, Yaman A, Arslan N. Patients with cerebrotendinous xanthomatosis diagnosed with diverse multisystem involvement. Metabolic brain

disease. 2021 March. doi:10.1007/s11011-021-00714-7.

77. Tüncel Ö, Kahraman E, Bağcı G, Atabey N, Özçelik S. Engineered silica nanoparticles are biologically safe vehicles to deliver drugs or genes to liver cells. Materials science & engineering. C, Materials for biological applications. 2021 February; 119: 111585. doi:10.1016/j.msec.2020.111585.

78. Bora E, Can G, Zorlu N, Ulas G, Inal N, Ozerdem A. Structural dysconnectivity in offspring of individuals with bipolar disorder: The effect of co-existing clinical-high-risk for bipolar disorder. Journal of affective disorders. 2021 February; 281: 109-116. doi:10.1016/j.jad.2020.11.122.

79. Evin Iscan, Umut Ekin, Gokhan Yildiz, Ozden Oz, Umur Keles, Aslı Suner, Gulcin Cakan-Akdogan, Gunes Ozhan, Marta Nekulova, Borivoj Vojtesek, Hamdiye Uzuner, Gökhan Karakulah, Hani Alotaibi and Mehmet Ozturk. TAp73 β Can Promote Hepatocellular Carcinoma Dedifferentiation. Cancers. 2021 February; 13 (4): 783. doi:10.3390/cancers13040783.

80. Breda J, Allen LN, Tibet B, Erguder T, Karabulut E, Yildirim HH, Mok A, Wickramasinghe K. Estimating the impact of achieving Turkey's non-communicable disease policy targets: A macro-simulation modelling study. The Lancet regional health. Europe. 2021 February; 1: 100018. doi:10.1016/j.lanepe.2020.100018.

81. Muzaffer Dükel, Zehra Tavsan, Hülya Ayar Kayalı. Flavonoids regulate cancer-related cellular signalling via ROS in colon cancer. Process Biochemistry. 2021 February; 101: 11-25. doi:10.1016/j.procbio.2020.10.002.

- 82.** Huseyin Oguzhan Kaya, Arif E. Cetin, Mostafa Azimzadeh, and Seda Nur Topkaya. Pathogen Detection with Electrochemical Biosensors: Advantages, Challenges and Future Perspectives. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 2021 February; 882 (1): 114989. doi:10.1016/j.jelechem.2021.114989.
- 83.** Doğa Eskier, Evren Akalp, Özlem Dalan, Gökhan Karakülah, Yavuz Oktay. Current mutasome of SARS-CoV-2 in Turkey reveals mutations of interest. *Turkish Journal of Biology*. 2021 February; 45 (1): 104-113. doi:10.3906/biy-2008-56.
- 84.** Karabicici M, Alptekin S, Firtina Karagonlar Z, Erdal E. Doxorubicin-induced senescence promotes stemness and tumorigenicity in EpCAM-/CD133- non-stem cell population in hepatocellular carcinoma cell line, HuH-7. *Molecular oncology*. 2021 February. doi:10.1002/1878-0261.12916.
- 85.** Azbazdar Y, Karabicici M, Erdal E, Ozhan G. Regulation of Wnt Signaling Pathways at the Plasma Membrane and Their Misregulation in Cancer. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021 January; 9: 631623. doi:10.3389/fcell.2021.631623.
- 86.** Serdal Gungor, Yavuz Oktay, Semra Hiz, Álvaro Aranguren-Ibáñez, Ipek Kalafatçılar, Ahmet Yaramis, Ezgi Karaca, Uluc Yis, Ece Sonmezler, Burcu Ekinci, Mahmut Aslan, Elmasnur Yilmaz, Sunitha Balaraju, Nora Szabo, Steven Laurie, Sergi Beltran, Daniel G. MacArthur, Denisa Hathazi, Rita Horvath. Autosomal recessive variants in TUBGCP2 alter the γ -tubulin ring complex leading to neurodevelopmental disease. *iScience*. 2021 January; 24 (1). doi:10.1016/j.isci.2020.101948.
- 87.** Zhou BR, Feng H, Kale S, Fox T, Khant H, de Val N, Ghirlando R, Panchenko AR, Bai Y. Distinct Structures and Dynamics of Chromosomes with Different Human Linker Histone Isoforms. *Molecular cell*. 2021 January; 81 (1): 166-182.e6. doi:10.1016/j.molcel.2020.10.038.
- 88.** Dilara Demirci, Bengisu Dayanc, Fatma Aybuke Mazi, Serif Senturk. The Jekyll and Hyde of Cellular Senescence in Cancer. *Cells*. 2021 January; 10 (2): 208. doi:10.3390/cells10020208.
- 89.** Utine CA, Li G, Asbell P, Pflugfelder S, Akpek E. Ocular surface disease associated with dupilumab treatment for atopic diseases. *The ocular surface*. 2021 January; 19: 151-156. doi:10.1016/j.jtos.2020.05.008.
- 90.** Erguven M, Karakulak T, Diril MK, Karaca E. How Far Are We from the Rapid Prediction of Drug Resistance Arising Due to Kinase Mutations?. *ACS omega*. 2021 January; 6 (2): 1254-1265. doi:10.1021/acsomega.0c04672.
- 91.** Ozgun Ozalp, Ozge Cark, Yagmur Azbazdar, Betul Haykir, Gokhan Cucun, Ismail Kucukaylak, Gozde Alkan-Yesilyurt, Erdinc Sezgin and Gunes Ozhan. Nradd acts as a negative feedback regulator of Wnt/ β -catenin signaling and promotes apoptosis. *Biomolecules*. 2021 January; 11 (1): 100. doi:10.3390/biom11010100.
- 92.** Yabalak E, Erdoğan Eliuz EA, Nazlı MD. Evaluation of Citrus reticulata essential oil: Chemical composition and antibacterial effectiveness incorporated gelatin on E. coli and S. aureus. *International journal of environmental health research*. 2021 January: 1-10. doi:10.1080/09603123.2021.1872059.

Etkinlik Faaliyetleri

2020 yılının Haziran ayında kurulan Eğitim ve İletişim birimi 2021 yılı içerisinde İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG)'nde gerçekleşen önemli bilimsel gelişmeler ve etkinlikler ile ilgili toplam 38 adet haber yayınlamıştır.

Çeşitli medya kanallarında yayınlanan 10 yazılı ve görsel İBG haberi muhabirlerle birlikte hazırlanmıştır. Bunlardan bir tanesi ana akım medya kanallarında haber bültenlerinde yayınlanmıştır.

2021 senesinde; İVEK (İlaç Eczacılık Sağlık Bilim ve teknolojileri Vakfı) tarafından organize edilen BIO-Türkiye Uluslararası Biyoteknoloji Kongresinin çevrim-içi platformunda; İBG sanal stand açmıştır.

2021 yılında toplam 17 çevrimiçi bilimsel seminer düzenlenmiştir; bunlardan beş tanesi İBG dışından bir araştırmacı tarafından verilmiştir. İBG araştırmacılarının gerçekleştirdikleri çalışmaların İBG içerisindeki diğer araştırmacılar ile paylaşılması amacıyla 2021 yılında 27 iç seminer düzenlenmiştir. Ayrıca Mart ayında "Çevrimiçi 2. Zebra Balığı Çalıştayı" ve Haziran ayında EMBL desteği ile "Integrative Modelling of Biomolecular Interactions" çalıştayları organize edilmiştir.

2021 yılında, California, ABD temelli Zero Gravity Academy şirketi tarafından verilen; İBG araştırmacılarına yönelik "Innovation, Entrepreneurship & Disruption: Readiness

Program for the new Era" isimli bir eğitim programı organize edilmiştir.

2021 yılında stajyer olarak toplam 40 kişi İBG'de yürütülen çalışmalarda aktif rol oynamıştır. Bu 40 yaz stajyeri dışında, güz döneminde 11 gönüllü stajyer İBG laboratuvarında pratik eğitimlerini almıştır. Ayrıca, TÜBİTAK STAR lisans burs programı kapsamında Ocak ayında 17, Kasım ayında 7 lisans öğrencisi burslu olarak staj yapma imkanı elde etmiştir.

2021 yılının en büyük etkinliği İBG Bilim Günü olmuştur; bu yıl hibrit olarak düzenlenen etkinliği toplam 55 kişi canlı olarak izlemiştir. Toplam izlenme 1345'dir. Etkinliğin sonunda alanında çığır açıcı çalışmalar yapmış genç araştırmacıları desteklemek üzere İBG Bilim Madalyası verilmiştir. Bu yılki madalyanın sahibi Gazi Üniversitesi Kimya Bölümünde öğretim üyesi ve araştırma grup lideri olan Doç. Dr. Gökhan DEMİREL olmuştur.

İBG bünyesinde, İBG dışı kurum ve firmalara da hizmet veren platformların tanıtımı amacıyla; İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarları, İBG-FARMA ve İBG-BİYOBANKA için profesyonel tanıtım filmleri hazırlanmış; bu filmlerin çeşitli kanallarda yayını sağlanmıştır.

Ayrıca, İBG'nin nadir hastalıklar alanında görünürlüğünü arttırmak amacıyla, 28 Şubat 2021 Nadir Hastalıklar Günü'nde yayınlamak amacıyla, İBG araştırmacıları ve öğrencilerini içeren bir "Nadir Hastalıklar Farkındalık Video"su

40 Stajyer

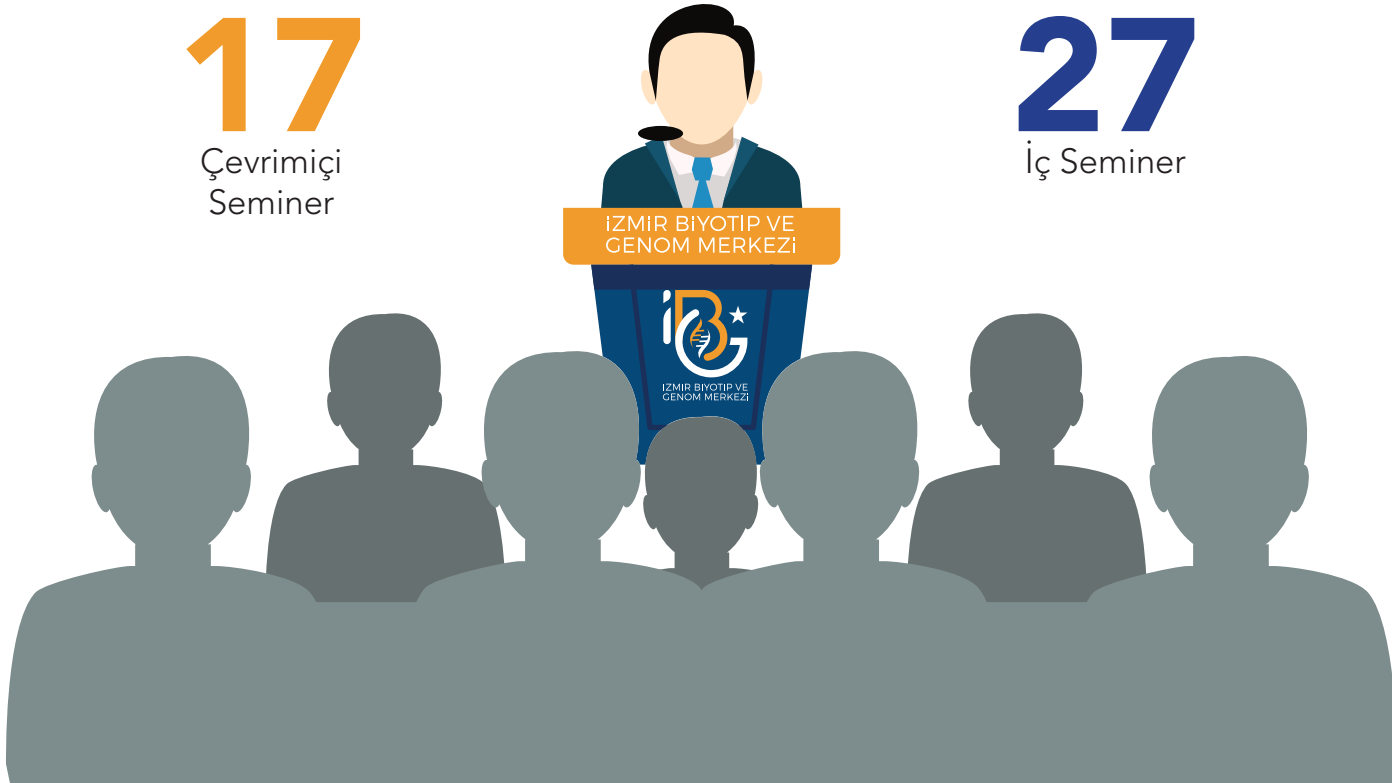
hazırlanmış; kısa video hem İngilizce hem Türkçe dilinde çeşitli kanallarda yayınlanmıştır.

İBG'yi gelecek nesil araştırmacılara tanıtmak amacıyla 2021 yılında üniversite ve lise öğrenci grupları İBG gezi günü planlanması gerçekleşmiştir. Bu gezi günleri kapsamında öğrencilere İBG ile ilgili bir sunum verilmekte, katılımcı araştırma grup liderleri öğrencilerle bir araya gelerek konuları hakkında onları

bilgilendirmekte ve sorularını cevaplamakta ve sonrasında öğrenciler araştırmaya laboratuvarlarını ziyaret edip gözlemleme olanağı bulmaktadır. Pandemi dolayısıyla çok aktif ilerleyemeyen bu planlama kapsamında, 2021 yılı içinde bir lisans bir de lise öğrenci grubu için İBG ziyaret günü, araştırmacıların katılımı ile planlanmıştır. 2022 yılı içerisinde daha çok öğrenciye ulaşılması hedeflenmektedir.

17
Çevrimiçi
Seminer

27
İç Seminer



Ulusal-Uluslararası Toplantılara Katılım ve Uluslararası Etkileşim

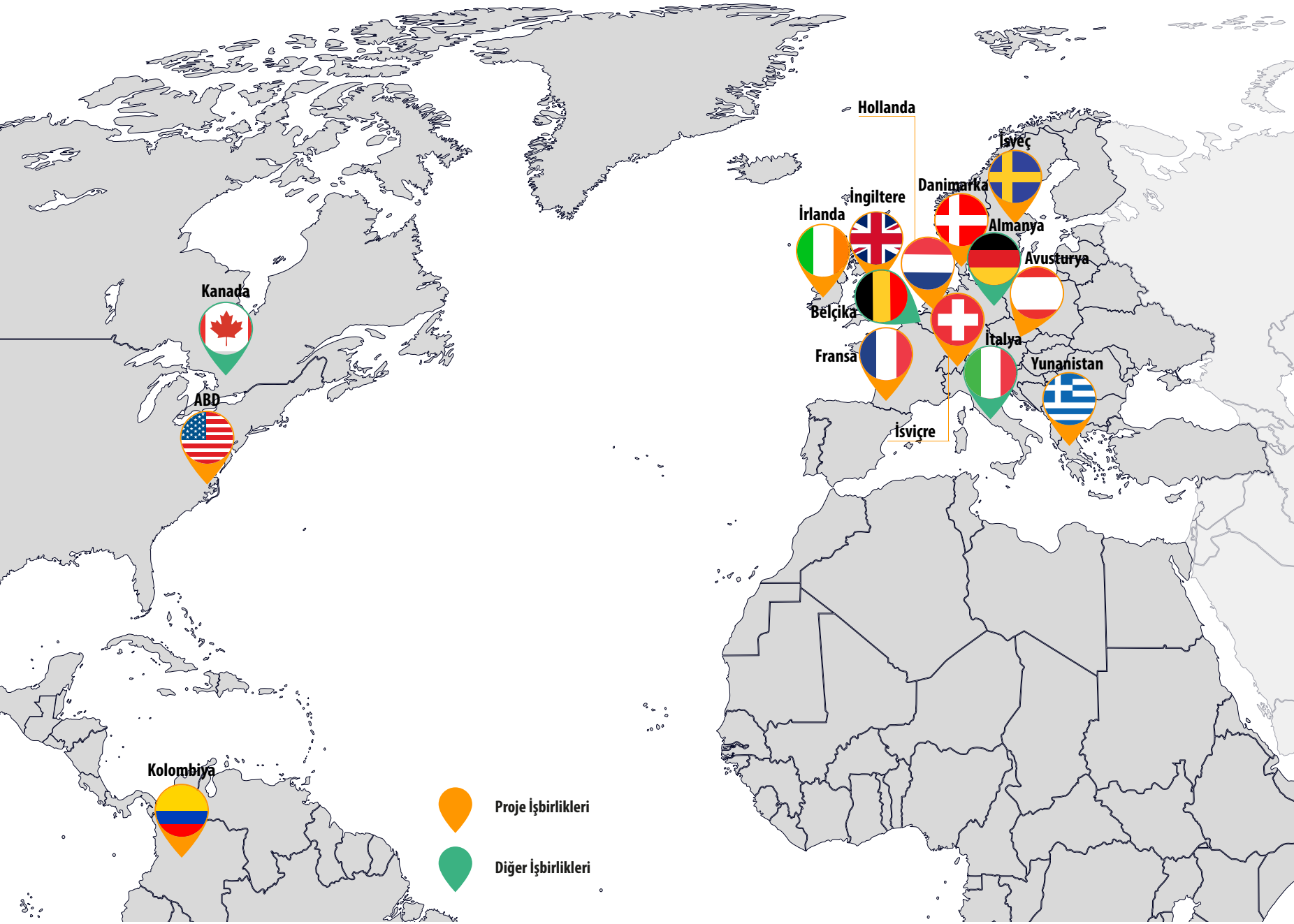
İBG'nin araştırma ve yenilikçilik kapasitesinin artmasına katkı sağlayarak, bir mükemmeliyet merkezi haline gelmesine destek olacak ulusal ve uluslararası işbirlikleri kurmak ve sürdürmek için farklı düzeylerde çalışmalar yapılmaktadır. İBG'nin ulusal ve uluslararası işbirliği çalışmaları iki ana grupta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

Birinci grupta; İBG'nin tanıtımına, ulusal ve uluslararası entegrasyonuna yönelik, İBG yönetim birimi ve grup liderlerinin farklı kurum ve kuruluşlarda gerçekleştirdikleri sunumlar ve paydaşlar ile birebir bilgi sağladığı toplantılar yer almaktadır. İBG 2021 yılında European Molecular Biology Organization (EMBO) ve European Molecular Biology Laboratories (EMBL) temsilcileri ile aktif iletişimi sürdürmüştür. 2021 yılında ulusal düzeyde 10, uluslararası düzeyde 5 kongre, konferans, seminer, sempozyum ya da çalıştayda konuşmacı olarak İBG'yi temsilen toplam 15 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. Önceki yıllarda olduğu gibi Ulusal Koordinatör olarak Biyobanka ve Biyomoleküler Kaynaklar Araştırma Altyapısı (BBMRI-ERIC)

Yönetim Kurulu ve Üyeler Kurulu ile etkileşimini sürdürmüştür. Konsorsiyum ile işbirliği online toplantılar ile devam etmiş, bu kapsamda Türkiye biyobanka temsilcilerinin çevrimiçi düzenlenen Biyobanka ISO standardizasyon kurslarına katılımı sağlanmış, ayrıca "Center of Excellence in Biobanking and Biomedical Research Molecular Medicine Research Center" başlıklı Teaming projesi kapsamında yapılan etkinliklere aktif katılım sağlanmıştır. Bu kapsamda BBMRI Türkiye ve İBG Biyobanka 2021 yılında INFRA-2021-EMERGENCY-02 çağrısı kapsamında desteklenen Horizon Europe projesinde partner biyobanka olarak yer almaktadır. Bu altyapılarda Türkiye'nin temsiline devamını ve geliştirilmesini sağlamak için süreç TÜBİTAK-ARGES'in katkıları ile devam etmektedir.

İkinci grupta ise proje temelli işbirlikleri yer almaktadır. Bu işbirlikleri sonucunda İBG'de aktif olarak sürmekte olan ulusal ve uluslararası fonlardan desteklenen çok sayıda proje bulunmaktadır. İBG araştırmacıları ulusal düzeyde proje temelli olarak Türkiye'nin birçok bölgesinden üniversite/araştırma kurumları (2018 yılında başlayan işbirlikler: Dokuz Eylül Üniversitesi, Ege Üniversitesi, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Katip Çelebi Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hacettepe Üniversitesi, Acıbadem Üniversitesi, Ankara Üniversitesi, Koç Üniversitesi, Bilkent Üniversitesi, Gebze Teknik Üniversitesi, 2020 yılında başlayan işbirlikler: İstanbul Medipol Üniversitesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi,



İnönü Üniversitesi, Boğaziçi Üniversitesi, Sabancı Üniversitesi), hastaneler (2019 yılında başlayan işbirlikler: Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Memorial Diyarbakır Hastanesi, İstanbul Memorial Hastanesi Bahçelievler Organ Nakli Merkezi,

DEÜ Hastanesi, 2020 yılında başlayan işbirlikler: Acıbadem Hastanesi, Ankara Şehir Hastanesi) ve özel sektör kuruluşları (2020 yılında başlayan işbirlikler: DEVA Holding, VSY Biyoteknoloji ve İlaç A.Ş., Multigen Sağlık Hizmetleri Tic.Ltd.



Şti.) ile gerçekleştirdikleri işbirlikleri kapsamında projeler sürdürmektedir.

Bunun yanı sıra özellikle kök hücre temelli tedavilerin geliştirilmesi, kişiye özgü tedaviler, yeni

tanı kitleri ve biyomedikal ürünler geliştirilmesi kapsamında İBG araştırmacıları yeni işbirlikleri kurmak için; İtalya'da Centre for Regenerative Medicine "Stefano Ferrari", University of Modena and Reggio Emilia; Hollanda'da Hubrecht

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

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, The MRC Weatherall Institute of Molecular Medicine, The European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), University of Warwick, King's College London; İtalya'da Università Degli Studi di Roma La Sapienza, Fundacion Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Axxam Spa, Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Politecnico di Milano; Almanya'da Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München ve Tamirna GmbH; Fransa'da French Institute of Health and Medical Research (INSERM), Institute of

Advanced Biosciences , Lyon Cancer Center, Apofas Biotech ve Institut National De La Sante et De La Recherche Medicale, IGBMC (Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology); İsviçre'de University of Bern, Yunanistan'da , Enios Applications Idiotiki 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 Northwestern University - Feinberg School of Medicine, Ozbio LLC, Stanford Üniversitesi, Lombardi Cancer Center, NIH/NIAD Centers for Excellence in Influenza Research and Surveillance, East Carolina University, Georgetown University, Harvard University, Indiana University, Johns Hopkins University, La Jolla Institute for Immunology, Southern Illinois University, St Jude Children's Research Hospital, University of Virginia, University of Wisconsin-Madison; Hollanda'da Utrecht Üniversitesi ve Estonya'da Estonian University of Life Sciences sayılabilir.

Ulusal düzeyde yeni hazırlanan ve başvuru projeler kapsamında yukarıda belirtilen kurum ve kuruluşlara ek olarak Medipol Üniversitesi, Arel Üniversitesi, İstanbul Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden araştırmacılar ile de ortaklıklar yapılmaktadır.

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 takibine, ortak arayan ekiplerin bir araya gelmesini kolaylaştırıcı faaliyetler sürdürmektedir.

İBG'nin bölgesel ve ulusal bir merkez olma yönündeki bir diğer girişimi İzmir'deki ve Ege bölgesindeki Üniversiteler ile ortak projeler ve ürünler geliştirmek üzere yapmakta olduğu ikili işbirliği anlaşmalarıdır. Bu kapsamda 2019 yılında başlatılan süreç Ege Üniversitesi ve İzmir Ekonomi Üniversitesi yanı sıra İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, İzmir Yaşar Üniversitesi, İzmir Tınaztepe Üniversitesi ile gerçekleştirilen çalıştaylar kapsamında ilerletilmiş, ancak COVID-19 salgını nedeniyle anlaşmaların imzalanma süreci tamamlanamamıştır. Bu kapsamda 2020 yılı içinde Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi ile görüşmeler yapılmış ve rektörlük makamına ikili işbirliği anlaşma taslağı iletilmiştir.

İBG'nin uluslararası araştırma merkezleri ağında layık olduğu yerini alabilmesi, özellikle AB ülkeleri ile MENA ülkeleri arasında bir buluşturucu rol oynayabilmesi için, daha özel uygulamalar geliştirilmesi kapsamında Qatar Science and Technology Park Innovation Center ile nadir hastalıklar ve biyobankalama alanlarında ikili işbirliği görüşmeleri gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda, işbirliklerini artırabilmek amacıyla uluslararası ilişkilerimizi profesyonelce koordine etmek için bu konularda deneyimli, PhD ve doktora sonrası eğitimini yurtdışında tamamlamış, bilimsel yazım ve işbirlikleri konusunda deneyimli bir kişinin merkezimize kazandırılması gerçekleştirilmiş olup, bir Eğitim ve İletişim birimi kurulmuş, bu birim aracılığı ile ulusal-uluslararası işbirliklerimizin artırılmasına

yönelik etkinliklerimize hız kazandırılmıştır.

2020 senesinde; nadir hastalıklar üzerine yazılan RareBoost projesi ile "Avrupa Birliği ERA-CHAIRS fonu"nu almaya hak kazandıktan sonra; bir proje grubu oluşturulmuş, projenin iş paketlerinden biri olan "nadir hastalıklar ile ilgili bilimsel iletişim ve diseminasyon" konusunda strateji planlaması yapılmıştır. Bu kapsamda ilk önce "İBG Nadir Hastalıklar" websitesi ve sosyal medya hesapları oluşturulmuştur (rareboost.ibg.edu.tr). Bazı nadir hastalıklar hayır kurumlarıyla ortakçalışmaküzereiletişimegeçilmiştir. Toplumda nadir hastalıklar konusunda farkındalığı artırmak amacıyla; nadir hastalıklar günü farkındalık videosu hazırlanıp çeşitli kanallarda yayınlanmış, Bilim Akademisine ait Sarkaç popüler bilim dergisi için bu konuda bilgilendirici makale hazırlanıp yayınlanmış ve Türkiye'nin nadir hastalıklar konusunda önde gelen araştırmacılarının katıldığı bir nadir hastalıklar paneli organize edilmiş, hem canlı hem de youtube video yayını olarak gerçekleştirilmiştir. İBG araştırmacılarının nadir hastalıklar konusunda yaptıkları çalışmalara dikkat çekmek amacıyla bu konuda iki medya haberi hazırlanmıştır. Ayrıca; nadir hastalıklar konusunda uluslararası düzeyde uzman olan ve İBG nadir hastalıklar ünitesinin başına geçecek "ERA-CHAIR Holder"ın istihdamı için uluslararası platformlarda iş duyurusu yapılmıştır. Başvuran adaylar arasından, uluslararası başarılarıyla öne çıkan bir aday, "ERA-Chair Lideri Seçim Komitesi" tarafından belirlenmiştir.

Nadirhastalıklar konusunda; Katar'dan bilim insanı ortaklarımızla bir konsorsiyum oluşturmuş; proje fikirleri ile ilgili düzenli toplantılar düzenlenmiştir. Bu bilimsel grup; uygun uluslararası ve ulusal projelere birlikte başvurmak üzere anlaşmıştır.

Performans Sonuçları Tablosu

PERFORMANS HEDEFLERİ 2020

	Planlanan	Gerçekleşen	Gerçekleşme Yüzdesi
Yeni Proje Sayısı	18	21	%117
Yeni Projelerin Toplam Bütçesi (Bin TL)	30.000	37.462	%125
Aktif Proje Sayısı	54	64	%119
Aktif Projelerin Yıllık Geliri (Bin TL)	12.000	24.423	%204
Aktif Projelerin Toplam Bütçesi (Bin TL)	60.000	76.596	%128
Kamu Destekli Aktif Proje Sayısı	44	53	%120
Kamu Destekli Aktif Proje Geliri (Bin TL)	9.500	22.847	%240
Yurt İçi Özel Sektör Aktif Proje Sayısı	4	3	%75
Yurt İçi Özel Sektör Aktif Proje Geliri (Bin TL)	750	274	%37
Uluslararası Boyutlu Aktif Proje Sayısı	6	18	%300
Uluslararası Boyutlu Aktif Proje Geliri (Bin TL)	1.750	12.774	%730
Doktoralı Araştırmacı Başına Aktif Proje Sayısı	1	1,39	%139
Doktoralı Araştırmacı Başına Aktif Proje Geliri (Bin TL)	222	531	%239
TZE Doktoralı Araştırmacı Başına Aktif Proje Sayısı	1,35	1,88	%139
TZE Doktoralı Araştırmacı Başına Aktif Proje Geliri (Bin TL)	301	718	%239
Etki Değeri Yüksek Makale Sayısı (Q1)	28	40	%143
Doktoralı Araştırmacı Başına Etki Değeri Yüksek Makale Sayısı	0,52	0,87	%167
TZE Doktoralı Araştırmacı Başına Etki Değeri Yüksek Makale Sayısı	0,70	1,18	%169

PERFORMANS HEDEFLERİ 2021

	Planlanan	Gerçekleşen	Gerçekleşme Yüzdesi
Yeni Proje Sayısı	20	20	%100
Yeni Projelerin Toplam Bütçesi (Bin TL)	20.000	40.662	%203
Aktif Proje Sayısı	54	67	%124
Aktif Projelerin Yıllık Geliri (Bin TL)	12.500	19.154	%153
Aktif Projelerin Toplam Bütçesi (Bin TL)	65.000	120.007	%185
Kamu Destekli Aktif Proje Sayısı	42	59	%140
Kamu Destekli Aktif Proje Geliri (Bin TL)	9.500	16.701	%176
Yurt İçi Özel Sektör Aktif Proje Sayısı	5	4	%80
Yurt İçi Özel Sektör Aktif Proje Geliri (Bin TL)	1.000	410	%41
Uluslararası Boyutlu Aktif Proje Sayısı	7	18	%257
Uluslararası Boyutlu Aktif Proje Geliri (Bin TL)	2.000	2.453	%123
Doktoralı Araştırmacı Başına Aktif Proje Sayısı	0,93	1,49	%160
Doktoralı Araştırmacı Başına Aktif Proje Geliri (Bin TL)	216	426	%197
TZE Doktoralı Araştırmacı Başına Aktif Proje Sayısı	1,27	2,06	%162
TZE Doktoralı Araştırmacı Başına Aktif Proje Geliri (Bin TL)	295	589	%200
Etki Değeri Yüksek Makale Sayısı (Q1)	29	57	%197
Doktoralı Araştırmacı Başına Etki Değeri Yüksek Makale Sayısı	0,5	1,27	%254
TZE Doktoralı Araştırmacı Başına Etki Değeri Yüksek Makale Sayısı	0,68	1,75	%257

PERFORMANS HEDEFLERİ 2020

	Planlanan	Gerçekleşen	Gerçekleşme Yüzdesi
Toplam Makale Sayısı	50	59	%118
Doktoralı Araştırmacı Başına Makale Sayısı	0,93	1,28	%138
Tescil Edilen Uluslararası Yeni Patent Sayısı	0	0	-
Uluslararası Yeni Patent Başvuru Sayısı	1	1	%100
Tescil Edilen Ulusal Yeni Patent Sayısı	1	0	%0
Ulusal Yeni Patent Başvuru Sayısı	3	3	%100
Lisanslanan Yeni FSMH Sayısı	0	0	-
FSMH Geliri (Bin TL)	0	0	-
Yeni Ürün Sayısı	0	0	-
Yeni Prototip Sayısı	1	0	%0
Yeni Hizmet Sayısı	6	8	%133
Kullanım Oranı	0,44	0,50	%114
Tekil Dış Kullanıcı Sayısı	200	36	%18
Dış Kullanım Sayısı	2.100	124	%6
Dış Kullanım Kaynaklı Hizmet Geliri (Bin TL)	600	173	%29
Düzenlenen Uluslararası Katılımlı Bilimsel Etkinlik Sayısı	2	1	%50

PERFORMANS HEDEFLERİ 2021

	Planlanan	Gerçekleşen	Gerçekleşme Yüzdesi
Toplam Makale Sayısı	50	93	%186
Doktoralı Araştırmacı Başına Makale Sayısı	0,86	2,07	%241
Tescil Edilen Uluslararası Yeni Patent Sayısı	0	0	-
Uluslararası Yeni Patent Başvuru Sayısı	2	3	%150
Tescil Edilen Ulusal Yeni Patent Sayısı	2	2	%100
Ulusal Yeni Patent Başvuru Sayısı	3	2	%67
Lisanslanan Yeni FSMH Sayısı	0	0	-
FSMH Geliri (Bin TL)	0	0	-
Yeni Ürün Sayısı	0	2	%200
Yeni Prototip Sayısı	1	4	%100
Yeni Hizmet Sayısı	3	5	%167
Kullanım Oranı	0,50	0,60	%120
Tekil Dış Kullanıcı Sayısı	220	71	%32
Dış Kullanım Sayısı	2.600	334	%13
Dış Kullanım Kaynaklı Hizmet Geliri (Bin TL)	1.250	834	%67
Düzenlenen Uluslararası Katılımlı Bilimsel Etkinlik Sayısı	2	3	%150

Performans Sonuçlarının Değerlendirilmesi

İBG, özgün araştırmadan ürüne giden yoldaki tüm basamakları içeren bir kurum olarak yapılanmıştır. Merkezimizde bulunan 24 araştırma grubu ve 6 platform ürün ve teknoloji geliştirme odaklı projelerin yanı sıra temel ve translayonel çalışmalar ile İBG’de mevcut farklı bilgi ve deneyimleri bir araya getirerek ürüne giden yolun hızlandırılmasına yönelik çalışmalar sürdürmektedir. Bilimsel üretim ve ürün hedeflerinin gerçekleşme oranlarına yönelik veriler anlık olarak kurum içi geliştirilen performans bilgi sistemi ile takip edilmektedir. Bu sistem, ilgili yöneticilerin zamanında müdahalesini kolaylaştırarak, hedeflerdeki sapmaların minimuma indirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır. Bu kapsamda 2021 sonuçları, hedeflenen ve ulaşılan değerler açısından karşılaştırıldığında, merkezimizin başarılı bir yıl geçirdiği açıkça görülmektedir.

Yeni ve aktif proje hedeflerinin gerçekleştiği ve son iki yılda özellikle proje bütçelerinde ciddi artış göze çarpmaktadır. Bu ciddi kırılma iki yüksek bütçeli proje ile meydana gelmiştir. Buna göre; 2020 yılında 2.449.125,00 € (yaklaşık= 30.214.421,25 TL) bütçe ile Era-Chairs projesi kabul edilmiştir. 2021 yılında 32.769.400,00 TL

bütçe ile TÜBİTAK 1004 projesi kabul edilmiştir.

Yurtiçi özel sektör ve uluslararası boyutlu proje hedeflerinin de çoğunlukla gerçekleştiği görülmektedir. 2020 yılındaki proje bütçesindeki ciddi artış yine o yıl kabul edilen Era-Chair projesinden kaynaklanmaktadır. İBG’de görev alan Grup Liderlerinin deneyimleri dikkate alındığında bu yeni dönemde yüksek bütçeli araştırma projelerinin yanı sıra, sanayi projeleri ve uluslararası projelere öncelik verilmesi, ayrıca fikri haklar ve buna bağlı ticarileştirme süreçlerinin geliştirilmesi hedeflenmiştir.

Teknolojik üretim ve ekonomik katkı kapsamında İBG’nin 2021 yılında uluslararası yeni patent başvurularında artış meydana gelmiş, yeni prototip ve yeni hizmet sayılarında ise hedefler gerçekleştirilmiştir.

Toplam ve etki değeri yüksek dergilerde yayınlanan makale sayıları ile düzenlenen uluslararası katılımlı etkinlik hedeflerinin epey üzerinde bir başarı elde edilmiştir. Kullanım oranı olarak hedefin üzerinde olunmasına rağmen hizmet gelirleri, dış kullanım ve tekil dış kullanıcı sayılarında hedeflere ulaşamamıştır.

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 belirlenmiştir. 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 ulaşıp ulaşmadığımızı tespit edebilmek için kurum içi performans bilgi sistemi oluşturulmuştur. Oluşturulan Bilgi Sistemi ile hedeflerin gerçekleşme oranlarının canlı olarak takip edilebilmesi sağlanmıştır

Diğer Hususlar

İBG’de bilgiden ürüne giden tüm basamakları içeren yapı ve bilgi birikimi mevcuttur. Ancak Temel bilim araştırmalarından teknolojik ürün geliştirme aşamasına gelmesi zaman alan yüksek bütçe gerektiren bir süreçtir. Türkiye’den sağlanan araştırma fonlarının hedefinde ürün temelli araştırmadan ziyade özgün temel bilim hedefli araştırmaları odağına almaktadır. Özgün araştırmadan ürüne giden yolda tüm basamakları içeren bir kurum olarak İBG’nin gelecekte inovatif ürünler geliştirme potansiyeli çok yüksektir. Merkezimizde bulunan 24 Araştırma grubu ve 6 platform ürün odaklı projeler ile İBG’de mevcut farklı deneyimleri bir araya getirip ürüne giden yolun hızlandırılması çalışmaları devam etmektedir.

İBG, toplam bütçesi 1 milyon TL olan ve SARS-CoV-2 Aşı ve Koruyucu/Tedavi edici Rekombinant ilaç geliştirme alanlarında yürütülen 2 TÜBİTAK COVID-19 Projesi içerisinde yer almaktadır. COVID-19 aşısı, ilaç ve tanı kiti geliştirme çalışmalarına hızla devam etmekte olup, bu kapsamda geliştirilen aşı ve ilaç adayı için prelinik çalışmaların kısa bir süre sonra başlayacağı öngörülmektedir.

TÜBİTAK Mükemmeliyet Merkezi Destekleme Programı (1004 Programı) kapsamında açılan “Yüksek Teknoloji Platformları Çağrısı” başlıklı çağrıya sunmuş olduğumuz 18AG012 numaralı ve “Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler” başlıklı araştırma programımız kabul edilmiş ve Mart 2021’de çalışmalar başlayacaktır.

Moleküler ve hücresel kökenli biyoteknolojik ilaç geliştirme teknolojilerinde uzmanlaşan bir

mükemmellik ağı kurmak, bu ağ sayesinde 4 yeni ilaç ve 1 adet kompanyon tanı kiti geliştirmek hedefi ile sunulan Araştırma Programımızın toplam bütçesi 50 milyon TL’dir. Araştırma Programı kapsamında kurulan konsorsiyumda İBG dışında Gebze Teknik Üniversitesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş., Gensenta İlaç San. ve Tic. A.Ş., Novagenix Biyoanalitik İlaç Ar-Ge Merkezi San. ve Tic. A.Ş. ve Multigen Sağlık Hizmetleri Tic. Ltd. Şti. yer almaktadır.

Bu çalışmaların yanında, 3 adet biyobenzer ürün, 1 adet teknoloji transferi yapılan biyobenzer ürün, birer adet COVID-19 aşısının ve ilacının 2021 yılı içinde tamamlanması öngörülmektedir. VSY Biyoteknoloji firması ile Oftalmoloji alanında kullanılacak yeni biyofarmasötik ürün geliştirilmesi için bilimsel ve teknolojik iş birliği projesi 6 Ocak 2020 tarihinde imzalanmıştır. Projenin amacı, oftalmoloji (göz hastalıkları) alanında kullanılmak üzere yeni biyoüstün (%100 sanayi fonlu) antikorlar geliştirmektir. Ar-Ge çalışmaları İBG’de Ar-Ge çalışmaları gerçekleştirilecek olup proje sonunda teknoloji transferi ile endüstri partnerimiz VSY Biyoteknoloji’ye teknoloji transferi yapılacaktır. Bunların yanı sıra teknoloji ve ürün geliştirmeye yönelik birçok Ar-Ge projesi devam etmektedir.

İBG, kanserde kullanılmak üzere 5 orijinal molekül geliştirme amacı taşıyan, RS Research, Boğaziçi Üniversitesi, Onko İlaç San. ve Tic. A.Ş., Koç Üniversitesi Hastanesi gibi partnerlerin yer aldığı, 40 milyon bütçeli bir SAYEM proje başvurusunun 2. Aşaması olumsuz sonuçlanmıştır. Buradan kazanılan deneyimle Sanayi ve Teknoloji

Bakanlığımızın 2021 yılında açılacak Hamle programına sanayi iş birliği ile başvurmayı planlıyoruz.

Bu projeler İBG'nin ana araştırma alanları olan biyoteknoloji, kanser, nadir hastalıklar ve genetik/epigenetik alanlarında olup gerek bilimsel gerek teknolojik katma değeri yüksek çıktılar üretilmesini sağlayacaktır. Ayrıca İBG yürüttüğü

ürün odaklı projeler ile, ülkemizin sağlık alanında ülkemizin dışa bağımlılığının azaltılmasına, ulusal ekonominin kalkınmasına ve bu alanlarda kritik insan gücünün yetiştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Ayrıca İBG araştırmacılarının 2021 yılı içerisinde almış olduğu ulusal/uluslararası ödüller listelenmiştir.



İBG Araştırmacılarının 2021 yılında aldığı ulusal & uluslararası ödüller

Araştırmacılar	Ödüller	Veren Kuruluş
Arif Engin Çetin	1.Ocean Insight 2020-21 Hibe Program, Onur Ödülü 2.Genç Bilim İnsanı 3.Teşvik Ödülü	Ocean Insight Bilim Kahramanları Derneği TÜBİTAK
Hani ALOTAİBİ	1. Proje Performans Ödülü	TÜBİTAK
Evin İŞCAN	1. XVII. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Asım Cenani Genç Araştırmacı Ödülü	XV. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi
Özgün ÖZALP	1.Prof. Dr. Nazmi Özer Bilim Ödülü	Türk Biyokimya Derneği



30

Toplantı Salonu



30

Ar-Ge Laboratuvarı



24

Hücre Kültürü
Laboratuvarı



3.500 m²

Vivaryum Alanı

150



Kişilik Konferans
Salonu

500 m²



İlaç Analiz ve Kontrol
Laboratuvarı

22.250 m²



Çalışma Alanı



Kurumsal Kabiliyet ve Kapasitenin Değerlendirilmesi

Üstünlükler

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG) sağlık biyoteknolojisi kapsamında 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 biyoteknoloji alanında, kapsamlı ve donanımlı bir araştırma merkezidir. Bağımsız araştırma gruplarını yöneten genç bir bilim insanı kadrosu, 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, immünologlar, aşı bilimciler, hekimler, mühendisler, eczacılar, veterinerler, kimyacılar, fizikçiler, biyoinformatikçiler bir arada, yan yana araştırmalarını yürüttükleri için

İBG kelimenin tam anlamıyla multidisipliner bir insan gücüne sahiptir. Bu birleşik güç sayesinde, İBG sağlık teknolojileri alanında araştırma ve geliştirme faaliyetleri ile, çok yönlü çözüm üretebilecek bir kapasiteye sahiptir.

İBG, hem temel araştırma yapan, hem teknoloji geliştiren, hem de endüstri ile ortak Ar-Ge yapan ve çok genç olmasına rağmen başarı öyküleri oluşturmaya başlamış bir ulusal merkezdir. Tüm araştırma grupları, güçlü rakiplerinin arasından sıyrılarak hak ettikleri, ulusal ve uluslararası fonlar ile araştırma projelerini sürdürmektedir. Bu projelerden elde edilen çıktılar, konularında prestijli dergilerde basılarak evrensel bilime katkı sağlamaktadırlar.

İBG, bünyesinde kurmuş olduğu FARMA altyapısı ve yetkin bilgi birikimi ile, ulusal sağlık biyoteknolojisi alanında üretim ve teknoloji geliştirme konularında yönlendirici rol



DEÜ - İBG-izmir

üstlenmiştir. Bu kapsamında, İBG-FARMA, 2023 vizyonunda yer alan biyolojik ilaç geliştirme amacına yönelik olarak, geliştirdiği bir biyobenzer ilacın üretim prosesini endüstriyel paydaşlara teknoloji transferini gerçekleştirmiştir. Bu altyapı ve bilgi birikimi İBG merkezinde farklı biyolojik ilaçların geliştirilmesine öncülük etmiştir. Bunlara ilaveten, İBG, Türkiye'nin preklinik alanda ilk uluslararası GLP sertifikasına sahip olan İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarlarının faaliyete geçmesi ile Türkiye'nin preklinik çalışmalarda yurt dışına bağımlılığını ortadan kaldırmıştır.

İBG, ilaç alanındaki deneyim ve güçlü bilgi birikimi ile Mart 2020 sonrasında tüm dünyanın maruz kaldığı SARS-CoV-2 pandemisi sürecinde, Türkiye'de yerli aşı ve ilaç üretimini hedefleyen TÜBİTAK tarafından oluşturulan COVID-19 platformunda yer almıştır. İBG, hızlı organize olabilme ve kapsamlı düşünebilme kabiliyetleri ile güçlü bilgi birikimi sayesinde ülke ihtiyaçlarına

cevap vermeye hazır olduğunu göstermiştir. Bu kapsamda COVID-19 salgınına yönelik multidisipliner ekipler hemen yapılandırılmış ve hızla aşı, ilaç ve tanı kiti geliştirme çalışmalarına başlanabilmıştır. Bu yapı sayesinde özgün aşı-ilaç ve tanı kiti çalışmaları yanı sıra, hızla İBG COVID-19 portalı oluşturulmuş (covid19.ibg.edu.tr), virüs genomunun evriminin izlenmesinden, SARS-CoV-2 genom haritası çıkartmaya, ülkemizde geliştirilen aşılarda preklinik testlerinin yapılmasından yazılım geliştirmeye kadar çok sayıda etkinlik eş zamanlı olarak yürütülebilmiştir. Bu kapsamda İBG ekiblerine yeni yılda Türkiye'deki en ileri teknolojiye sahip VLP Aşısını geliştiren ODTÜ ve Bilkent Üniversitelerindeki ekiplerin araştırma grup liderleri olan Prof. Dr. Mayda Gürsel ile Prof. Dr. İhsan Gürsel de katılacaktır ve aşı çalışmaları ile birlikte yüksek katma değerli aşı adjuvanları ve yeni teknolojik aşılarda İBG altyapısı altında ortaya çıkma süreci büyük ivme kazanacaktır.

Zayıflıklar

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG), yüksek etkili bilimsel çıktıları ve proje çalışmaları olmasına rağmen özellikle bu çıktıların ticari ürüne dönüşmesi ve pazara sunulması ile ilgili yeterli strateji ve yapılanmaları tamamlayamamıştır. Bu konuda somut olarak patent tescil oranlarının düşük kalması, TTO Ofisinin kurulumunun tamamlanamaması gibi zayıflıklar mevcuttur.

İBG’de ulusal ve uluslararası doktora ve doktora sonrası düzeyinde yetkin araştırmacıların sayısı hedeflenen rakamların altında kalmıştır.

İBG’nin özel sektör ve sanayi ile yapmış olduğu Ar-Ge ve Ür-Ge projeleri sınırlı sayıdadır. Buna ilaveten uluslararası rekabet gücü yüksek, sanayi deneyimi olan tecrübeli personel eksiği mevcuttur. İBG, özellikle ilaç alanında şimdiye kadar yapmış olduğu başarılı çalışmaları, özel sektöre aktarabileceği ortaklıklar oluşturmayı hedeflemiştir.

Merkezin kurulumundan itibaren hedeflenen genomik ve BSL3 altyapıları tamamlanamamıştır. Bu da İBG’nin ilgili alanlardaki yetkinliğini sınırlandırmıştır.

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG)'de bilgiden ürüne giden tüm basamakları içeren yapı ve bilgi birikimi mevcuttur. Ancak Temel bilim araştırmalarından teknolojik ürün geliştirme aşamasına gelmesi zaman alan yüksek bütçe gerektiren bir süreçtir. Özgün araştırmadan ürüne giden yolda tüm basamakları içeren bir kurum olarak İBG'nin gelecekte inovatif teknik ve ürünler geliştirme potansiyeli çok yüksektir.

İBG, FARMA ve GLP sertifikalı İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarları altyapıları ile ülkenin ihtiyaç duyduğu çözümleri sunmaktadır. BSL3, Genomik ve GMP altyapılarının tamamlanıp faaliyete geçmesi ile ülkemizde uluslararası kalite standartlarına uygun ve yüksek teknoloji içeren tüm ihtiyaçları karşılayabilecek hale gelecektir.

COVID-19 pandemisi tüm dünyada olduğu gibi mevcut araştırmaları olumsuz yönde etkilemiştir. Buna rağmen hedeflerin üzerinde etki değeri yüksek bilimsel çıktılar üretilmiştir.

COVID-19 pandemisi tüm dünyada ve ülkemizde bilime ve bilim insanlarına olan değeri arttırmıştır. İBG mevcut bilgi birikimi ve altyapısı sayesinde ülkemizde TÜBİTAK tarafından oluşturulan COVID-19 ilaç ve aşı çalışmalarında hızla yerini almıştır.

Sonuç olarak, İBG sağlık biyoteknolojisi alanında yetkin insan gücü, araştırma kabiliyeti, entelektüel kapasitesi ile ulusal ve uluslararası hedefleri doğrultusunda çalışmalarını başarı ile sürdürmektedir.

Genç bir kurum olan İBG, 2019 yılında Türkiye'nin ilaç alanında GLP regülasyonlarına uyumlu çalışan ilk prelinik laboratuvarını kurmuş ve Mart 2020 tarihi itibarı ile uluslararası geçerli OECD-GLP sertifikasını almıştır. Bu gelişme ile İBG, Türkiye'nin prelinik çalışmalarda yurt dışına bağımlılığını ortadan kaldırmıştır. İBG-NEVCELL Hücre ve Gen Tedavileri Platformu PIC/S uyumlu Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzlarına uygun şekilde oluşturduğu kalite güvence sistemi ile Sağlık Bakanlığı Tıbbi İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK)'na faaliyet izni almak üzere başvuru yapmıştır. Buna ek olarak İBG Biyobankasının ISO-20387 Biyobankalar için genel gereksinimler standardı kapsamında akreditasyonu için gerekli çalışmalara başlanmıştır.

İBG, Türkiye'de kritik öneme sahip nadir hastalıklar alanında Araştırma ve Klinik Ürün Geliştirme kapasitesini büyütmek amacıyla, 2020 yılı içerisinde sunduğu proje ile "Avrupa Birliği ERA-CHAIRS fonu"nu almaya hak kazanmıştır. Bu kapsamda uluslararası arenada kendini kanıtlamış uzman bilim insanlarından oluşan ekipleri merkez bünyesine katmaya hazırlanmaktadır.

TÜBİTAK Mükemmeliyet Merkezi Destekleme Programı (1004 Programı) kapsamında açılan "Yüksek Teknoloji Platformları Çağrısı" başlıklı çağrıya sunulan 18AG012 numaralı ve "Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler" başlıklı araştırma programının I. Faz panel ve II. Faz başvuru süreçlerinden başarı ile geçmiş sözleşme

imzalanmıştır. 15/10/2021’de başlayacak olan proje kapsamında moleküler ve hücrel kökenli biyoteknolojik ilaç geliştirme teknolojilerinde uzmanlaşan bir mükemmellik ağı kurmak, bu ağı sayesinde dört yeni ilaç ve bir adet kompanyon tanı kiti geliştirmek hedeflenmiştir.

Bu gelişmelerin yanında; Aralık 2019’dan bu yana tüm dünyayı sarsan SARS-CoV-2 salgınına karşı İBG, hem ilaç hem de aşı geliştirme çalışmalarına başlamış ve tamamlanma aşamasına gelmiştir. Bu projeler kapsamında COVID-19 aşı ve ilaç adayları geliştirilmiş olup, geliştirilen aşı ve ilaç in-vivo test süreçleri devam etmektedir. Mayada üretilen Spike proteinin RBD bölgesinin üretildiği aşı adayının üretim süreçlerinin endüstri firmasına teknoloji transfer çalışmaları devam etmektedir.

İBG, bünyesinde kurmuş olduğu altyapı ve insan gücü ile sağlık biyoteknolojisi alanında üretim ve teknoloji geliştirmeye önem vermiş ve TÜBİTAK 1007 projesi kapsamında geliştirdiği bir biyobenzer ilacın üretim prosesinin endüstriyel paydaşlara teknoloji transferini 2020 yılı içinde gerçekleştirmiştir. Bu altyapı ve bilgi birikimi, İBG merkezinde 3 farklı biyobenzerlerin hızla üretilebilmesini sağlamıştır. Bunlardan biri Atipik Hemolitik Üremik Sendrom tedavisinde kullanılan bir biyobenzer olup pilot üretimi için Endüstri partneri ile anlaşma yapılmıştır.

Büyük resme bakıldığında İBG, Türkiye’de benzeri olmayan bir kurum olarak yüksek miktarda yatırımla kurulmuş, hazırlık aşamalarını tamamlayıp önemli atılımlara imza atmaya hazırlanan bir merkez olarak karşımıza çıkmaktadır.





İZMİR BİYOTIP VE
GENOM MERKEZİ

