



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	38
İnsan Kaynakları	44
Sunulan Hizmetler	47
Yönetim ve iç Kontrol Sistemi	60

Amaç ve Hedefler

Araştırma Altyapısının Amaç ve Hedefleri	64
Temel Politikalar ve Öncelikler	65

Faaliyetlere İlişkin Bilgi ve Değerlendirmeler

Mali Bilgiler	68
Bütçe Uygulama Sonuçları	68
Temel Mali Tablolara İlişkin Açıklamalar	69
Mali Denetim Sonuçları	74
Diğer Husular	75
Performans Bilgileri	77
Proje ve Faaliyet Bilgileri	81
Performans Sonuçları Tablosu	240
Performans Sonuçlarının Değerlendirilmesi	244
Performans Bilgi Sisteminin Değerlendirilmesi	245
Diğer Hususlar	246

Kurumsal Kabiliyet ve Kapasitenin Değerlendirilmesi

Üstünlükler	248
Zayıflıklar	249
Değerlendirme	250

Sunuş



İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG), Ocak 2018'de 6550 sayılı kanun kapsamında yaşam bilimlerindeki ilk ve tek Tematik Araştırma Altyapısı statüsünde bilim insanlarına kapılarını açmıştır. İBG, Aralık 2023'de ilk beş yıllık yeterli süresini başarıyla tamamlayarak ikinci beş yıl için İleri Araştırma Altyapısı olarak çalışmalarına devam etmek için onay almıştır. İBG, Mart 2020'de açıklanan COVID-19 pandemisi sürecinde yaşanan olumsuzluklara rağmen kurulum sürecinde önermiş olduğu performans hedeflerine ulaşmada üstün bir çaba göstererek birçok başarılı projenin tamamlanmasına imza atmıştır. Kurulumunu ve olgunlaşma dönemini tamamlayan İBG, hayata geçirmiş olduğu, ülkede başka örneği bulunmayan altyapıları sayesinde ikinci beş yılda stratejik hedeflerini üç ana başlıkta yoğunlaştıracaktır. Bunlar sırasıyla; i) biyolojik

ve farmasötik ürün ve hizmetler geliştirmek, ii) hücresel temelli ürün ve teknolojiler geliştirmek, iii) Omiks ve hesaplamalı biyoloji temelli hizmet ve teknolojileri geliştirmeye yönelik alanları içermektedir. İBG'nin örgütlenme stratejisi, 1'den 9'a aşamalı olarak ilerleyen Teknoloji Hazırlık Seviyeleri'nden (THS) oluşan bir yol haritasına göre şekillenmektedir ve birbirini tamamlayan araştırma alanlarında yer alan araştırma ekiplerinden oluşmuştur. Bu bağlamda, Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programı: THS 1-3 arasını, Teknolojik Araştırmalar Programı: THS 4-5 arasını, ve Endüstriyel Ar-Ge Programı: THS 5-7 arasını kapsayacak şekilde tasarlanmıştır. Ana hedefi, araştırmada inovatif ve öncü konumunu pekiştirerek oluşturduğu bilimsel birikim sayesinde katma değeri yüksek üstün teknolojiye sahip biyoteknolojik ürünler ortaya

çıkarmaktır.

İBG, biyolojik aşı ve ilaç geliştirme alanındaki deneyimi ve güçlü bilgi birikimi ile, COVID-19 pandemi sürecinde, Türkiye’de yerli aşı ve ilaç üretimini hedefleyen TÜBİTAK-COVID-19 platformunda iki farklı proje ile yer almıştır. Bu kapsamda, İBG altyapısındaki multidisipliner ekipler, COVID-19 salgınına yönelik iki aşının tasarım ve geliştirilmesini tamamlayarak, teknoloji transferini biyofarma paydaşlarıyla gerçekleştirmiştir. Bu aşılarından birisi insan klinik faz-1 çalışmalarına hazır hale getirilirken, diğeri ise insan klinik faz çalışma denemesi başarılmıştır. Bu alanda Türkiye’deki teknolojisi yüksek, orijinal ve Dünya’da örneği bulunmayan virüs benzeri parçacık (VLP) aşı platformunu faz-2 aşamasında başarılı olarak sağlıklı gönüllülere uygulanmasını gerçekleştirmiştir. TİTCK’dan Nisan 2022’de faaliyet onayı almış olan İBG-NEVCELL birimi ise Türkiye’deki ilk hücresel tedavilere yönelik ürün geliştiren, iyi üretim uygulamaları (GMP) sayesinde hastalara uygulanacak hücresel tedavi ürünlerini sağlamaya başlamıştır. Teknolojik araştırmaların çıktılarının ise doğrudan sanayiye transfer edilmesi ve özel sektör ortaklı proje çalışmaları deneyimli iş geliştirme ve biyogirişimci ekiplerle ulusal ve uluslararası düzeyde ilgili paydaşlara aktarılmasında yoğun çaba harcanmaktadır.

İBG, ulusal misyonunun yanı sıra yerelde de çok önemli bir işleve sahiptir. Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) başta olmak üzere İzmir ve çevresindeki üniversite ve araştırma merkezleriyle yakın ilişki içerisinde bulunarak bölgenin AR-GE ve bilimsel potansiyelini güçlendirmekte katkı sağlarken, üniversite mezunlarına yaşam bilimleri ve sağlık biyoteknolojileri alanında ortam yaratmakta

ve kariyer planlarında yaşam bilimlerine yönelmelerini özendirecek imkanlar sunmaktadır. Bu kapsamda İBG baş araştırmacıları, DEÜ İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü’nde yürütülen Moleküler Biyoloji ve Genetik ile Biyotıp ve Sağlık Teknolojileri lisansüstü programlarındaki eğitimlere destek verirken, yüksek lisans ve doktora tez çalışmalarına da danışmanlık sağlamaktadır. Buna ek olarak 2022 yılında iki uluslararası kongre düzenleyerek bilimsel çıktılarını ulusal ve uluslararası düzeyde paylaşılmasına ve genç bilim insanlarımızın da uluslararası düzeyde işbirliklerini arttırmaya katkıda bulunmuştur. İBG, ulusal ve uluslararası kaynaklardan sağlanan proje desteklerini arttırmakta, bu projelerin sonuçlarından elde edilen bilimsel çıktıları ise etki değeri yüksek dergilerde yayımlayarak 2022 yılı için öngörülen makale sayısındaki hedeflerini yakalamıştır. İBG, bünyesinde kurmuş olduğu altyapı ve insan gücü ile sağlık biyoteknolojisi alanında üretim ile teknoloji geliştirmeye devam ederken, OECD-GLP sertifikasına sahip olan İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarları sayesinde Türkiye’nin prelinik çalışmalarda yurt dışına bağımlılığını ortadan kaldırılmaya yönelik hizmet sunmaya devam etmektedir.

Sonuç olarak İBG, geliştirmesi gereken yönlerini mercek altına yatırarak, üstün kalitedeki bilimsel çıktıları, teknoloji geliştirmedeki yeteneği ve sahip olduğu altyapısı ile Türkiye’de sağlık biyoteknolojisi ve biyomedikal cihaz tasarımı alanlarında, temel bilimden endüstriyel ürüne geçişte kritik öneme sahip olduğunun bilinciyle 2023 yılında da yeni başarılarla imza atmayı sürdürecektir.

Prof. Dr. İhsan GÜRSEL
Müdür



Genel Bilgiler

Miŝyon

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

Viŝyon

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

Yetki, Görev ve Sorumluluklar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Müdür; "Araştırma altyapısı faaliyetlerini stratejik hedefleri ve eylem planına uygun şekilde yürütmek, çalışmaların düzeni ve etkin olarak yürütülmesi için gereken tedbirleri almak, İBG'nin finansal sürdürülebilirliğini sağlamak için gerekli tedbirleri almak, İBG'de yürütülen proje ve faaliyetleri izlemek, değerlendirmek, denetlemek ve Yönetim Kurulu'na raporlamak, İBG'de görev yapacak araştırmacı, teknisyen ve destek personeliyle ilgili sayı, nitelik, ücret ve performans gibi 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 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 gerçekteştirecek birimlerin rol ve sorumlulukları belirlenmiştir.



Danışma Kurulu

Yönetim Kurulu tarafından belirlenen 10 kişilik bir Danışma Kurulu

Merkez Müdürü

Yönetim Kurulu

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

İZMİR BİYOTİP VE GENOM MERKEZİ
İZMİR BIO EDICINE AND GENOME CENTER

Araştırma Altyapısına İlişkin Bilgiler



Fiziksel Yapı

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

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

- Önemli insan hastalıklarının tanı ve tedavisine katkı sağlamak ve küresel sağlık sorunlarını önlemek amacıyla hizmet ve ürünler geliştirmek için araştırma birimlerine ait 8.500 m² laboratuvar alanı zemin kat, 1. kat, 2. kat ve 3. katlarda yer almaktadır. THS 1'den - THS 6 düzeyine ulaşacak şekilde ürünler ve teknolojiler geliştirmek için İBG araştırmacıları üç tematik alanda AR-GE faaliyetleri yürütmektedirler. Bu üç ana program sırasıyla i) Temel, ii) Translasyonel ve Teknolojik ile iii) Endüstriyel araştırma alanlarıdır.
- Araştırma destek birimlerine ait (ör. Akış Sitometri, Elektron Mikroskopi, Optik Görüntüleme, Histopatoloji, Genel Cihaz Laboratuvarları vb.) 6.600 m² özel alan bulunmaktadır. Ayrıca araştırmacılara kolay erişim imkanı sağlayacak şekilde ve Ar-Ge faaliyetlerinde ortak kullandıkları temel

cihazların konuşlandırıldığı toplamda 1.000 m² ortak laboratuvar alanları zemin kat, 1. kat ve 2. katlarda tasarlanmıştır.

- 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. Ayrıca Zebrabalığı Vivaryum birimi 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 akvaryum sistemi, ile 1 bağımsız akvaryum sistemi bulunmaktadır. Sistemler dijital kontrollü olup sistem suyu 4'lü filtrasyon sistemi ile temizlemekte, ortamın UV sterilizasyonu, sıcaklık durumu, iletkenlik ve pH düzeyleri elektronik olarak sensörler yardımı ile optimum koşullarda tutulmaktadır.

- 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 preklinik alanda ilk uluslararası akredite 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 2022 yılında, TİTCK denetimlerinden sonra faaliyet

iznine kavuşmuştur. Birim hastalara hücresel tedavi ürünleri sağlamaktadır.

- 150 m2 alana sahip olan, insan ve hayvan kaynaklı yüksek riskli patojen laboratuvarlarının (BSL3 ve ABSL3) kuruluş çalışmaları başlatılmış ancak finansal darboğazlar nedeni ile yeterli kaynak ayrılamadığından tamamlanamamıştır.
- Bodrum katta bulunan yaklaşık 250 m2'lik alana sahip İBG Biyobanka platformu yaklaşık 3.5 milyon örnek saklama kapasitesine sahip olup, ISO 20387 genel biyobanka regülasyonlarına uygun olarak yapılandırılmıştır. Biyobanka uluslararası akredite birimler arasında yer almakta ve Avrupa altyapıları BBMRI-ERIC üyeliğine sahiptir. Uluslararası Biyofarma firmalarına hizmetler sunmaktadır.
- Ana binada ayrıca iklimlendirme, asansör makine dairesi, UPS alanı, pompa dairesi gibi teknik altyapı destek üniteleri bulunmaktadır.

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

Merkez ana binasının teknik altyapısını desteklemek ve sürdürülebilirliğini sağlamak üzere bağımsız iki katlı 3.600 m2 kapalı

alana sahip bir Teknik Altyapı Destek Binası bulunmaktadır. Bu bina İBG'de yer alan ofisleri, BSL2 düzeyindeki araştırma laboratuvarlarını, hücre kültürü laboratuvarlarını, 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 düzeyi ile basınç değerleri sürekli izlenmekte ve merkezi otomasyon sistemi ile optimum değerlerde tutulması sağlamaktadır. Sınır değerlerin bozulması durumunda otomasyon sistemi alarm bilgileri oluşturarak ilgili teknik personele bina dışında dahi olsa anında uyarı göndermektedir. GMP ve BSL3 laboratuvarlar alanları farklı düzeylerde (Class D, Class C, Class B gibi) kontrollü bölümlere ayrılarak sınıflandırılmış olup, ilgili sınıflandırmaya uygun havalandırma sistemleri merkezi otomasyon sistemi ile entegre bir şekilde opere edilmektedir.

Teşkilat Yapısı

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

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

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

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

İBG'de 18'i biyotıp ve genom bilimi alanında araştırmalar yapan Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programı'nda, 9'u sağlık alanında yenilikçi teknolojiler geliştirmeye yönelik araştırmalar yapan Teknolojik Araştırmalar Programı'nda ve 4'ü sağlık biyoteknolojilerinde yenilikçi hizmetler ve ürünler geliştirmeye yönelik araştırmalar yapan Endüstriyel Ar-Ge Programı'nda olmak üzere toplam 31 araştırma grubu/Ar-Ge platformu yer almaktadır.

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

yoluyla araştırmacı bağımsızlığının korunması sağlanmıştır.

İBK, müdürlüğe bağlı olarak görev yapmakta olan müdür yardımcılarının yönetiminde olan (i) mali işler; (ii) bina altyapısı; ve (iii) idari işler ile Araştırma Destek, Kalite Yönetimi, İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi ve Yönetim Bilişim Sistemleri Birimleri'nden oluşmaktadır. Bu birimler merkezin teknik ve idari alt yapısını ve sürdürülebilirliğini sağlarken, merkezin araştırma birimlerine profesyonel destek sağlamakta, araştırma, destek ve hizmet birimlerinin verimliliğinin ve performansının izlenmesine, raporlanmasına yönelik çalışmalar sürdürmektedir.

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

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

potansiyeli olan VLP aşısının bir an önce lisanslanarak sadece aşı geliştirilmesine yönelik değil kanser immün terapisine yönelik de ürün gamının genişlemesine özel önem verilecektir.



Yönetim Kurulu

İBG ana karar organı olan ve Yönetim Kurulu başkanı ile 2022 yılında İBG’de görev yapan üyelerinin kısa özgeçmişleri aşağıda yer almaktadır:

Dr. Şuayip BİRİNCİ, YK Başkanı

Sağlık Bakan Yardımcısı

Yönetim Kurulu Başkanı (Aralık 2022 –)

1973 yılında Rize’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Rize ve Trabzon illerinde tamamladı. 1998 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldu. Rize’de meslek hayatına başladı ve 2001 yılına kadar Sağlık Ocağı, 112 Acil ve Rize Devlet Hastanesi’nde görev yaptı. 2001 yılında İstanbul’da çeşitli kamu kuruluşlarında hekimlik yaptı. 2005 ve 2009 yılları arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde Başhekim Yardımcısı, 2009 ve 2012 yılları arasında İstanbul İl Sağlık Müdür Yardımcısı olarak görev yaptı.

Kasım 2012 tarihinde Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu İstanbul Anadolu Kuzey Bölgesi Genel Sekreteri olarak göreve başladı. Mayıs 2014 tarihinden beri Sağlık Bakanlığı Müsteşar Yardımcılığı görevini yürüten Dr. Birinci, Ağustos 2018 itibarıyla Sağlık Bakanlığı Bakan Yardımcılığı görevine atanmıştır. Dr. Birinci, 2010 yılında Hastane ve Sağlık Kurumları Yönetimi yüksek lisans programını, 2013 yılında Liderlik



ve Küresel Girişimcilik Yüksek Lisans Programını tamamlamıştır. 2013 yılında başladığı Sağlık Kurumları Yönetimi doktora programına halen devam etmektedir.

Dr. Birinci, bölgesel ve ulusal bazda çok sayıda kamu e-sağlık projesi (e-Nabız Kişisel Sağlık Sistemi, Teletıp Sistemi, Mekansal İş Zekası Uygulaması (MİZ), Sağlıkta İstatistik ve Nedensel Analizler Projesi (SİNA), Entegre Kurumsal İşlem Platformu (EKİP) Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS), Filyasyon ve İzolasyon Takip Sistemi (FİTAS), Hayat Eve Sığar Uygulaması, Sağlık Pano Uygulaması, AŞILA, Hastalık Yönetim Platformu (HYP), Korona Önlem Uygulaması, NeyimVar? vb.) kurgulamış ve başarıyla hizmete alınmasına liderlik etmiştir.

Prof. Dr. Ahmet ÇARHAN, YK Üyesi

Türk Standardları Enstitüsü

Yönetim Kurulu Üyesi (Aralık 2022 –)



Prof. ÇARHAN, 1991 yılında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesinde lisans eğitimini tamamlamıştır. Doktora eğitimini Warwick Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik (İngiltere, alanında 1999 yılında gerçekleştirmiştir. 1999-2000 yılları arasında Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesinde Araştırma Görevlisi Doktor pozisyonunda çalışmış, takiben 2000-2003 ve 2004-2006 (Nisan) yılları arasında doktora sonrası araştırmacısı olarak sırası ile Glasgow (İskoçya) ve Lancaster Üniversitelerinde Moleküler Biyoloji ve Genetik alanında çalışmıştır. 2004 yılı Nisan ayında, Kuş Gribi salgını nedeni ile Refik Saydam Hıfzısıhha Merkez Başkanlığı (şu an Türkiye Halk Sağlığı Kurum Başkanlığı) Viroloji Laboratuvarı Moleküler Analizler Sorumlusu olarak görevlendirmesi gerçekleşmiştir. Burada 2009 yılı ortalarına kadar çalıştıktan sonra Türk Akreditasyon Kurumuna (TÜRKAK) Uzman olarak geçiş sağlamıştır. Burada başta OECD İLU (İyi Laboratuvar Uygulamaları) olmak üzere değişik ISO standartlarında baş denetçi ve denetçi olarak yetkinlik kazanmış ve ulusal/uluslararası görevler gerçekleştirmiştir.

2009-2012 yılları arasında TÜRKAK bünyesinde çalışırken, dışardan 2011 yılında Doçent ünvanını almıştır. 2012 Temmuzdan bu yana Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında görev yapmaktadır. 2017 yılında Profesör ünvanını almıştır. Üniversitede görev yaptığı sürece Projeler Ofisi Kordinatörlüğü, Anabilim Dalı Başkanlığı ve değişik kurul üyelik görevlerini yerine getirmiştir. Dış görevler olarak TÜSEB Başkan Yardımcılığı (2017-2018), YÖKAK Üyeliği (2017-2018), TSE Yönetim Kurulu Üyesi (2019-halen) görevlerini yerine getirmiş ve getirmeye devam etmektedir. Ayrıca, Üniversite dışı olarak alanı ile ilgili kurul görevleri de gerçekleştirmiş ve gerçekleştirmeye devam etmektedir. Prof. ÇARHAN, akademik olarak Kanseri Biyolojisi, "Fruifly-sirke sineği" organizmasında Davranış Genetiği, Klasik Ve Modern Genetik, Moleküler Viroloji, Tamamlayıcı Tıp'ta çalışmalarını sürdürmektedir.

Prof. Dr. Ahmet GÜL, YK Üyesi

İstanbul Üniversitesi Öğretim Üyesi

Yönetim Kurulu Üyesi (Aralık 2022 –)



İstanbul Tıp Fakültesi'nden 1987 yılında mezun olmuştur. Aynı Fakülte'de İç Hastalıkları ve Romatoloji uzmanlık eğitimlerini tamamlamıştır ve 1997 yılından itibaren öğretim üyesi olarak çalışmaktadır.

Araştırmaları Behçethastalığı, Ailevi Akdeniz Ateşi ve vaskülitler ağırlıklı olmak üzere, inflamatuvar romatizmal hastalıkların immünopatogenezi, genetik temelleri ve tedavi hedeflerinin belirlenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Karolinska Institute (Stockholm, İsveç) ve Manchester University ARC Epidemiology Research Unit (Manchester, İngiltere) kurumlarında araştırmacı olarak çalışmıştır. Halen AS-DETAE Genetik Anabilim Dalı, National Institutes of Health, NHGRI (ABD) ve Radboud University (Hollanda) ile ortak araştırmalar yürütmektedir.

İstanbul Üniversitesi Klinik Araştırmalar Mükemmeliyet Uygulama ve Araştırma Merkezi Yönetim Kurulu üyesidir. İnflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılacak yeni ilaçların geliştirilmesine yönelik çalışmaları bulunmaktadır ve TÜBİTAK tarafından desteklenen INFLAM-IST 1004 platformunun bilimsel yöneticisidir;

ülkemizde IL-1 sitokinini hedefleyen biyolojik ilaçları üretmek üzere yürütülen çalışmaları koordine etmektedir.

COVID-19 salgını döneminde Sağlık Bakanlığı Koronavirüs Bilimsel Danışma Kurulu'nda ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nda COVID-19 ilaç ve aşı çalışmalarını değerlendiren komisyonda görev yapmıştır.

Pek çok ulusal ve uluslararası mesleki derneğin üyesidir. Uluslararası yayınlarına WoS veri tabanına göre 12,000'den fazla atıf yapılmış olup, h indeksi 57'dir.

Prof. Dr. Ahmet YOZGATLIGİL, YK Üyesi

Sanayi ve Teknoloji Bakan Yardımcısı

Yönetim Kurulu Üyesi (Kasım 2020 –)

Yönetim Kurulu Başkanı (Kasım 2020 – Aralık 2022)



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 görevini sürdürmektedir. Kasım 2020'den itibaren iki yıl İBG Yönetim Kurulu Başkanlığı yapmıştır.

Prof. Dr. Devrim GÖZÜAÇIK, YK Üyesi

Koç Üniversitesi Öğretim Üyesi

Yönetim Kurulu Üyesi (Aralık 2022 –)



Dr. Gözüaçık Hacettepe Tıp Fakültesi'nden Tıp Doktoru derecesi ile mezun oldu. Biyokimya yüksek lisans derecesini Ecole Polytechnique'te ve Paris-Sud Üniversitesi'nde, Kanser Hücre Biyolojisi konusundaki doktorasını Paris Pasteur Enstitüsü ve Necker Çocuk Hastanesi Araştırma Merkezi'nde tamamladı. Ardından, Weizmann Bilim Enstitüsü'nde Kanser ve Hücre Ölümü konusunda doktora sonrası araştırmalar yaptı. Sabancı Üniversitesi'nde 14 yıllık akademik kariyer sonrasında, Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi ve KUTTAM'a Araştırma Profesörü olarak atandı.

Dr. Gözüaçık aynı zamanda Uluslararası Hücre Ölümü Derneği'nde Yönetim Kurulu Üyesi ve New Mexico Üniversitesi AIM Biyomedikal Mükemmeliyet Merkezi'nde (ABD) Afiliye Üye olarak görev yapmaktadır.

Dr. Gözüaçık'ın araştırmaları, kanser kök hücrelerinde, kanser-stroma ilişkisinde, tümör bağışıklığında, kanser metastaz ve uyku hali yanında nörodejenerasyonda otofaji yolları ve otofaji anormallikleri konularına yoğunlaşmaktadır.

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

Dokuz Eylül Üniversitesi Rektör Yardımcısı

Yönetim Kurulu Üyesi (Aralık 2022 –)



Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden 1999 yılında mezun olmuştur. Aynı üniversitenin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Moleküler Genetik Bilim Dalı'ndan 2002 yılında yüksek lisans derecesine sahip olmuştur. Yüksek lisans eğitimi boyunca TÜBİTAK Bilim Adamı Yetiştirme Grubu Burslu araştırmacı olarak görev almıştır. 2004-2006 yılları arasında Translasyonel Bozukluklar Araştırma Laboratuvarı'nda misafir araştırma görevlisi olarak Harvard Üniversitesi'nde bulunmuş olup 2006 yılında Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü Temel Biyoteknoloji anabilim Dalı'nda doktorasını tamamlamıştır. 2008 yılında Ankara Üniversitesi'nde öğretim üyesi olarak çalışmaya başlayan Özel Demiralp, 2021 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde göreve başlamıştır.

Türkiye Gazeteciler Derneği- Sedat Simavi Sağlık Bilimleri Ödülü, Bayer- En iyi araştırma bilim ödülü, Türk Alman Jinekoloji Eğitim Araştırma ve Hizmet Vakfı, Bilim Kahramanları Derneği, Yılın En İyi Genç Bilim İnsanı Ödülü, Türk Hematoloji Derneği; En İyi Araştırma ödülü gibi prestijli

ödüllere sahiptir.

Hakemli dergilerde yayımlanmış 93 makalesi ve bilimsel toplantılarda sunulmuş 106 bildirisi bulunmaktadır. Pek çok ulusal ve uluslararası bilimsel dergilerde hakemlik görevini üstlenmektedir. Yayınlarına Scopus veritabanına göre 1.452 atıf almıştır (h-index:13). Uluslararası çalışmalarından ortak buluşçu olduğu patentleri de bulunmaktadır.

2007 yılından itibaren sırasıyla Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü Merkez laboratuvarı, Proteomiks Birimi Sorumlusu, Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü Genel Kurul Üyeliği, Ankara Üniversitesi Kanser Araştırma Enstitüsü, Enstitü Müdür Yardımcılığı görevlerini yürüten Özel Demiralp, 2021 yılından itibaren Dokuz Eylül Üniversitesi Rektör Yardımcısı'dır.

Prof. Dr. Mehmet Birhan YILMAZ, YK Üyesi

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Başhekim Yardımcısı
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri
Bölümü Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Yönetim Kurulu Üyesi (Nisan 2020 –)

Prof. Dr. Mehmet Birhan YILMAZ, tıp eğitimine 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. Nurullah OKUMUŞ, YK Üyesi

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörü

Yönetim Kurulu Üyesi (Kasım 2020 –)



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 Dış 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.

Doğın TAŞKENT, YK Üyesi

Atabay Kimya Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Yönetim Kurulu Üyesi (Aralık 2022 –)



1993 yılında ETH Zürich Elektrik Mühendisliği Fakültesi'nden mezun olmasının ardından, MIT'de araştırma ve Polytechnic Institute of NYU Üniversitesinde Elektrofizik ve Teknoloji MBA konularında Yüksek Lisans dereceleri alarak mezun oldu.

1998-2005 yıllarında Lucent Teknoloji Bell Laboratuvarlarında Fiberoptik Ağ Sistemleri Grubunda Ar-Ge mühendisi, yönetici ve uzman eğitimci olarak görev aldı. 2006-2007 senelerinde Lucent Technologies İstanbul ofisinde CTO olarak görev almıştır. 2008 - 2018 senelerinde Arkan & Ergin Kurumsal Finansman bünyesinde Türkiye'de telekomünikasyon, yenilenebilir enerji, girişimcilik eko sisteminin geliştirilmesi, teknoloji transferi ortamının yaratılması ve şirket yapılandırma danışmanı olarak çalışmıştır. Atabay İlaç ARGE ve İnovasyondan sorumlu İcra Kurulu

Üyesidir. Koç Üniversitesi ile stratejik düşünce, ve teknoloji yönetimi eğitimleri vermektedir.

İsviçre Ticaret Odası ve Üniversite Sanayi İşbirliği Merkezleri Platformu (ÜSİMP) yönetim kurulu üyesidir.

Prof. Dr. Figen COŞKUN, YK Üyesi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Yönetim Kurulu Üyesi (Nisan 2020 – Aralık 2022)
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. Nisan-Kasım 2020 tarihleri arasında İBG Yönetim Kurulu Başkanlığı yapmıştır.

Prof. Dr. Mehmet ERDURAN, YK Üyesi

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyomekanik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Yönetim Kurulu Üyesi (Nisan 2020 – Aralık 2022)



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 – Aralık 2022)



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.

Zeynep Neyir ATABAY TAŞKENT, YK Üyesi

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

Yönetim Kurulu Üyesi (Kasım 2020 – Aralık 2022)



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.

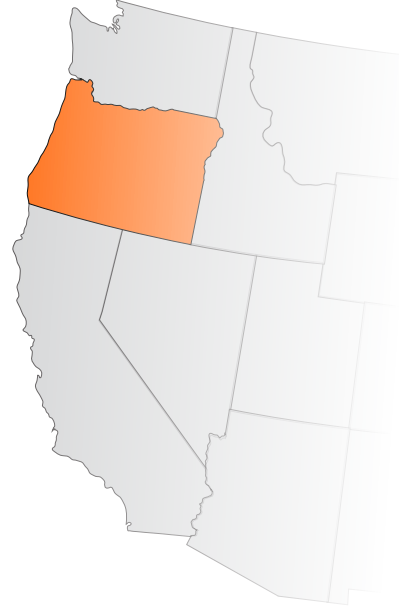




Prof. Dr. Sadık C. Esener

Oregon Health and
Science University, USA

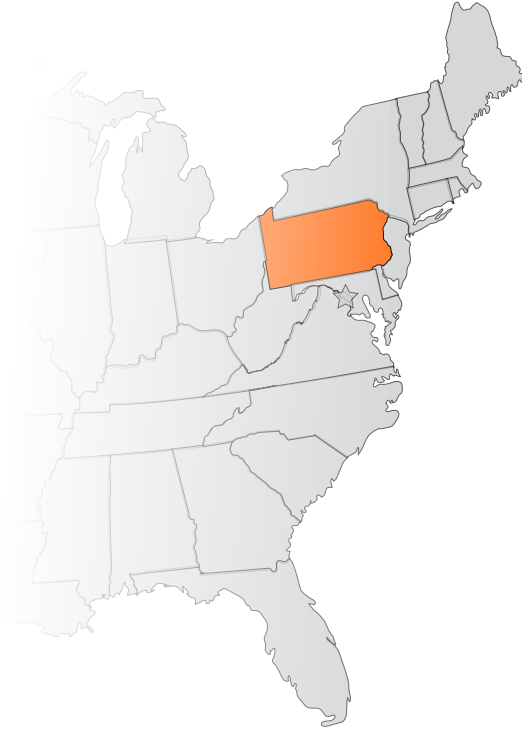
Oregon Sağlık ve Bilimler Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Wendt Erken Tanı bölüm başkanı olup, Knight Kanseri Enstitüsü'nde yeni kurulan Kanserde Erken Tanı İleri Araştırma Merkezi'nin müdürüdür. Aynı zamanda Kaliforniya Üniversitesi, San Diego kampüsünde (UCSD), Jacobs Mühendislik Fakültesi'nde Nanomühendislik 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 çöktürel 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.



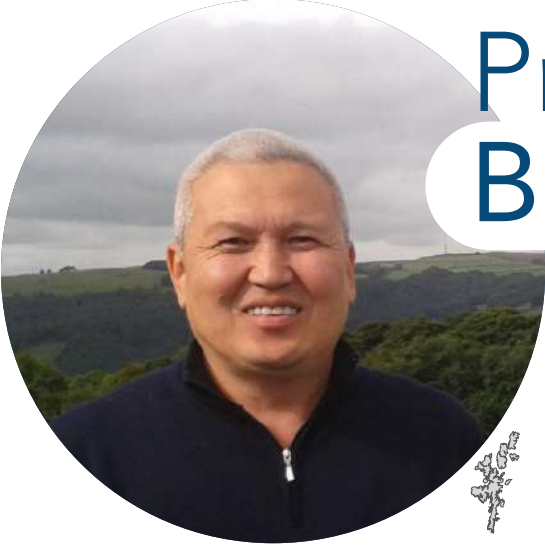


Prof. Dr. Banu Onaral

Drexel University
Philadelphia, USA
Biyomühendislik, girişim-
cilik



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

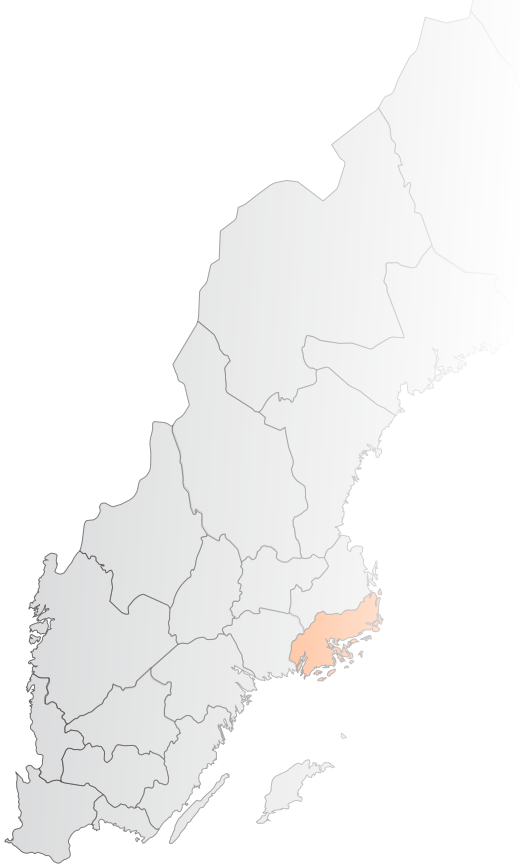


Sheffield Üniversitesi Biyomedikal Bilimler Bölüm Başkanı olan Prof. Dr. Bazbek Davletov, lisans eğitimini Moskova Devlet Üniversitesi'nde Biyokimya alanında, doktora eğitimini Teksas Üniversitesi Dallas Southwestern Merkezi'nde Moleküler Biyoloji alanında tamamlamıştır. Doktora sonrası çalışmalarını 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

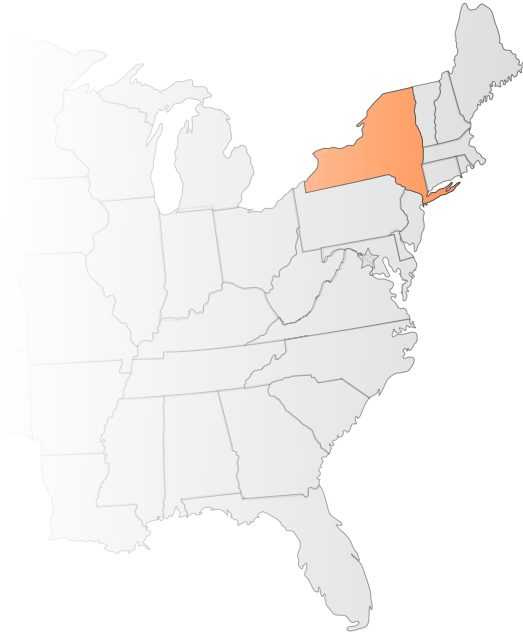


2008'den bu yana Karolinska Enstitüsü'nde Hücre ve Gen Tedavisi Merkezi'nin başında bulunan Prof. Dr. Evren Alıcı, hücre ve gen terapisi alanında çalışan 25 profesyonelden oluşan bir takıma liderlik yapmaktadır. Son teknolojiye ve çığır açan fikirlere ulaşmak için dünyanın önde gelen enstitüleri ile 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 yayını hazırlamıştır. Evren Alıcı, ayrıca ilk allojenik ve otolog NK-hücreleri terapisi klinik denemelerinden sorumlu olmuştur. Bağışıklık sisteminin (özellikle de NK hücrelerinin) kanser hücrelerini tanıma özelliğini yeni, kendini geliştiren bir strateji ile kullanmaya devam etmek isteyen Dr. Alıcı tarafından geliştirilen stratejinin ürünleri 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 uygulama-
lamaları

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.

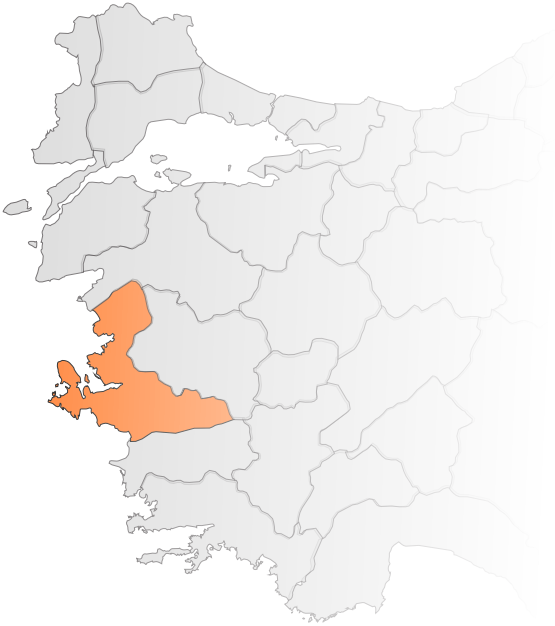




Dr. Mehmet Bektur

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.



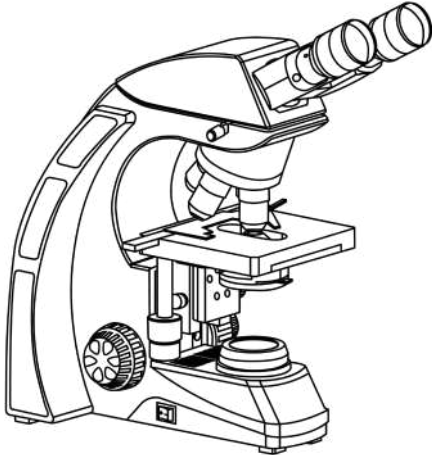


Ecz. Elif Neşe Çelik

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.

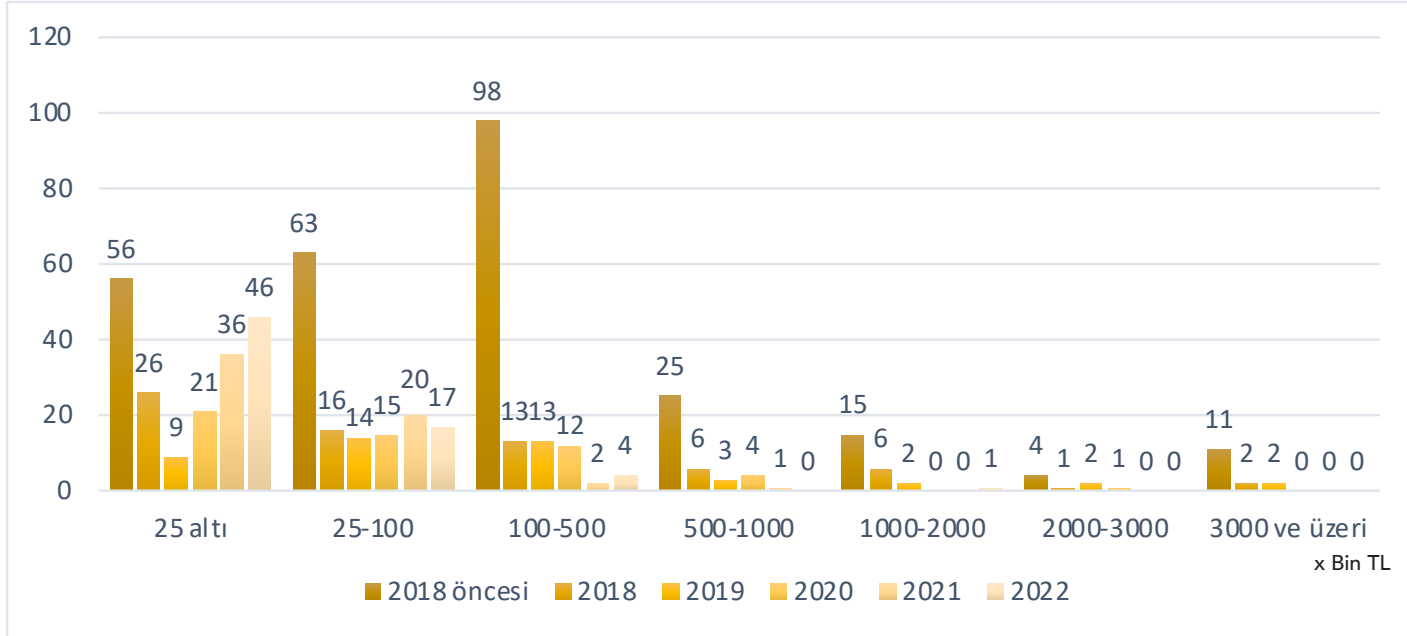




Makine Teçhizat ve Bilgi İletişim İmkanları

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.

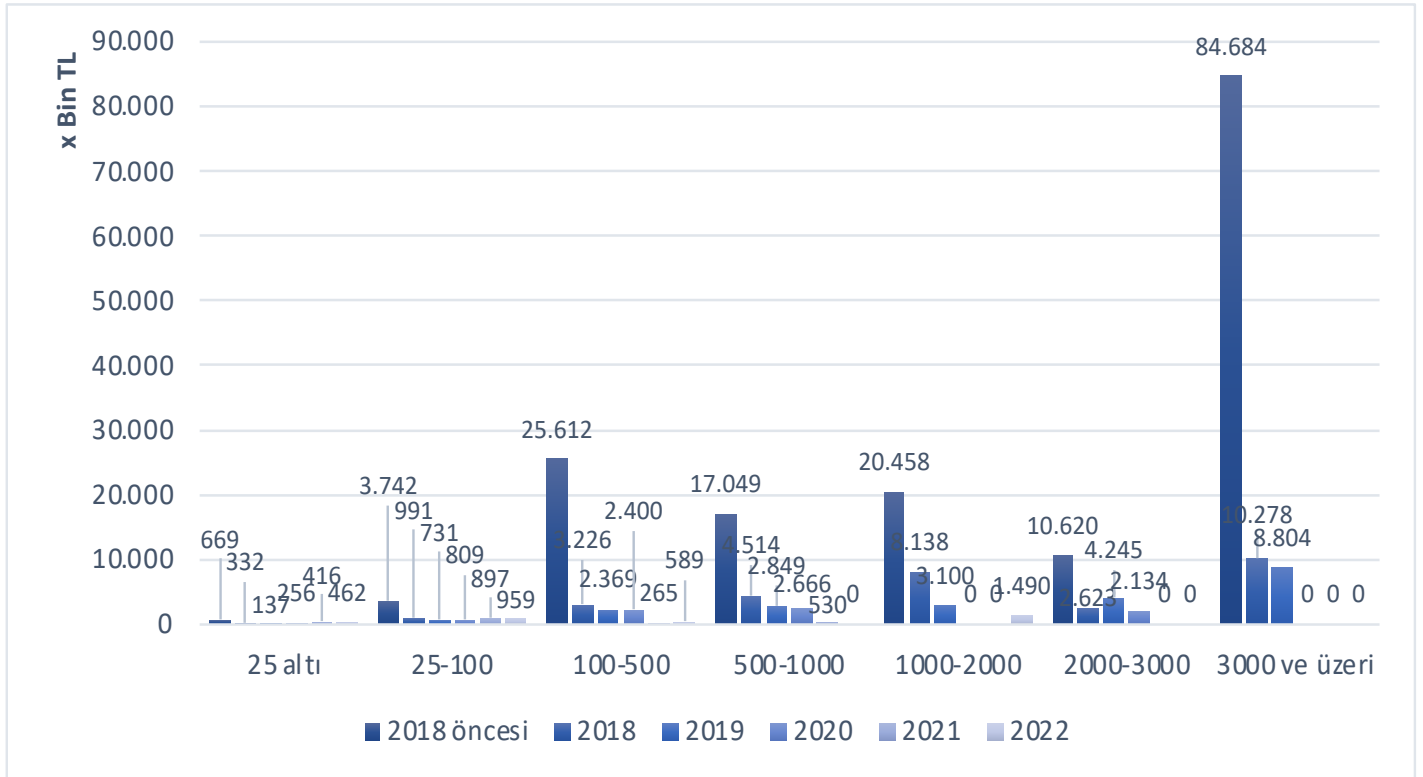


Makine teçhizatın tamamı İBG, Dokuz Eylül Üniversitesi, mülga Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, TÜSEB ya da EMBO proje desteği ile edinilmiştir. Buna göre, kuruluşundan itibaren alınan toplam makine teçhizat destek tutarı yaklaşık 52 Milyon TL'dir (31 Aralık 2022 tarihine kadar). Güncel değer aralıklarına göre cihaz/sistem sayıları ve makine-teçhizatın güncel değerlerine göre yıllık toplam tutarları aşağıda gösterilmiştir.

Makine teçhizat parkının bugünkü toplam değeri yaklaşık 229 Milyon TL'dir. Güncel değeri 25.000

TL altında olan 194 adet makine teçhizatın toplam güncel değeri yaklaşık 2 Milyon 272 Bin TL'dir. 2022 yılında güncel değeri 500 Bin TL ve üzerinde makine-teçhizat alımı yapılmamıştır.

İBG'nin kullanımında bulunan makine-teçhizat altyapısı toplamının %18'ini 10 Milyon TL üzerinde güncel değeri olan üç cihaz/sistem; "Korrelatif Mikroskopi Sistemi", "Sterilizasyon ve Yıkama Sistemi" ve "Flow Sitometre Cihazı" 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. 2022 yılında bu uygulamalara makine-teçhizat bilgilerinin kayıt ve takibinin yapılabilirdiği Ayniyat Sistemi eklenmiştir.

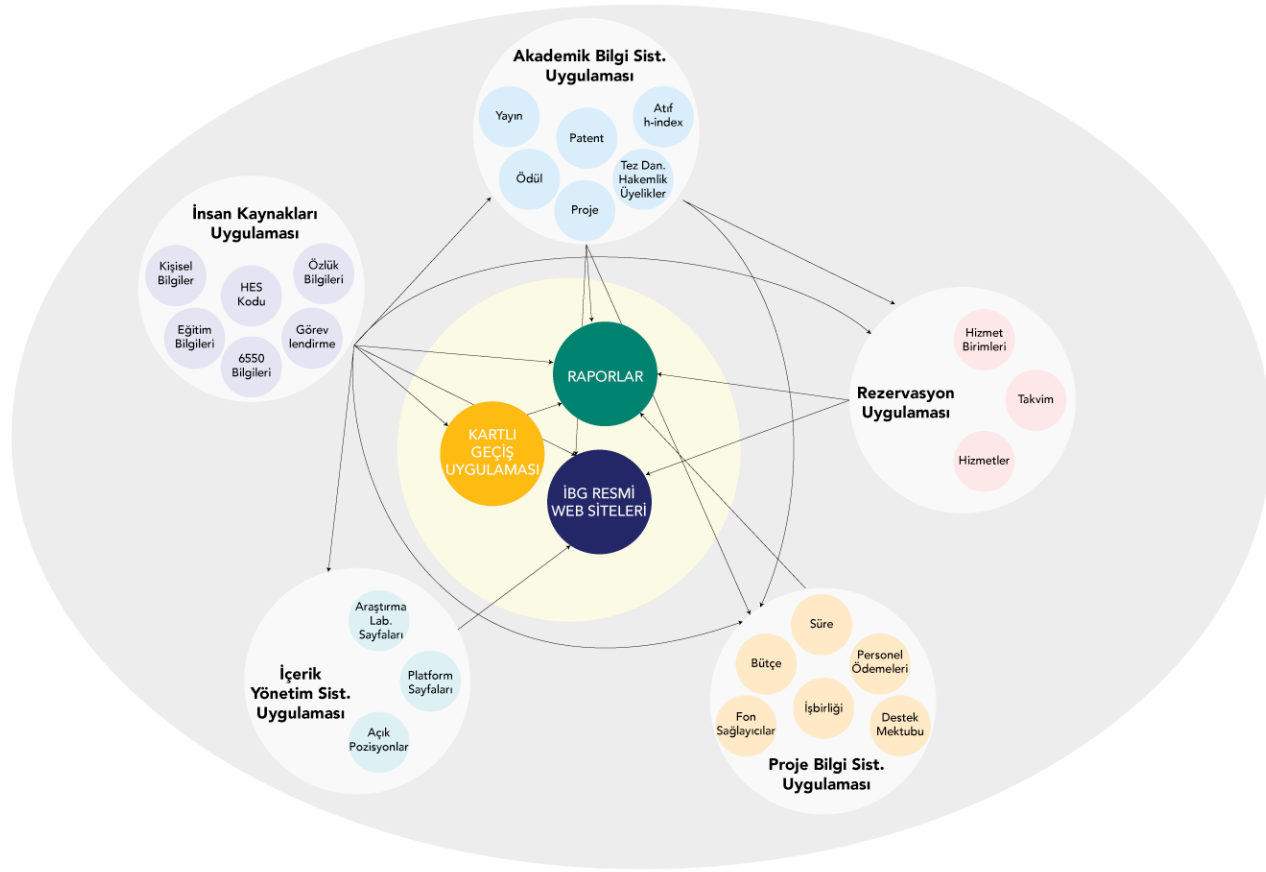
Yazılım geliştirme süreci bir bütünü oluşturan modüller şeklinde tasarlanmıştır. Her modül kendi içerisinde bir ihtiyacı karşılamakta; ancak modüller birbiri ile haberleşerek İBG'nin kurumsal

hedeflerinin izlenebildiği bütünsel bir yaklaşıma sahiptir. Bu tasarım, yeni talep edilen bilgi sistemi ihtiyaçlarının mevcut sisteme entegre edilerek kurgulanmasını sağlamaktadır. Modüller birbirleri ile haberleşerek ihtiyacı olan veriyi diğer bir modülden kullanabilmekte, böylece veri tekrarı engellenmekte ve dönemsel, anlık ve olgusal raporların üretimi sağlanmaktadır. Bu yapı aynı zamanda yazılım geliştirme sürecinin sürdürülebilirliğine de katkı sağlamaktadır.

Tüm bu veriler ışığında;

Düzenli raporlar; dönemsel olarak genellikle yıl sonunda İBG'nin izleme ve değerlendirmesini kapsamında Araştırma Altyapıları Komisyonu Sekreteryası tarafından talep edilen İBG veri formunda istenentüm bilgileri 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 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
- İnternet üzerinden veri transferinin güvenliğini sağlayan güvenlik duvarı
- Intranet ve VPN bağlantılarında kimlik denetimi gerçekleştirilen kimlik belirleme altyapısı

Eğitim ve araştırma etkinlikleri için teknik destek;

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



İnsan Kaynakları



İBG, araştırmalar sonucu üretilen bilgilerin özellikle nadir hastalıklardan ve kanserden etkilenen hastalara ve topluma fayda sağlayacak ürünlere dönüşmesi için gereken süreyi kısaltmak amacı ile temel, translasyonel ve klinik araştırmaları birbirine bağlayan ve ürüne/katma değere dönüşümünü hızlandıracak bir bağlantı noktası olmayı hedeflemektedir. Bu hedefe ulaşmak için İBG araştırma ekipleri; temel ve translasyonel bilimler, teknolojik bilimler ve endüstriyel Ar-Ge alanlarında çalışan 25 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 18, Teknolojik Araştırmalar Programı 9 ve Endüstriyel Ar-Ge Programı 6 ekipten ve toplam 32 grup liderleri tarafından (tüm grup liderlerinin neredeyse hepsi ABD veya Avrupa'da yer alan saygın üniversiteler veya araştırma merkezlerinde görev yapmış kişilerden oluşmaktadır) tersine beyin göçü ile Türkiye'ye dönen araştırmacılardan oluşmaktadır. Buna ek

olarak dört yabancı uyruklu araştırmacı merkezde görev almaktadır. 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, Akdeniz Üniversitesi, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Tınaztepe Üniversitesi gibi) yarı zamanlı görevlendirilen farklı klinik ve temel tıp alanlarında uzman araştırmacılar, istihdam yolu ile araştırma gruplarında ve hizmet birimlerinde çalışmakta olan araştırmacılar, araştırma teknisyenleri ve Ar-Ge çalışanları da görev yapmaktadır.

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.

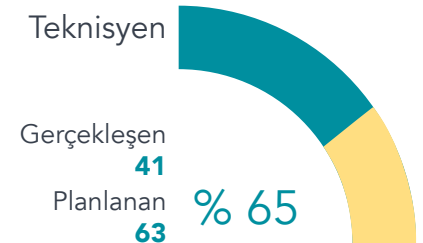
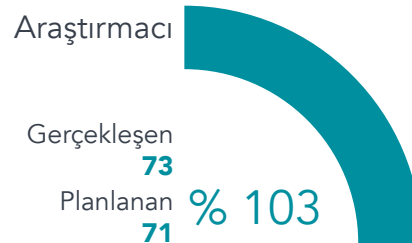
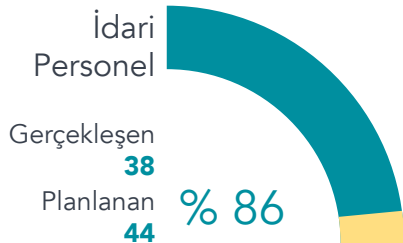
Yaşam bilimleri alanında güçlü araştırma, sağlık biyoteknolojisi alanında yenilikçi uygulamalar ve kaliteli insan gücü yetiştirme gibi önemli ulusal hedef ve misyonları yüklenmiş bir kurum olan İBG'nin planladığı İnsan Kaynağı ile 2022 yılı sonu itibariyle gerçekteşen İnsan Kaynağı dağılımı aşağıdaki gibidir.

Bu plana göre 2022 yılı hedeflerimizde 71 araştırma personeli, 63 teknik personel ve 44 destek (idari) personel olmak üzere toplamda 178 kişiye ulaşan bir kadro inşa etmek vardı. Ancak personel planlamasının %85'i yıl sonunda başarılıabilmiş ve bu rakam şu anda 152 olarak gerçekteşmiştir.

Bu süreç içinde İBG'de gerek fiziksel büyüklüğu gerekse elektrik, ısıtma, havalandırma gibi sistemlerin otomatik olarak çalışması, özel teknik niteliklere sahip alanlarda (Vivarium, GLP, GMP,

BSL3 vb) teknik personel ihtiyacının planlananın üstünde olduğu fark edilmiş; ancak teknik personel istihdamı %65 oranında gerçekteşmiştir. Sistemin idamesi için gerekli olan minimum idari (destek) personel ihtiyacını karşılamak için ise %86 oranında idari kadrolaşma gerçekteşmiştir. Buna karşılık araştırmacı personel istihdamı %103 oranında gerçekteşirebilmiştir. 6550 ücret limitlerinin piyasa ile kıyaslandığında düşük olması ve maaşların döviz/enflasyon karşısında değer kaybetmesi nedeni ile İBG'nin gerek kamu gerek özel sektör maaşlarına göre rekabet gücü azalmıştır. Bu durum özellikle kritik ve kalifiye teknik personel/araştırmacıların kurumdan ayrılmasına neden olmuştur.

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 2022 yılı sonu itibariyle dış kaynaklı projelerden finanse edilen 6'sı doktora mezunu, 45'i doktora, 30'u yüksek lisans, 13'ü lisans öğrencisi olmak üzere toplam 94 bursiyer görev yapmaktadır. Buna ek olarak 9 lisans, 21 yüksek lisans ve 36



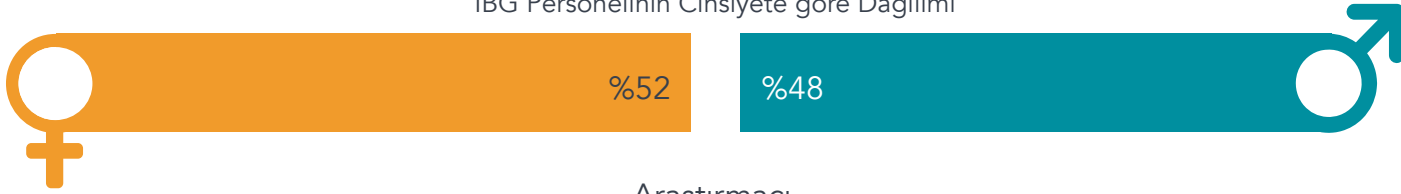
doktora öğrencisi olmak üzere toplam 66 öğrenci ise tez araştırmalarını İBG araştırma gruplarında gerçekleştirmektedir.

2019 yılından başlayarak özellikle TÜBİTAK 2232 Uluslararası Lider Araştırmacılar Programı kapsamında araştırmacı istihdamına yönelik çalışmalara başlanmıştır. Ayrıca uluslararası nitelikli araştırmacıların Avrupa Birliği fonları ile İBG’de istihdamına yönelik 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. 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.

2022 yılında iki yeni araştırma grubu kurulmuş, Adjuvant İnovasyonu ve Nanobiyoteknoloji ile Aşı ve İmmünoterapi alanlarında çalışmalarını yürütmek üzere iki yeni araştırma grup lideri istihdam edilmiştir

İBG Personelinin Cinsiyete göre Dağılımı



Araştırmacı



Teknik Personel

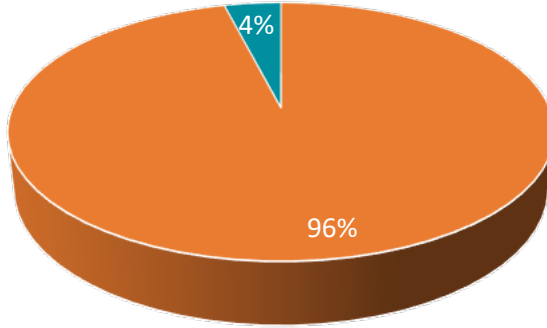


İdari Personel



Sunulan Hizmetler

Kullanım Şekline Göre Dağılım

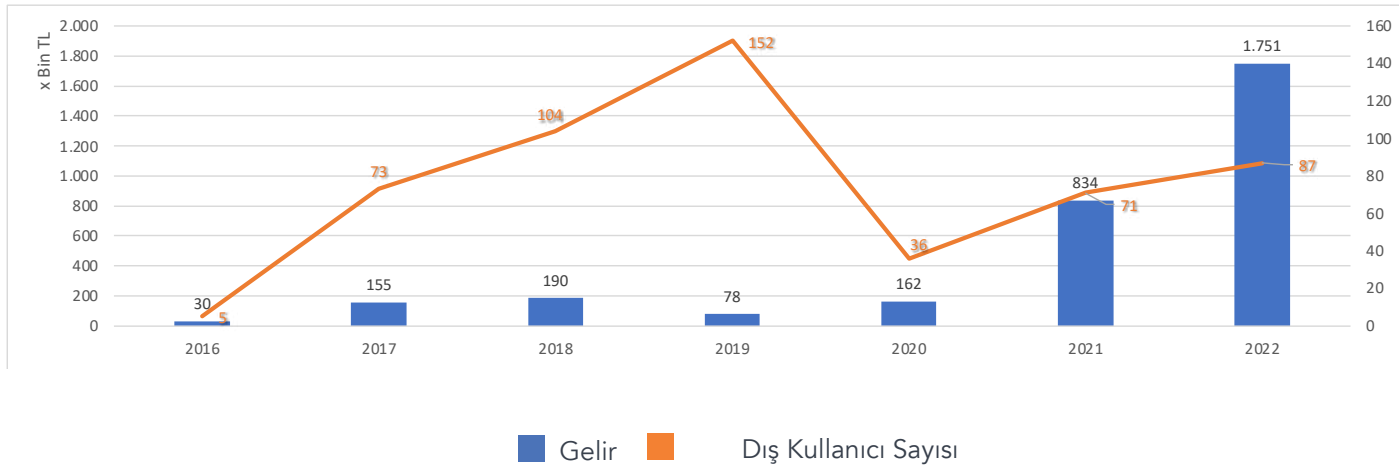


■ Doğrudan Kullanım
■ Hizmet Alımı

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG)'nde iç ve dış kullanıcıların kullanımına sunulan hizmetler Araştırma Destek Birimleri kapsamında veya Ar-Ge laboratuvarlarında gerçekleştirilmektedir. 2022 yılında kritik birçok cihazın kapsamlı bakımları yaptırılarak çalışmaların kesintiye uğramadan daha verimli yapılması için, cihazlar araştırmacıların hizmetine hazırlanmıştır.

Bir önceki yıl ile kıyaslandığında tekil kullanıcı sayısında %22,5, dış kullanım gelirlerinde ise %110 oranında artış meydana gelmiştir. Günde ortalama 7 saat hizmete açık olan birimlerimizin kullanımı %50'dir. Yıllar itibarıyla tekil dış kullanıcı sayısı ve dış kullanımdan elde edilen gelirler aşağıda verilmiştir.

Dış Kullanıcı Sayıları ve Dış Kullanım Gelirleri

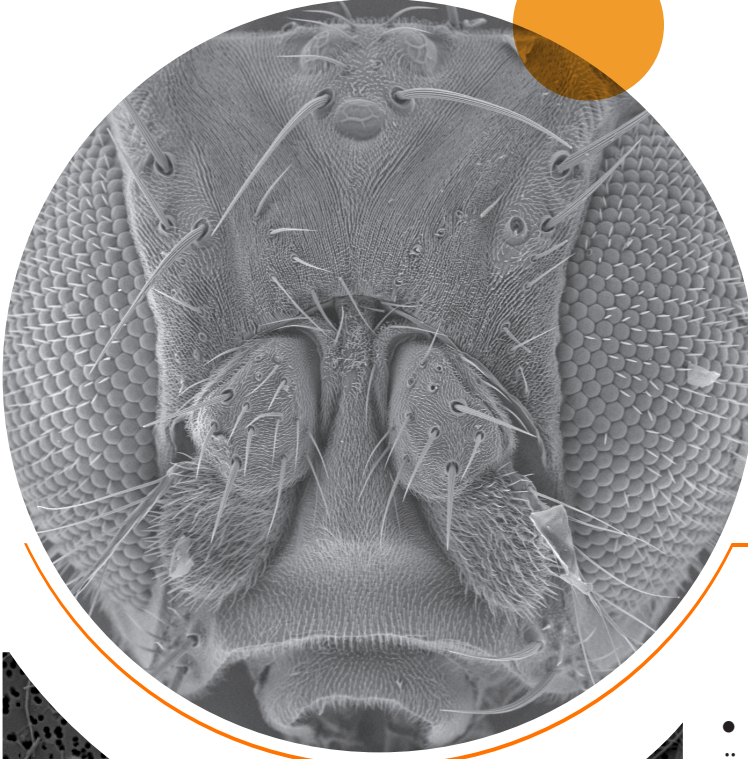


OECD Akredite İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarları (GLP)

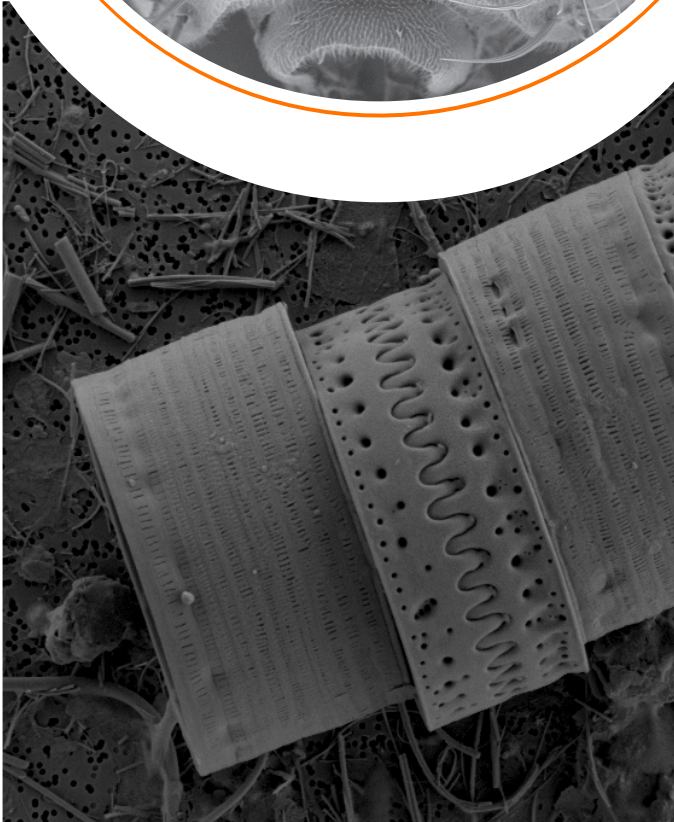


GLP ilaç alanının yanı sıra; Kimya, Çevre, Gıda Analiz ve Kalite Kontrol laboratuvarlarında temel bir ihtiyaç haline gelmiş önemli bir standarttır. Bu sertifikaya sahip olan laboratuvarlar ithalat ve ihracatçılara destek vermektedirler. Ayrıca yurt dışından ülkemiz firmalarına yapılan bazı ticari talepler (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. 2022 yılı içerisinde de farmakokinetik ve farmakodinamik testlerini portföyümüze kazandırarak kapasite artırımı sağlanmıştır. 2022 yılı içerisinde üç farklı ilaç ve medikal şirkete verilen hizmetlerden 1 milyon TL gelir elde edilmiştir.





Elektron Mikroskopi



- Taramalı Elektron Mikroskopi (SEM): çeşitli örnek takipleri, biyolojik veya biyolojik olmayan numuneler için örnek hazırlama, altın kaplama, bakır bantlama sonrasında SE2, HDBSD ve in-lens dedektörler ile inceleme ve görüntüleme gerçekleştirmektedir. Görüntüler üzerinde nanometrik hassasiyetle ölçüm gerçekleştirebilir. EDX dedektör ile element analizleri ve element dağılım haritaları çıkarılabilir.
- Geçirmeli elektron mikroskopi çalışmaları için, sTEM dedektör kullanılarak, hazırlanan biyolojik olan ve olmayan çözeltiden hazırlanan örneklerin incelenmesi ve görüntülenmesi sağlanır. Örnekler önceden grid üzerinde negatif kontrastlama işlemlerine tabi tutulur.

Akış Sitometrisi ve Hücre Ayrımlama

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

Alanında Türkiye’de nadir bulunan cihazlar ile İBG ve dış kullanıcı araştırmacılarına hizmet vererek kurum bütçesine katkıda bulunmaktadır. Bu yıl Türkiye’de yedincisi düzenlenen, Uluslararası Sitometri Çalıştayı, Türk İmmünoloji Derneği ve Uluslararası Sitometri Geliştirme Derneği (ISAC)’nin işbirliği ile İBG’de gerçekleştirilmiştir. Aralarında Türkiye, Amerika Birleşik Devletleri, Hollanda, Singapur, İngiltere, İtalya ve Fransa’nın bulunduğu; sekiz farklı ülkeden 30 eğitimcinin bilgilerini paylaştığı bu çalıştayda, lisans, yüksek lisans, doktora öğrencisi ve doktora sonrası araştırmacıların oluşturduğu 97 katılımcıya çalıştay boyunca akış sitometrisi ile ilgili teorik ve pratik dersleri için, İBG Akış Sitometri ve Hücre Ayrımlama Birimi alt yapısı kullanılmıştır.



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. Ayrıca birimimizde BD FACSCanto II cihazı 3 lazer (405 nm, 488 nm ve 640 nm) sistemi ile 8 renge kadar hücre analizi yaparak kullanıcılara hizmet vermektedir.

Hücre Ayrımlama

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

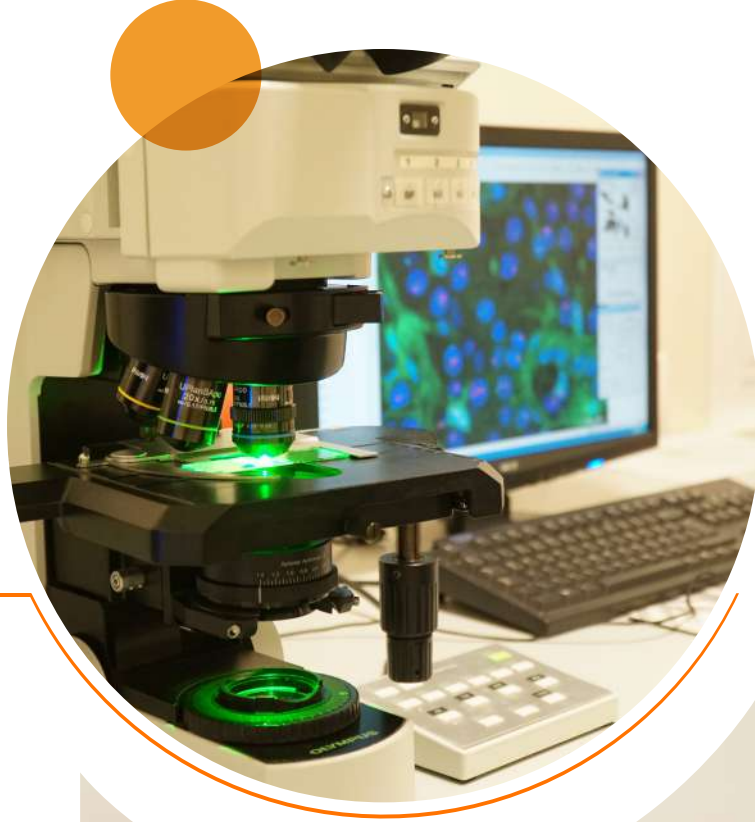
Cihaz, 3 lazer (405, 488, and 640 nm) ve 8 renk parametresi ile, hücre büyüklüklerine göre farklı boyutlarda ayırlama yapabilmektedir.

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 ayırmlayarak 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 yapılabilir.



Konfokal mikroskobu ile optik görüntüleme biriminde verilen hizmetler aşağıdaki gibidir.

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

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

Canlı Hücre Görüntüleme Hizmeti

Birimde Olympus IX81 inverted floresan mikroskobu ile canlı görüntüleme hizmeti verilmektedir. Sistem motorize sistem olup hemen hemen tüm fonksiyonların kontrolü



bilgisayar sistemi veya kontrol paneli üzerinden yapılmaktadır. Mikroskopta bulunan inkübatör sayesinde CO₂, nem, stage sıcaklığı ve objektif sıcaklığı kontrol ayarlanabilmektedir. Mikroskopta mavi, yeşil, kırmızı ve turuncu renkler için floresan görüntülemeyi sağlayan filtrelerin yanı sıra DIC görüntülemeye olanak veren lens sistemleri de mevcuttur. Olympus XM10 kamera ile canlı örneklerden istenilen sıklıkta görüntü alınması mümkündür. 4X 10X 20X 40X 60X ve 100 X objektifler ile farklı büyütme oranlarında görüntüleme çalışmaları yapılabilmektedir.

Floresan Görüntüleme Hizmeti

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

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

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

Aydınlık Alan Görüntüleme Hizmeti

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

Histopatoloji

Histopatoloji birimi, mevcut altyapısı uzman personeli ile başta İyi Laboratuvar Uygulamaları(GLP) kapsamında yürütülen çalışmalar olmak üzere, İBG ve dış kullanıcı araştırmacılarına 2022 yılında da hizmet vermeye devam etmektedir. Rutin çalışmalara ilave olarak bu yıl içinde tamamlanan kritik çalışmalar aşağıda belirtilmiştir.

İyi laboratuvar uygulamaları yani GLP prensiplerine uygun yürütülen İBG- Histopatoloji Birimi, 2022 yılında biyobenzer molekül adayı olan ilacın Farmakodinamik ve Farmakokinetik çalışmaları gerçekleştirilmiş olup sponsora sunulan final rapor ile tamamlanmıştır.

İBG-Histopatoloji Birimi, Ar-Ge çalışmalarında da kurum içi 10 farklı,kurum dışı ise DEÜ ve EÜ araştırma grubuna hizmet vermiş ve vermeye devam etmektedir.

İBG bünyesinde bulunan Vivaryum ve Zebrabalık birimlerinin rutin histopatolojik incelemeleri yapılarak Patolog, Prof.Dr.Veteriner Hekim



tarafından rapor ile sunulmuştur.

Histopatoloji Birimi'nde verilen hizmetler aşağıda verilmiştir

- 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.

- 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.



Vivaryum



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



Kemirgen Vivaryum

İBG-Vivaryum Rodent Birimi, İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarlarına altyapı sağlamaktadır.

- Vivaryum bünyesinde bulunan GLP uyumlu prelinik laboratuvarlarında biyobenzer molekül adayı ilacın Farmakodinamik ve Farmakokinetik çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda; 2018 yılında satın alınmış olan sıçan ve fare kafes sistemleri sayesinde (konvansiyonel ve bireysel havalandırmalı) sıçan ve fare çalışmaları etkin bir şekilde yürütülebilmektedir.
- GLP çalışmaları kapsamında yurtdışından sıçan ithalatı gerçekleştirilmiştir.
- Hematoloji ve Biyokimyasal Analiz Cihazları GLP çalışmalarında aktif bir şekilde kullanılmakla beraber Ar-Ge projelerinde de araştırmacılara hizmet vermektedir.
- Birim AR&GE personeli tarafından kullanılmaya devam etmiş olup 7 farklı araştırma grubuna hizmet vermeye devam etmiştir.
- 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.
- İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarları kapsamında TÜRKAK tarafından gerçekleştirilen yıllık denetim, 2022 yılında çalışma bazlı olarak yapılmış olup, başarıyla tamamlanmıştır
- Deney Hayvanları Laboratuvarı kapsamında İl Tarım Müdürlüğü ve Veteriner Araştırma Enstitüsü tarafından yapılan yıllık denetimde ise laboratuvar şartları ve uygunluğunun devam ettiği görülmüştür.



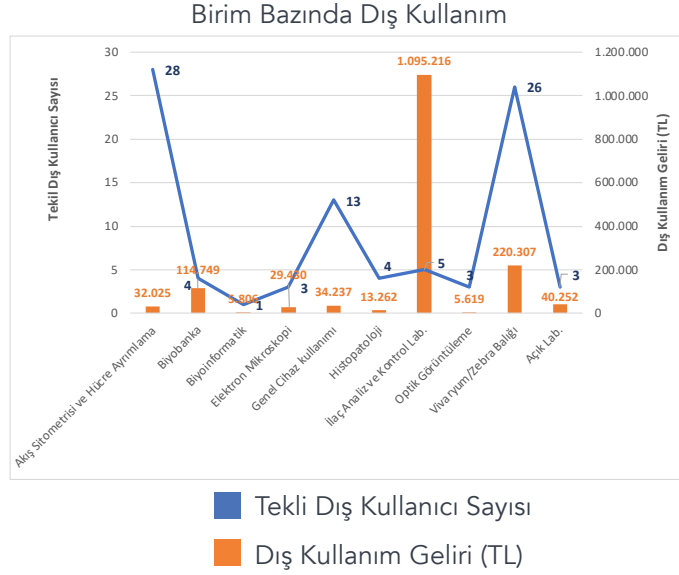
Zebrabalığı Vivaryumu

Zebra Balığı Vivaryumu 2022 yılında tam kapasitede çalışmış, balık üretimi, balık bakımı, genotipleme, fenotipleme ve sistem bakımı, zebra balığı vivaryum ekibi tarafından yürütülmüştür. Zebra Balığı modelinin kullanımını desteklemek ve yaygınlaştırmak için araştırmacılara floresan ve stereo mikroskop ile görüntüleme, mikroenjeksiyon, mikromanipülasyon yöntemlerinde eğitim ve destek verilmiştir. Bunun yanı sıra ülkemizde bulunan diğer zebra balığı birimlerine (Acıbadem Üniversitesi) zebra balığı fasilite yönetimi temel eğitimi ve zebra balığı kullanım teknikleri eğitimi ile destek sağlanmıştır. 2022 yılı içerisinde İBG içi 28 kişi, İBG dışı 1 kişi birimi aktif olarak kullanmıştır. 2022 yılı içerisinde İzmir Biyotıp ve Genom Merkezinde görev yapan araştırma grup liderlerinin dahil olduğu ve zebra balığı biriminden faydalanılan fonlanmış aktif proje sayısı 16 olmuştur ve projelerde zebra balığı modeli kullanılmıştır.



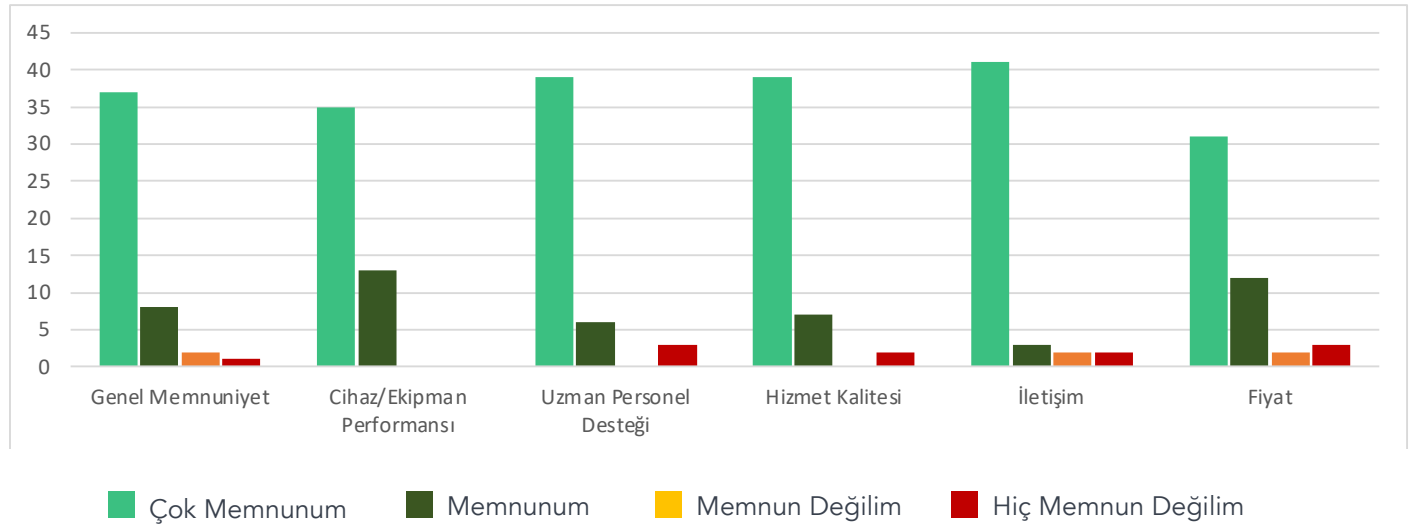
Yukarıda sıralanan hizmetlerden faydalanan tekil dış kullanıcı sayısı 87, dış kullanım 340 olarak kayıt altına alınmıştır. 2022 yılı içerisinde 1.516.414 TL gelir elde edilmiştir.

Kullanıcı sayılarının birim bazında dağılımı aşağıdaki gibidir:



2022 yılında kullanıcılara memnuniyet anketi uygulanmıştır. Ankete katılan kullanıcıların %42,6'sının İBG; %29,8'inin ilgili üniversite, %19,1 sinin diğer kamu kurum ve %4,3'ünün özel sektör çalışanı olduğu tespit edilmiştir. Anket katılımcılarının %68,1'i 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 %91,5'sı hizmet aldığı birimi meslektaşlarına önereceğini beyan etmiştir. Hizmet birimlerimizden yararlanan bu kullanıcıların %30,4'i internet tarayıcısı arama sonuçları, %10,9'u bilimsel etkinlikler, %23,9'ü bir başka meslektaşının 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 olan İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvar Birimi

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

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

Alınan GLP sertifikası ile Türkiye'nin preklinik çalışmalarda yurt dışına bağımlılığı büyük oranda ortadan kaldırılmış olup, İBG İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarlarında yapılacak olan analizler uluslararası geçerliliği olan ve ilaç ruhsat dosyasında yer alabilecek niteliği sağlamıştır. Gerek yerli ilaç üreticileri gerekse yabancı ilaç firmaları laboratuvarlarımızdan güvenilir ve uluslararası geçerli analiz hizmeti alabilecektir.

GMP regülasyonuna tabi olan Hücresel Tedaviler Birimi

İBG bünyesinde kurulmuş 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 bulunmuş ve denetimleri başarıyla geçerek 2022 yılında faaliyet izni kazanmıştır. İBG-NEVCELL Kalite Yönetim Sistemi; " EUDRALEX VOLUME 4 Good Manufacturing Practice Guidelines", "ISO 9001:2018 Kalite Yönetim Sistemi Standardı" ve "ICH Q10" modeli" göz önüne alınarak oluşturulmuştur.

Biyobanka ve Biyomoleküler Kaynaklar Birimi:

Biyobanka Bilgi Yönetim Sistemi (BIMS) çalışmaları ve açık kaynak bir bilgi yönetim sistemi kurulumu İBG-Bilgi Teknolojileri Biriminin desteği ile kullanımdadır.

Gerekli altyapının ve SOP'lerin, MTA/DTA,

bilgilendirilmiş onam vb. oluşturulması sonrası İBG-Biyobanka'daki kişisel veri güvenliği kurallarına uygun olarak örnek kabulü, saklanması, CEN/TS'ler doğrultusunda kalite kontrol analizleri ve örneklerin paylaşımı gerçekleştirilmektedir.

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 nazofaringeal sürüntü örneklemeleri oluşturulmaya ISO Biyobanka, BBMRI-QM, OECD, ISBER, TSE CEN/TS standartlarına uygun olarak devam edilmektedir.

Gent Üniversitesi Hastanesi-Aşı Merkezi/CEVAC sertifikasyon aşamaları tamamlanmış, kalite yeterliliği alınmıştır. Faz 2 klinik çalışma örneklerinin prosesi uluslararası endüstriyel işbirliği kapsamında gerçekleştirilmektedir.

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

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG)'nin misyonu "Yaşam bilimleri alanında bilim, teknoloji ve sanayi odaklı ileri araştırmalar yaparak bilgi, ürün ve hizmet geliştirmek" tir. Bu misyon doğrultusunda

Amaç

- Araştırmada mükemmeliyet ve kurumsal sürdürülebilirlik,
- Yaşam bilimleri ve sağlık biyoteknolojisi alanında Türkiye'nin öncü teknoloji geliştiricisi olma,
- Ticarileşmede yetkinlik geliştirme,
- Araştırma çalışmalarında toplumsal fayda yaklaşımının gözetilmesi (UN SDG ile etkileşim)" olarak belirlenmiştir.

Hedefler

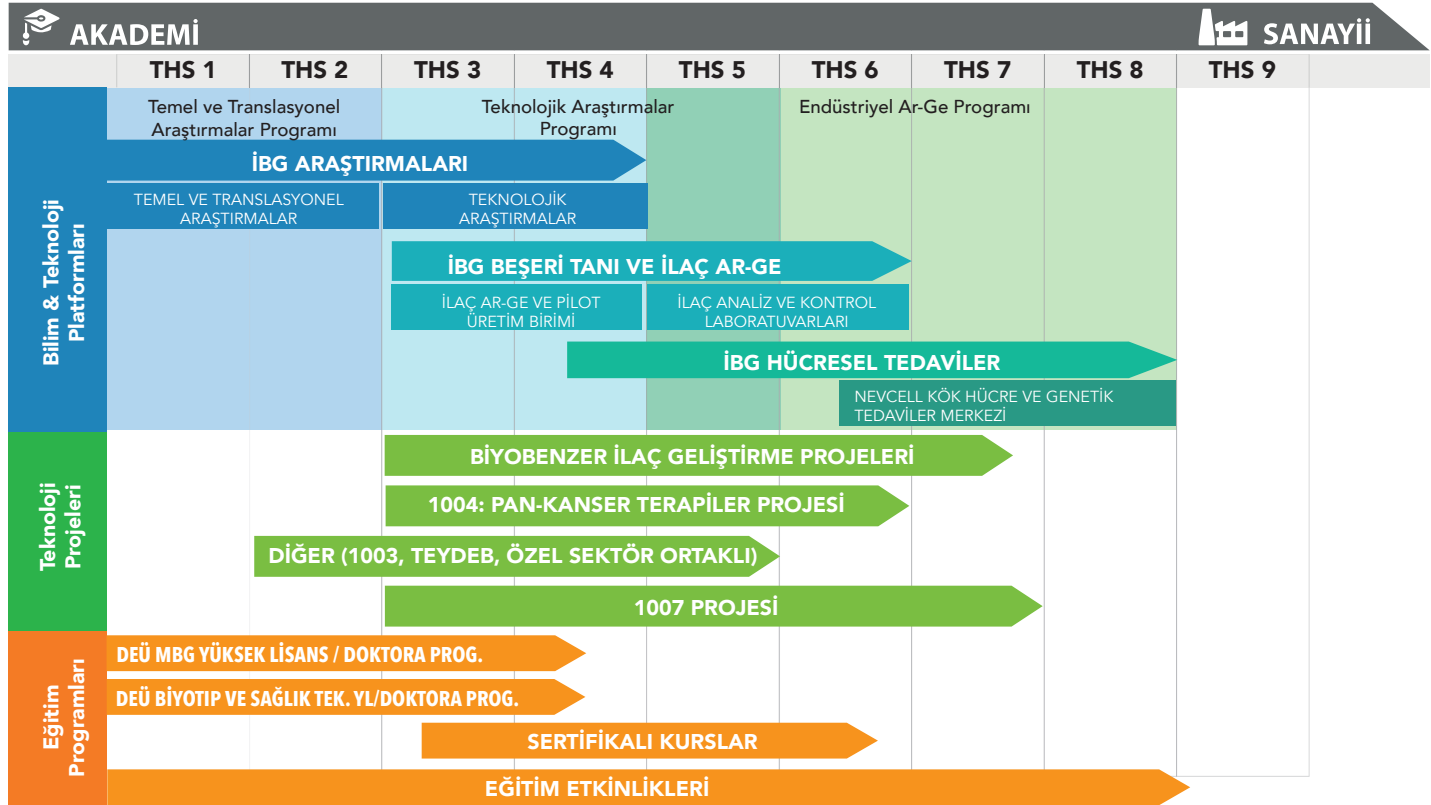
- Fiziki altyapının geliştirilmesi
- İnsan kaynağı yetkinliklerinin ve memnuniyetinin geliştirilmesi
- Finansal kaynakların artırılması ve yönlendirilmesi
- Kurumsal sürdürülebilirlik ve kalite yaklaşımının gözetilmesi
- Yaşam bilimleri ve sağlık teknolojisi alanında ürüne yönelik işbirliklerinin geliştirilmesi
- Yaşam bilimleri ve sağlık teknolojisi alanında yüksek katma değerli ürün ve hizmetler geliştirilmesi
- Yaşam bilimleri ve sağlık teknolojisi alanındaki karar verici veya politika geliştirici kurullarda temsiliyet
- Yaşam bilimleri ve sağlık teknolojisi alanında Uluslararası Mükemmeliyet Merkezi olunması

Odak araştırma alanları; (1) Biyofarmasötik ürün ve hizmetler, (2) Hücreli temelli ürün, teknoloji ve hizmetler, (3) Omiks ve hesaplamalı biyoloji temelli teknoloji ve hizmetler olarak belirlenmiştir.

- Kurum içi iş geliştirme süreçlerinin fikirden-ürüne bütünsel bir yaklaşım ile sağlanması
- Sektörün ihtiyacına yönelik ileri Ar-Ge çalışmalarının geliştirilmesi
- Elde edilen Ar-Ge çıktıların sektöre aktarılması
- İBG'de gerçekleştirilen araştırma çıktıların girişime dönüşmesi
- Küresel salgın ve hastalıklara yönelik stratejik araştırma çalışmalarının yürütülmesi (SDG-3 Sağlıklı ve kaliteli yaşam)
- Yaşam bilimleri ve sağlık teknolojileri alanında İBG harici yeni girişimlerin desteklenmesi (SDG-9 Sanayi, yenilikçilik ve altyapı)
- Genç araştırmacıların desteklenmesi (SDG-4 Nitelikli eğitim)
- Toplunun her kesimi için erişilebilir bilim yaklaşımının benimsenmesi (SDG-4 Nitelikli eğitim)

Faaliyet alanları; (1) Nadir hastalıklar, (2) Kanser, (3) Teknolojik/İnovatif Ürünler Geliştirmek (Biyofarmasötik ürün, Hücreli temelli ürün ve teknolojiler, Omiks ve hesaplamalı biyoloji temelli teknolojiler) ve (4) Stratejik Hizmetler Vermek olarak belirlenmiştir.

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

İBG'nin Ar-Ge temelli örgütlenme stratejisi, 1'den 9'a aşamalı olarak ilerleyen Teknoloji Hazırlık Seviyelerinden (THS) oluşan bir yol haritasına göre şekillenmiştir. İBG'nin ana felsefesi "temel bilimden güçlü teknolojiye" ekseninde ilerlemeyi öngördüğünden, THS 1-6 arasında yer alan seviyelerde farklı araştırma

ekipleri oluşturulmuştur. Temel ve Translasyonel Araştırmalar Programı THS 1-3 arasını, Teknolojik Araştırmalar Programı THS 4-5 arasını, Endüstriyel Ar-Ge Programı THS 5-6 arasını öncelikli kapsama alanı olarak tanımlamaktadır. Böylece, öncelikli olarak teknolojik ufku olan temel araştırmalar öne çıkmakta, bu

araştırmaların çıktılarının rafta kalmaması, uygulamaya dönüşmesi için de teknolojik araştırmalar devreye girmektedir. Teknolojik araştırmaların çıktılarının ise doğrudan sanayiye transfer edilmesi ve özel sektör ortaklı proje çalışmalarının sayıları performans hedeflerine ulaşmak için yıllar içinde arttırılacaktır.

Gelecek beş yıllık dönemde; İBG yönetsel stratejisini araştırma, inovasyon ve hizmet ayaklarının tamamını içerecek şekilde geliştirmeyi planlamaktadır. Güçlü bilimsel araştırmaların arttırılması amacıyla uluslararası ağlara dahil olmak, uluslararası proje alma kapasitesini arttırmak, özel sektör destekli proje sayısını arttırıcı işbirlikler geliştirmek, etki faktörü yüksek dergilerde yayın sayısını arttırmak için yeni stratejiler geliştirmektedir. Bu kapsamda; farklı alanlarda yetkin araştırma gruplarının işbirliklerinin arttırılması için kurumsal projeler öncelikli hale getirilecektir. Öncelikli olarak İBG'nin odak araştırma alanları olan nadir hastalıklar, kanser ve biyoteknolojik ürünler geliştirme alanlarında multidisipliner projeler geliştirmeye yönelik odak çalışma grupları oluşturulacaktır. Bu odak çalışma gruplarının yaşam bilimleri alanında THS 1-6 düzeyinde çalışmalar yapması öngörülmektedir. Bu alanlar bilimsel gelişmeler, İBG'nin araştırmacı havuzu ve proje kaynakları gözönüne alınarak güncellenecektir. Projeler kapsamında elde edilen bilginin/teknolojinin ürüne/hizmete dönüşümüne yönelik süreci kısaltmak için öncelikli olarak Dokuz Eylül Üniversitesi Teknopark'ı olmak üzere işbirlikleri güçlendirilecek İBG'de bu hedefe yönelik teknoloji transfer birimi etkinliği arttırılacaktır. Projeler kapsamında elde edilen THS 3-6 düzeyindeki bilgi ve teknolojilerin endüstriye transferi ve THS 9'a kadar ilerlemesi için özel

sektör destekli projeler gerçekleştirilecektir. Buna ek olarak; kamuya ve özel sektöre sunulan nitelikli hizmetlerin arttırılması için hizmet birimlerinin akreditasyonuna yönelik toplam kalite anlayışı ile ilerlenecek ve akredite hizmet birimlerinin sayısı arttırılacaktır. Ülkemizde eksikliği hissedilen akredite edilmiş hizmetlerin sunumu yoluyla elde edilen/edilecek gelirler İBG'nin sürdürülebilirliğine katkı sağlayacaktır.

Odak araştırma alanlarına yönelik çok ortaklı ve uzun soluklu stratejik projelere öncelik verilecektir. Bu çerçevede belirlenen her odak araştırma alanı için yeterlilik dönemi içerisinde en az 1 adet çok ortaklı ve yüksek bütçeli stratejik proje alınması hedeflenmektedir. Özellikle bu projelerde ortaklık yapısı içerisinde kamu-akademi-sanayi üçlü sarmalının bir araya gelerek fikirden ürüne etkin işbirliğinin sağlanması yine belirlenen hedeflere ulaşmada yol gösterici olacaktır.

Tüm bunların yanı sıra sağlanacak işbirlikleri ve etkileşim ile merkezde üretilen araştırma çıktılarının, ürüne dönüşmesi beklenmektedir. Bu çerçevede 31.01.2022 yılında yürürlüğe aldığımız İBG Fikri ve Sınai Mülkiyet Hakları - Ticarileştirme Yönetimi Usul ve Esasları uygulanmaya devam edecektir.

Faaliyetlere İlişkin Bilgi ve Değerlendirmeler



Mali Bilgiler

Bütçe Uygulama Sonuçları

Usul İncelemeleri

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

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

Tasdike tabi defterlerden olan Envanter Defteri, İzmir 32. Noterliği tarafından 27.12.2021 tarih ve 22480 yevmiye numarası ile tasdiki yapıldığı görülmüştür.

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

Muhtasar Beyannamelerde 6550 sayılı Kanun'un Diğer muafiyet, indirim ve istisnaların uygulanması başlıklı 38 - (1) maddesinde belirtilen hükümler kapsamında 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 2.627.790,48 TL istisna sağlanmıştır.



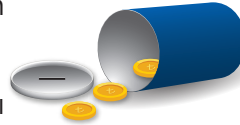
31.015.684,87 TL

Tübitak Proje Bütçesi



69.200.528,57 TL

Gelir



83.159.411,57 TL

Gider



2.774.727,47 TL

Uluslararası Fon Desteği

Temel Mali Tablolara İlişkin Açıklamalar

Bilanço Kalemleri

Hazır Değerler içerisinde yer alan Kasa hesabı bakiyesinin yapılan fili sayım sonucu 780,70TL olduğu, ve bu tutarın 31.12.2022 tarihli Kasa Sayım Tutanağı ile de kayıt altına alındığı, Ayrıca Türk Lirası Bankalar hesabı bakiyesinin 33.888.460,65 TL olduğu, yılsonu itibari ile banka mutabakatlarının yapıldığı, Döviz hesabının kalanının 3.972.161,28 TL olduğu, dövizli hesapların dönem sonu kur değerlemelerinin mevzuata uygun olarak 31.12.2022 tarihli merkez bankası döviz alış kuru ile değerlendirilmiştir.

Ticari alacaklar hesabının bakiyesi 224.788,39TL'si olup Diğer çeşitli Alacaklar hesabının 31.12.2022 bakiyesi mevcut değildir.

31.12.2022 itibariyle stoklar 240.691,35 TL olup merkeze ait çeşitli laboratuvar malzemeleri, kırtasiye vs. stoklardan oluşmaktadır.

156.300 TL'si verilen sipariş avansları ise, Vivaryum Birimi'ne ait hayvan yemi siparişi için Exclusivet Yaşam Bilimlerine verilen avanstandır.

İş Avans ve Kredileri hesabının kalanının 826.068,34 TL olduğu bu tutarın; Mal ve Hizmet Alım Giderleri Avansları, Embo-Hibit-Tüseb Projelerle alınan avanslar ve Tübitak projeleri nedeniyle verilen avanslar olduğu tespit edilmiştir.

Akreditifler hesabında bakiye bulunmadığı kapama işlemlerinin dönem içinde

gerçekleştirildiği görülmüştür.

Gelecek Aylara Ait Giderler ve Gelir Tahakkukları hesabının kalanı 205.045,60 TL'dir. Bu tutar sigorta, internet ve yazılım hizmet, kiralama giderlerinden oluşmaktadır.

Diğer Dönen Varlıklar toplamının 15.458.458,38TL olduğu bu tutar devreden KDV'den oluşmaktadır.

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

Merkezin yasal kayıtları üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda 31.12.2022 tarihi itibari ile Amortisman Tabi İktisadi Kıymet toplamının 30.100.775,28 TL buna ilişkin 2022 yılı sonu birikmiş Amortisman tutarının ise

17.587.936,98TL'dir.

Maddi Olmayan Duran Varlıklar hesabı ise lisans haklarından oluşmuş ve 31.12.2022 tarihli bilançoda 1.088.158,15 TL'si olarak yer almış ve 823.000,76 TL'si itfa payı ayrılmıştır.

Gelecek Yıllara Ait Giderler ve Gelir Tahakkukları bakım onarım giderlerinden oluşmaktadır.

Diğer Mali Borçlar hesabı 1.474.124,40 TL Tübitak Hesapları Faiz Gelirlerinin tahakkukundan kaynaklanmaktadır.

Proje sonunda Tübitak projelerinden elde edilen faiz geliri TÜBİTAK'a aktarılmaktadır. 31.12.2022 tarihi itibari ile aktarılacak tutar 642-Faiz gelirleri hesabından alınarak Diğer Mali Borçlar hesabına intikal ettirilmiştir.

Faaliyet Borçları 31.12.2022 tarihli itibariyle 8.179.080,96 TL'dir.

Alınan Depozito ve Teminatlar hesabının bakiyesinin 64.184,60 TL'dir. İhale teminatlarından oluşmaktadır.

Diğer Borçlar kaleminde 31.12.2022 dönem sonu itibariyle tahakkuk etmiş 372.414,01 TL'nin bursiyer burs ödemeleri, 68.545,45 ninde Proje Teşvik İkramiyeleri ödeme tutarı olduğu ve ödemelerinin 2022 yılına kaldığı tespit edilmiştir.

Alınan Avanslar İmtiaz Nisar Lone Tübitak Proje No:122N046 Ve Abed Alkarem Al Hajja Tübitak Proje No:120C149 nolu proje ve Triogen San. Tic.Ltd.ŞTİ. avansından oluşmaktadır.

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

Çalışmalarımız sırasında Merkezin çalışanlarına ödediği ücretlerin önemli bir kısmının Gelir Vergisi istisnasına tabi olduğu dolayısı (Ar-Ge çalışanları ve Ar-Ge çalışan sayısının %10 destek personeli) İstisna tutarının toplamının 2.627.790,48 TL olduğu ve bu tutarın Gelirler de Diğer Gelirler kısmında gösterildiği tespit edilmiştir.

Borç ve Gider Karşılıkları kaleminde 2022 Yılında elde edilen Kurum dışı faiz gelirlerinden ve kambiyo karlarından dolayı 877.904,06 TL Kurum Vergi karşılığı ayrıldığı ve 2022 yılında tahakkuk eden Kurum Geçici Vergi tutarı 700.131,16 TL'si olduğu bu tutarında Banka Faiz Geliri Stopaj kesintisi ödenen geçici vergi olduğu tespit edilmiştir.

Gelecek Aylara Ait Gelirler ve Gider Tahakkukları kaleminde dönemsellik ilkesi gereği gideri Aralık 2022 ayına ait olan fakat 2022 de faturalandırılan 683.487,32 TL'nin elektrik, jeotermal giderleri olduğu görülmüştür.

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	83.964.925,07	55.612.547,20
GEÇMİŞ YILLAR KARLARI	118.289.552,36	132.507.022,15
GEÇMİŞ YILLAR ZARARLARI	-48.571.248,09	-48.570.348,09
DÖNEM NET KARI (ZARARI)	14.246.620,80	-28.673.871,44

Faaliyet Hesapları

2022 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;

-2022 yılından hazır değerler (banka ve kasa toplamı) 37.861.402,63 TL'nin 2023 yılına devir ettiği,

-2022 yılında Merkezi Yönetim Bütçesinden Merkeze 20.000.000,00 TL aktarıldığı,

-Tübitak projelerinden toplamda 36.227.814,61 TLdesteksağlandığı, bututarın31.015.684,87TL'si Tübitak Proje Gelirleri, 2.437.402,27 TL'si ise Tüseb Projelerine istinaden destek tutarlarıdır.

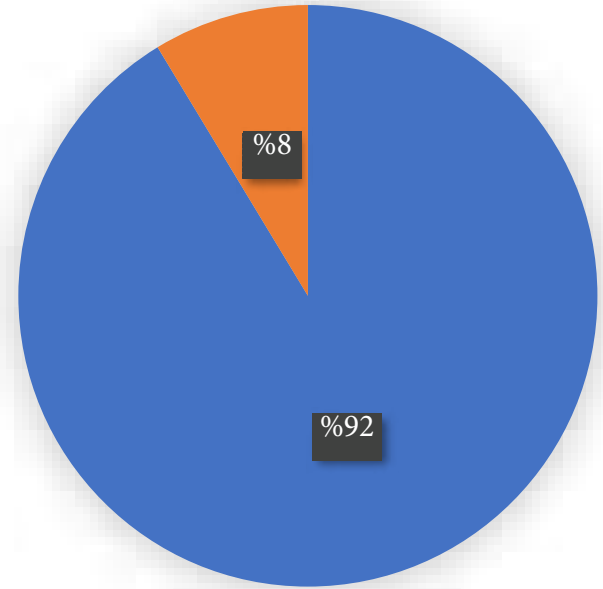
-Uluslararası kaynaklardan (Embo,Ucl ve Era Chair Projeleri) sağlanan 2022 yılı proje desteği tutarı 2.774.727,47 TL'dir.

Era Chair projesine ilişkin 2022 yılında gelen tutar 42.805,66 TL'dir ve Dış Kaynaklı proje gelirlerine dahildir.

-RAREBOOST (Boosting the Rare Disease Research and Innovation Capacity of the izmir Biomedicine and Genome Center) konulu sözleşme çerçevesinde Türkiye-Avrupa Birliği (AB) Katılım Öncesi Yardım Aracı (IPA II) Çerçeve Anlaşmasının 28.maddesi kapsamındaki vergi istisnalarından yararlanmak için, proje başlangıcı 01.10.2020 ve 01.10.2026 proje bitiş tarihleri arasından geçerli olmak üzere Hazine ve Maliye Bakanlığı, Gelir İdaresi Başkanlığı, Avrupa Birliği ve Dış İlişkiler Daire Başkanlığından 01.12.2020 tarih ve KDV.IPA.CERT. 2020/E.614 sayılı 2.499.125,00 Avro tutarı için Katma Değer

Vergisi (KDV) İstisna Sertifikası alınmıştır.

Tüm proje gelirlerinin toplamının 36.227.814,61TL olduğu, ayrıca mal-hizmet gelirleri toplamı 3.008.897,43 TL, 611.408,23 TL merkez faiz gelirleri ve kur korumalı mevduat faiz gelirleri 3.121.720 TL olup, toplam faiz gelirleri 3.733.506,02 TL'dir. Diğer gelirler toplamı 6.230.688,30 TL gelir elde ettiği, Gelir Kalemleri toplamının 69.200.528,57 TL olduğu (Tübitak projelerine ait 2022 yılı içinde elde edilen faiz gelirleri toplamı brüt 731.515,03TL'dir. Faiz gelirleri proje kapanışlarında iade edildiklerinden dolayı dönem sonunda faiz gelirleri hesabından Tübitak Hesapları Faiz Gelirleri Tahakkuk Hesabına alınmıştır.)



■ Ulusal Proje Destekleri
■ Uluslararası Proje Destekleri

Gelir Hesapları

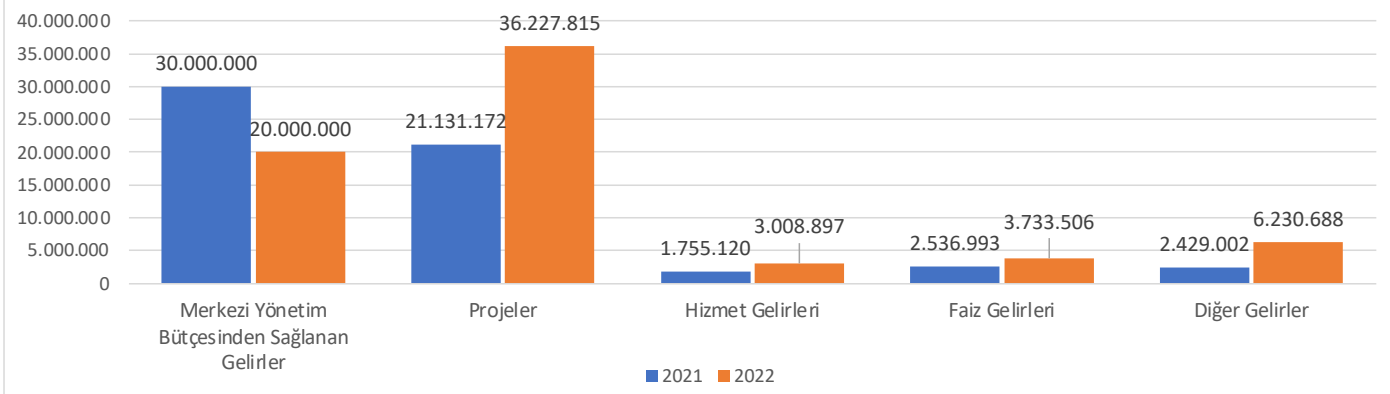
İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi Merkez Gelir Hesapları Araştırma Altyapıları Bütçe ve Muhasebe Yönetmeliği Hesap Planına göre 600-Gelirler Hesabı, 630-Giderler Hesapları kullanılarak kayıt edilmiştir. Merkez faiz geliri diğer gelirler alt hesabında takip edilmiştir. TÜBİTAK proje hesaplarına ait olan tutar ve 642 faiz gelirleri hesabından alınarak Diğer Mali Borçlar hesabına intikal ettirilmiştir.. Banka döviz hesapları ve döviz işlemlerine tabi satıcılar hesaplarından dolayı net 3.230.985,82-TL. kur farkı geliri oluşmuş Değer ve Miktar değişimleri Gelirleri hesabında kayıt altına alınmıştır. .

Gider Hesapları

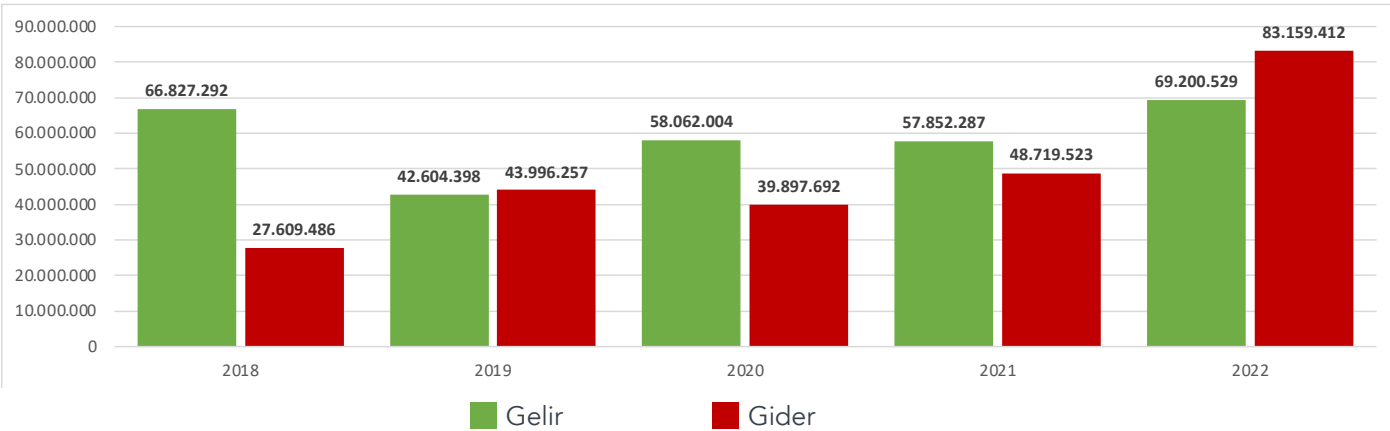
Merkez ve Dış kaynaklı projeler kapsamında EMBO(Avrupa Moleküler Biyoloji Organizasyonu) projeleri, Era Chair Rareboost , Tüseb, UCL, Oftalmoloji) hesaplarına ilişkindir.

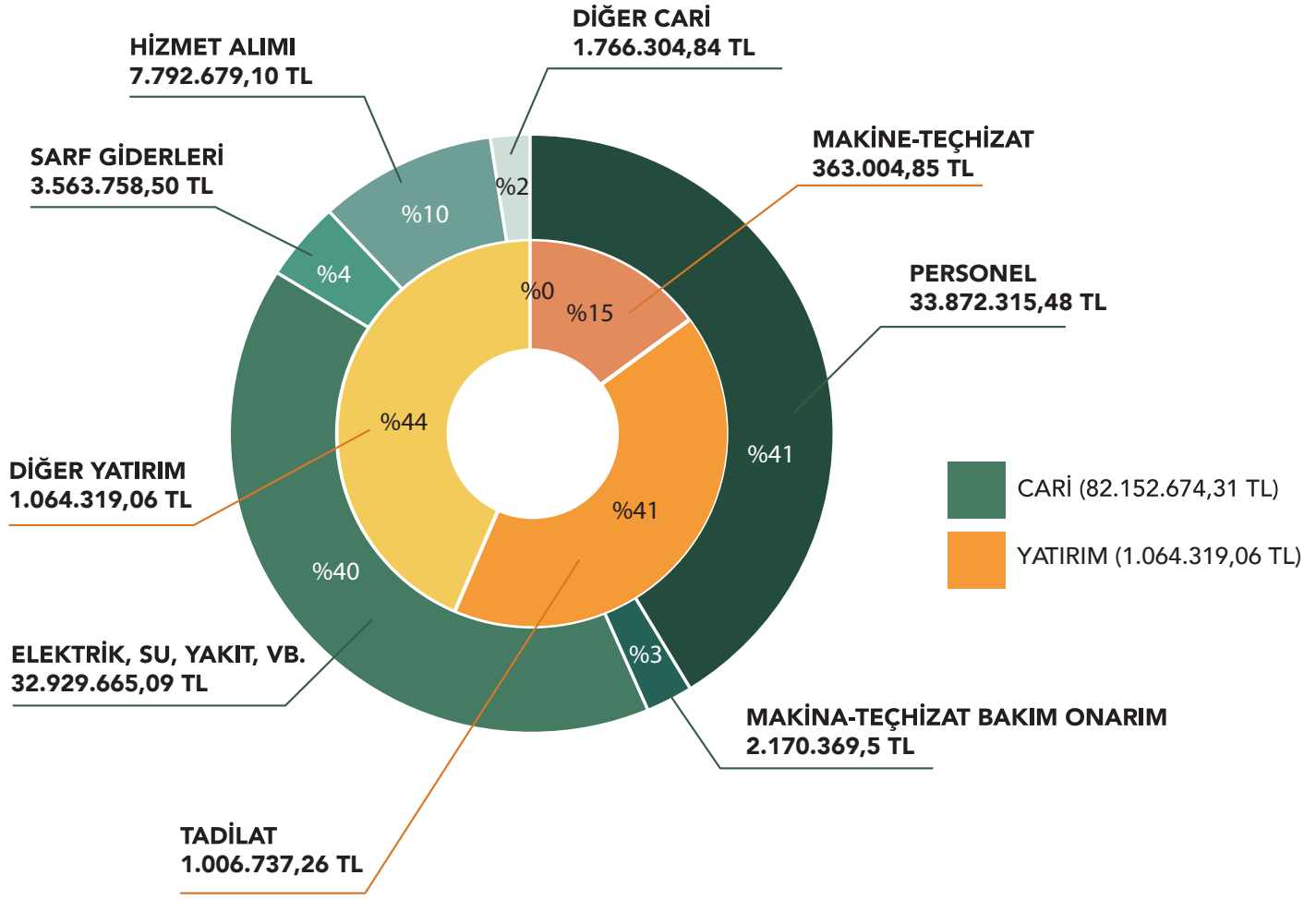
Merkez ve dış kaynaklı gider kalemlerine 13.376.667,32 TL.sı Tübitak harcamaları eklenip 1.420.438,90 TL.sı kur farkı ve iadelerin tenzili sonucu tüm Ar-Ge gider toplamı 100.205.451,26 TL'si olmaktadır.

2021-2022 Yılları Karşılaştırmalı Gelir Dağılımı



2018-2022 Yılları Karşılaştırmalı Toplam Gelir-Gider Dağılımı





Araştırma Altyapısı Komisyonu Tarafından Belirlenen Ücret Limitlerine Uygunluğun Değerlendirilmesi

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezinde Araştırma Altyapıları Komisyonu 30.12.2021 tarih ve 2021. STB/K11 sayılı kararı gereğince İzmir Biyotıp Ve Genom Merkezi Ek:14'de belirtilen "Araştırma Altyapıları Personelinin Mali Haklarına İlişkin 2022 yılı Alt ve Üst Limitleri" Tablosunda belirtilen Ücret sınırları içerisinde personel

ödemeleri yapıldığı;

Yine Satın Almalar bakımından "2022 Yılı Eşik Değer Tablosu"na uyulduğu,

ayrıca "Yönetim Kurulu Üyelerine 2022 Yılında Yapılacak Ödemeler" tablosu kapsamında Yönetim Kurulu üyelerine 2022'de toplam 630.01.05.01 hesapta yer alan brüt 106.836,12 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 2022 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.

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.

31.12.2022 Tarihi İtibari İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi kurumlar vergisi hesaplama tablosu yandaki tabloda 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 2.627.790,48 TL.sı gelir vergisi ve damga vergisi istisnasından faydalanmıştır.

Ticari Bilanço Karı	-27.795.967,38
K.K.E.Giderler	30.844,14
K.K.E.Giderler(6550 Sayılı Kanun)	34.760.081,43
Kar	6.994.958,19
KVK Geçici Mad. 14/1-b kapsamında değerlemeden doğan kazanç istisnası	-3.177.984,00
Vergi Matrahı	3.816.974,19
%23 Kurum Vergisi	877.904,06

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:

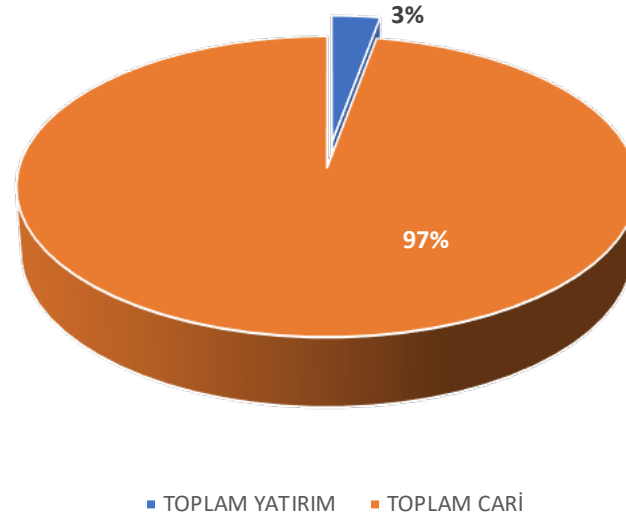
a) Bu fıkra kapsamındaki yabancı paraların dönem sonu değerlemesinden kaynaklanan kur farkı kazançlarının 1/10/2021 ile 31/12/2021 tarihleri arasındaki döneme isabet eden kısmı,

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...”

16.08.2022 tarihinde kur korumalı mevduat dönüşü olmuş ve kur korumalı mevduattan 3.177.990,00 TL'si kazanç elde edilmiştir.

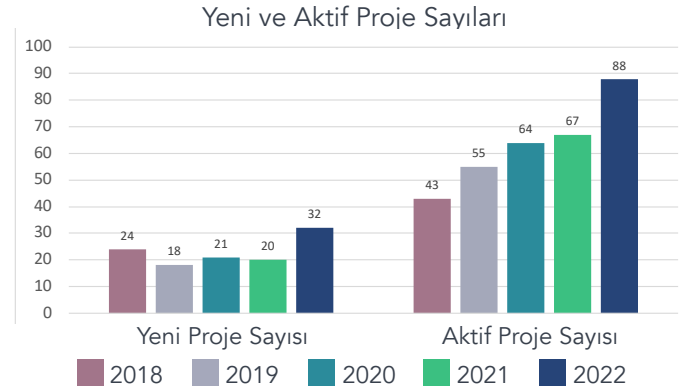


Performans Bilgileri

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 2022 yılı içerisinde aktif olarak toplam 88 dış destekli proje yürütülmüş veya yürütülmeye devam etmektedir. Hali hazırda bu projelerin toplam bütçesi yaklaşık 178 milyon TL’dir. Bunlardan 32’si 2022 yılında kabul edilen proje olup bu projelerin toplam bütçesi yaklaşık 31 milyon TL’dir. Bu projelerin dışında fon başvurusu kabul edilmiş ve sözleşme aşamasına gelmiş 7 proje daha bulunmaktadır. Bunlara ek olarak TÜBİTAK 1004 Mükemmeliyet Merkezi Destek Programı kapsamında “Korunma ve Tedavi Ulusal Platformu” adıyla proje başvurusu yapılmış olup, bütçe görüşmeleri ayrıca devam etmektedir.

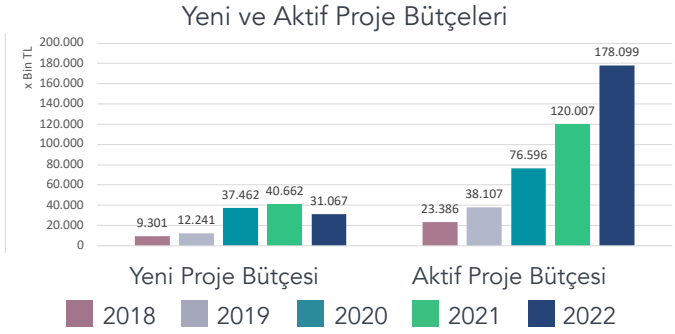
Aktif projelerin 18’i uluslararası işbirliği içermekte olup bu projelerin 7’si uluslararası fonlarla desteklenmiştir. Uluslararası fonlarla desteklenen projelerden üçü EMBO kurulum hibesi, biri ERA-CHAIR, biri Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) UK, biri Amerikan Hematoloji Derneği, diğeri The Marie Skłodowska-Curie actions (MSCA)-



Araştırma ve Yenilikçilik Personel Değişimleri (RISE) tarafından desteklenmektedir. Diğer 11 proje COST, ARDEB 1004 ve İkili/Çoklu İşbirliği Projelerinden oluşmaktadır.

Aktif projelerin 20’si uluslararası işbirliği içermekte olup bu projelerin 9’u uluslararası fonlarla desteklenmiştir. Uluslararası fonlarla desteklenen projelerden dördü EMBO kurulum hibesi, biri Horizon 2020 MSCA RISE, biri Horizon 2020 ERA-Chairs, biri Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) UK, biri Horizon Europe Sağlık Kümesive biri Horizon EuropeMSCA Cofund gibi prestijli kurumlar tarafından desteklenmektedir. Diğer 11 proje COST ve İkili/Çoklu İşbirliği Projelerinden oluşmaktadır.

İBG’nin araştırma ve yenilikçilik kapasitesinin artmasına önemli katkı sağlayan projelerden bazılarına aşağıda 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 WIDENING-Katılımın Genişletilmesi ve Mükemmeliyetin

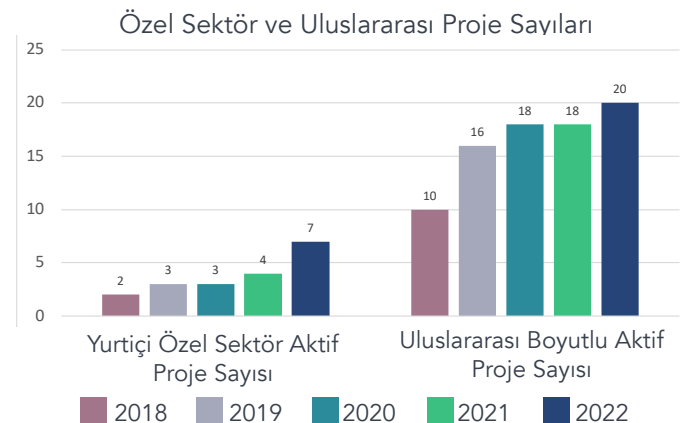


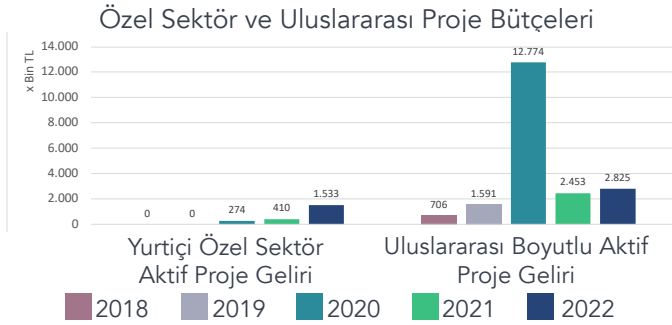
Yayımlı programı altında yer alan ERA-Chairs çağrısı kapsamında hazırladığı "Rareboost" başlıklı proje ile 2,5 Milyon Euro fon desteği sağlamıştır. Ülkemizde ilk kez İBG tarafından kazanılan bu fon kapsamında, Genomik ve Nadir hastalıklar konusunda dünyaca tanınan bir bilim insanını ve ekibini İBG'ye getirmek için gereken tüm bütçe AB tarafından sağlanmıştır. Proje kapsamında 2020-2023 arasında birçok tanınmış bilim adamının başvurusu, uluslararası seçim komitesi tarafından değerlendirilmiş ve değerlendirilmeye devam etmektedir. 2023 yılının ilk yarısı içerisinde ERA Chairs lideri ve araştırma ekibinin görevine başlaması öngörülmektedir. Bu başarı İBG'de oluşturulan altyapının uluslararası platformlarda da rekabet gücünün 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 ulaşmış olacak, proje ortağı olan firma GMP koşullarında ilaç üretimi ve FAZ- 1 klinik 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. Çalışmayla ilgili bilgi aktarımı ve lisans süreci 2022 yılında tamamlanmıştır.

Bunlara ek olarak özel sektör ile Kontratlı Ar-Ge kapsamında VSY Biyoteknoloji ile 1.7 Milyon TL tutarında bir anlaşma gerçekleştirilmiş olup, proje kapsamında "Oftalmoloji alanında kullanılacak yeni biyofarmasötik ürün geliştirilmesinin sağlanması beklenmektedir. Çalışmanın 2. aşaması için 2023 yılı için yaklaşık 3.5 Milyon TL'lik yeni bir anlaşma gerçekleştirilmiştir.





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 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 hücreli kökenli biyoteknolojik ilaçlar geliştirme teknolojilerinde uzmanlaşan bir mükemmellik ağı kurmak, bu ağ sayesinde 4 yeni ilaç ve 1 adet tanı kiti geliştirmek hedefine ulaşmak üzere kurgulanan bu proje kapsamında başlatılan kamu araştırma merkezleri/özel sektör/üniversite işbirliğinin İBG’nin gelecek 5 yıllık döneminde ülkemize önemli katma değer sağlayacak ürünler ile sonuçlanması beklenmektedir.

Araştırma Programının toplam bütçesi 50 milyon TL’dir. Araştırma Programı kapsamında kurulan konsorsiyumda İBG Araştırma Programı Yönetici 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. Projenin 2022 yılı içerisinde ilk senesi tamamlanmıştır.

Yine 2022 yılı içerisinde TÜBİTAK Mükemmeliyet Merkezi Destekleme Programı (1004 Programı) kapsamında “Korunma ve Tedavi Ulusal Platformu” başlığıyla yeni bir başvuru gerçekleştirilmiştir. Program kapsamında olası pandemi riski taşıyan hastalıklar başta olmak üzere 5 aşı, iki adjuvant ve 2 kit olmak üzere 9 teknoloji geliştirilmesi hedeflenmektedir. Çalışmanın 2023 yılı içerisinde hayata geçmesi beklenmektedir.

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

2022 yılında gerçekleştirilen bir diğer faaliyet ise Crowdhelix ağına üyelik gerçekleştirilmesidir. Özellikle AB projeleri kapsamında ortaklık geliştirme yönünde faaliyet gösteren söz konusu ağa üye olunarak, İBG araştırmacılarının uluslararası konsorsiyumlarda daha fazla yer

almaları hedeflenmektedir.

Bu projeler İBG'nin ana araştırma alanları olan ilaç ve aşı biyoteknolojisi, kanser, nadir hastalıklar ve genetik/epigenetik alanlarında 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. Bu bağlamda İBG'nin Araştırmacı kadrosuna Aşı adjuvanları ve nanobilim konularında uzman iki baş araştırmacı grup lideri katılmıştır. Bu grupların İBG'ye kazandırdıkları araştırma yelpazesi ülkemizin de ihtiyaç duyduğu katma değeri yüksek ürünlerin piyasaya sürülmesi sürecini İBG altyapısı ve oluşturdukları ulusal ve uluslararası ağlar ve işbirlikleri ile daha hızlı hayata geçirilecek niteliktedir. Pandemi döneminde TÜBİTAK liderliğinde oluşturulan COVID-19 Türkiye Platformunda bulunan araştırmacıların geliştirdikleri yüksek teknoloji ürünü ve kolayca adapte edilebilen Virüs Benzeri Parçacık platformuna ait VLP aşısının Faz II klinik çalışmaları tamamlanmıştır. Faz III çalışmalarının yürütülmesine olanak sağlayacak finansal kaynağın yaratılması süreci de devam etmektedir. Buna ek olarak İBG'nin liderliğinde oluşturulan korunma ve tedavi ulusal platformu sayesinde yeni pandemi ve salgınlara hızlı cevap verebilecek bir refleks oluşturulmuştur. Projenin 2023 yılı içerisinde başlaması beklenmektedir. Bu sayede İBG aşı ve adjuvan alanında hem ülkemizde bir ilki başaracak hem de bölgesel bir çekim noktası olacaktır. Oligonükleotid temelli yüksek katma değeri olan SMA gibi bazı nörolojik

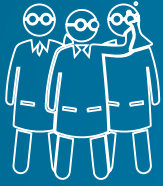
hastalıklara karşı da aday ilaçlar geliştirilmesine başlanacaktır. Bubağlamda UNAM Nanoteknoloji Araştırma Merkezi altyapısındaki oligonükleotid sentez cihazının kurumumuza aktarılması sağlanacaktır. İmmün baskılayıcı özelliği bilinen ve birçok otoimmün/otoinflamatuar hastalıkların hayvan modellerinde bastırıldığı gösterilen bir molekülün klinik faz çalışmasına geçilmesi için ulusal ve uluslararası biyofarma şirketleriyle de temaslar sürdürülmektedir.

2022 yılında İBG adresli olarak toplam 72 uluslararası makale yayınlanmış olup, bu yayınların 39'u WOS Q1 grubu dergilerde ve 2 adedi etki faktörü 10 üzerinde olan dergilerde yayımlanmıştır.

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

Proje ve Faaliyet Bilgileri

31



Araştırma
Grubu

9



Uluslararası
Fon Desteği

32



Yeni
Proje

20



Uluslararası
İşbirliği

88



Devam Eden

Proje

178 Milyon TL

Devam eden
projelerin toplam
bütçesi

31 Milyon TL

2022 yılında kabul edilen
projelerin toplam
bütçesi

MG

Aşı ve İmmünoterapötik

Laboratuvarı

Grup Lideri: Mayda Gürsel



2022 yılı içerisinde aktif olarak yürütülen 1 adet TÜBİTAK 1001 projesi (219S678 No lu, "cGAS-STING sitozolik DNA tanıma yolağının kütanöz Leishmania enfeksiyonundaki rolünün incelenmesi" isimli proje).

AR-GE kapsamında 2022 yılında yapılan yayınlar aşağıdadır:

1. Yilmaz, I. C., Dunuroglu, E., Ayanoglu, I. C., Ipekoglu, E. M., Yildirim, M., Girginkardesler, N., Ozbel, Y., Toz, S., Ozbilgin, A., Aykut, G., Gursel, I., & Gursel, M. (2022). Leishmania kinetoplast DNA contributes to parasite burden in infected macrophages: Critical role of the cGAS-STING-TBK1 signaling pathway in macrophage parasitemia. *Frontiers in immunology*, 13, 1007070. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1007070>
2. Sefer AP, Abolhassani H, Ober F, Kayaoglu B, Bilgic Eltan S, Kara A, Erman B, Surucu Yilmaz N, Aydogmus C, Aydemir S, Charbonnier LM,

Kolukisa B, Azizi G, Delavari S, Momen T, Aliyeva S, Kendir Demirkol Y, Tekin S, Kiykim A, Baser OF, Cokugras H, Gursel M, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Krappmann D, Chatila TA, Rezaei N, Baris S. Expanding the Clinical and Immunological Phenotypes and Natural History of MALT1 Deficiency. *J Clin Immunol*. 2022 Apr;42(3):634-652. doi: 10.1007/s10875-021-01191-4.

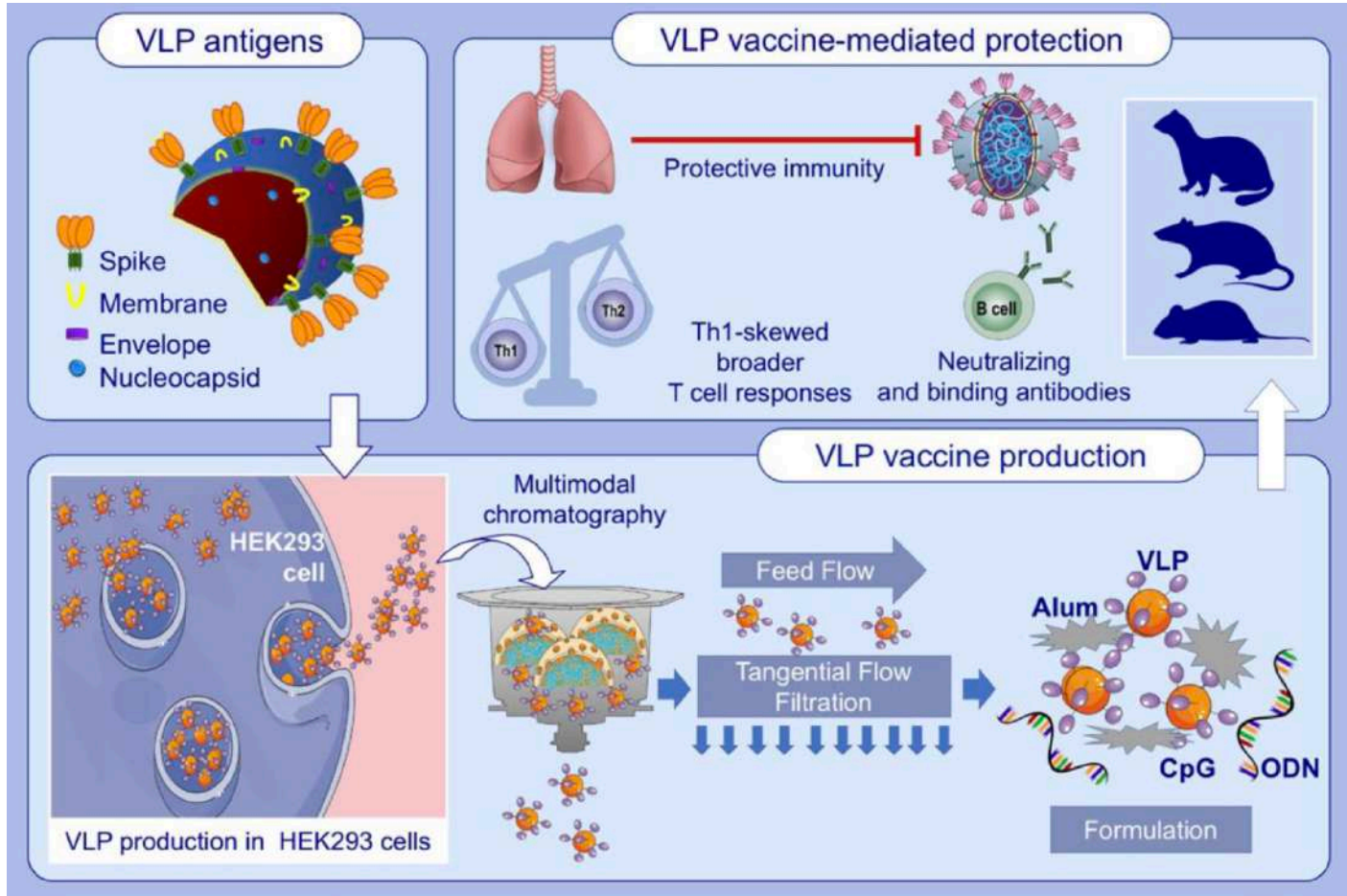
3. Surucu Yilmaz N, Bilgic Eltan S, Kayaoglu B, Geckin B, Heredia RJ, Sefer AP, Kiykim A, Nain E, Kasap N, Dogru O, Yucelten AD, Cinel L, Karasu G, Yesilipek A, Sozeri B, Kaya GG, Yilmaz IC, Baydemir I, Aydin Y, Cansen Kahraman D, Haimel M, Boztug K, Karakoc-Aydiner E, Gursel I, Ozen A, Baris S, Gursel M. Low Density Granulocytes and Dysregulated Neutrophils Driving Autoinflammatory Manifestations in NEMO Deficiency. *J Clin Immunol*. 2022 Apr;42(3):582-596. doi: 10.1007/s10875-021-01176-3.

Bugüne kadar yapmış olduğumuz dikkate değer 3 makale (sadece Türkiye adresli olan çalışmalarından):

1. Yilmaz IC, Ipekoglu EM, Bulbul A, Turay N, Yildirim M, Evcili I, Yilmaz NS, Guvencli N, Aydin Y, Gungor B, Saraydar B, Bartan AG, Ibibik B, Bildik T, Baydemir İ, Sanli HA, Kayaoglu B, Ceylan Y, Yildirim T, Abras I, Ayanoglu IC, Cam SB, Ciftci Dede E, Gizer M, Erganis O, Sarac F, Uzar S, Enul H, Adiyay C, Aykut G, Polat H, Yildirim IS, Tekin S, Korukluoglu G, Zeytin HE, Korkusuz P, Gursel I, Gursel M. Development and preclinical evaluation of virus-like particle vaccine against COVID-19 infection. Allergy. 2022 Jan;77(1):258-270. doi: 10.1111/all.15091.
2. Gul E, Sayar EH, Gungor B, Eroglu FK, Surucu N, Keles S, Guner SN, Findik S, Alpdündar E, Ayanoglu IC, Kayaoglu B, Geçkin BN, Sanli HA, Kahraman T, Yakicier C, Muftuoglu M, Oguz B, Cagdas Ayvaz DN, Gursel I, Ozen S, Reisli I, Gursel M. Type I IFN related NETosis in Ataxia Telangiectasia and Artemis deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(1):246-257. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.030.
3. Gungor B, Yagci FC, Tincer G, Bayyurt B, Alpdündar E, Yildiz S, Ozcan M, Gursel I, Gursel M. CpG ODN nanorings induce IFN α from plasmacytoid dendritic cells and demonstrate potent vaccine adjuvant activity. Sci Transl Med. 2014; 6(235):235ra61.

Bugüne kadarki patentler:

1. DM. Klinman, M. Gursel and I. Gursel, Methods of altering an immune response induced by CpG oligodeoxynucleotides, (PCT Patent, publication number: WO/2007/027718, publication date: 08-03-2007)
2. D. Verthelyi, I. Gursel, M. Gürsel, R. Zeuner, and D.M. Klinman, Method of treating inflammatory arthropathies with suppressors of CpG oligodeoxynucleotides (PCT patent, publication number: WO2004012669, publication date: 02-23-2004).
3. D.M. Klinman, M. Gürsel Method of rapid generation of mature dendritic cells (PCT patent, publication number:WO/2003/020884)
4. D.M. Klinman, M. Gürsel, I. Gursel, R. Zeuner, and D. Verthelyi, Suppressors of CpG oligonucleotides and methods of use (PCT patent publication number: WO03027313, publication date 04-07-2003)
5. D.M. Klinman, D. Verthelyi, K.J. Ishii, J. J. Mond, and M. Gürsel, Oligodeoxynucleotide and its use to induce an immune response. (US Patent: Document Number: 20030060440 Publication date : 2003-03-27)
6. M. Gürsel, D. Verthelyi, and D.M. Klinman, Method for rapid generation of mature dendritic cells, PCT/US2002/025732, 04-08-2008.



SARS-CoV-2'ye ait dört yapısal protein antijeni içeren Virüs Benzeri Parçacıkların (VLP), COVID-19 enfeksiyonuna karşı etkin bir asi stratejisi olarak kullanılabileceği gösterildi

Özhan

Gelişim ve Rejenerasyon

Laboratuvarı

Grup Lideri: Güneş Özhan



Melanosit rejenerasyonunun ve melanomun moleküler mekanizmalarının zebra balığı modelinde karşılaştırmalı analizi ve melanom hücrelerinde gen ifadesi profillerinin CRISPR/Cas9 yöntemi ile düzenlenerek rejenerasyon benzeri bir ilerleyişin indüklenmesi (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 oluşturulan bir makale Nature Regenerative Medicine dergisinde revizyon sürecindedir. Sonuçlar 5 uluslararası/ulusal kongrede sözlü veya poster bildirisi olarak sunulmuştur. Projede 1 doktora tezi gerçekleştirilmektedir ve projeye 2022 yılında 1 STAR bursiyeri katılmıştır. Ayrıca proje kapsamında, doktora bursiyeri Esra Katkat FEBS Kısa Dönem Araştırma Bursu ile Max Planck Institute for the Science of Light kurumunda 2 aylık ve Yusuf Kaan Poyraz Erasmus + Değişim Programı ile University of Gothenburg'da 2 aylık stajlar gerçekleştirmişlerdir.

Alzheimer hastalığında nöronal dejenerasyon ve rejenerasyon yanıtlarının oluşumunda Wnt/ β -katenin sinyal iletiminin ve p75NTR homoloğu Nradd'ın rollerinin zebrabalığı amiloid β 42 toksisite modelinde araştırılması (Yürütücü: Güneş Özhan, TÜBİTAK 1001, #121Z900, 2022-2025): Bu projenin amacı, zebrabalığında A β toksisitesi ile indüklenmiş bir Alzheimer hastalığı (AH) modeli oluşturarak, nöronal dejenerasyon ve rejeneratif yanıt süreçlerinin çeşitli aşamalarında Wnt/ β -katenin sinyal iletiminin rolünü ve Wnt/ β -katenin sinyal iletiminin negatif geribildirim düzenleyicisi

olan ve apoptoz indükleyici fonksiyonu bilinen p75NTR homoloğu Nradd'ın AH patogeneziindeki rolünü moleküler, hücresel ve davranışsal düzeyde ortaya çıkarmaktır. Bu proje kapsamında 1 yüksek lisans tez projesi tamamlanmış olup, 1 yüksek lisans ve 1 doktora tez projesi devam etmektedir. 2022 yılında, 2 yüksek lisans öğrencisi 2210-C Yurt İçi Öncelikli Alanlar Yüksek Lisans Burs Programı ve 1 doktora öğrencisi 2211-C Yurt İçi Öncelikli Alanlar Doktora Burs Programı tarafından destek almaya hak kazanmışlardır. Ayrıca proje kapsamında, araştırmacı Evin İşcan EMBO Bilimsel Değişim Araştırma Bursu ile Linköping University'de ve doktora bursiyeri Ramazan Uğur Bora FEBS Kısa Dönem Araştırma Bursu ile Universität Bonn'da 2 aylık stajlar gerçekleştirmişlerdir. Sonuçlar 2 adet uluslararası kongre bildirisi olarak sunulmuş ve bu bildirilerden birini sunan Doğan İpekçil The FEBS Journal Poster Prize ödülünü kazanmıştır.

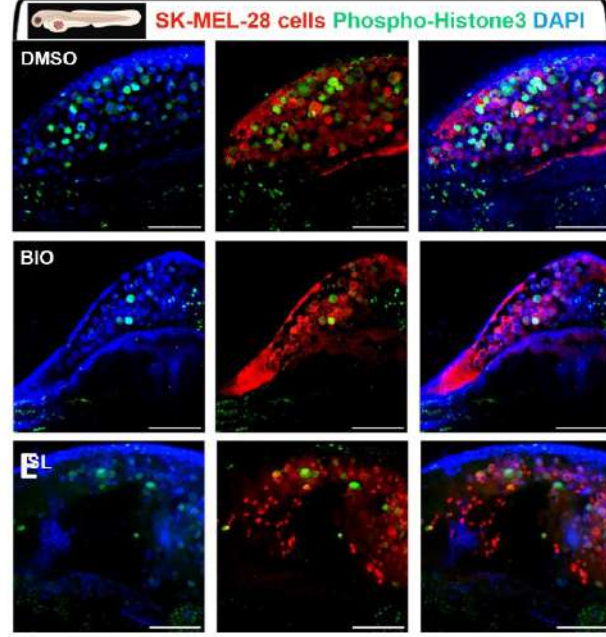
Lösemilerde Kişiselleştirilmiş Tedavi için Zebrabalığı Ksenograft Modelinin Oluşturulması (Yürütücü: Güneş Özhan, Türk Hematoloji Derneği, 2022-2023): Bu projenin amacı, başta kronik lenfositik lösemi (KLL) olmak üzere, lösemi hastalarından elde edilecek lösemi hücrelerinin zebrabalığı hasta-kökenli ksenograft (PDX) modelinde karakterizasyonunu, klinikte kullanımda olan kemoterapötik ilaç ve ilaç kombinasyonlarına yanıtlarını inceleyerek klinikte hastaların tedavi stratejisine yön verebilecek bilgiler sağlamaktır. Projede 1 doktora-sonrası araştırmacı ve 1 yüksek lisans öğrencisi çalışmaktadır.

Beyin kanseri ve beyin rejenerasyonu moleküler mekanizmalarının zebrabalığı modelinde karşılaştırılması ve glioblastoma

hücrelerinin CRISPR/Cas9 genom düzenleme yöntemi ile rejenerasyon geçiren hücrelere benzetilmesi (Yürütücü: Güneş Özhan, TÜSEB B Grubu Ar-Ge Proje Destek Programı, destek almaya hak kazandı, henüz başlamadı): Bu projenin amacı, zebrafalığında beyin kanseri için glioblastoma (GBM) modeli oluşturarak beyinden elde edilecek tümör dokusunda transkriptom profillemesi yaparak diferansiyel eksprese genleri ortaya çıkarmak, bu genleri beyin rejenerasyonundaki genler ile biyoenformatik yöntemler kullanarak karşılaştırmak ve insan GBM hücrelerinin gen ifade profillerini rejenerasyon geçiren beyin hücrelerine benzeterek bunun kanser hücrelerinin ilerlemesini durdurma potansiyelini araştırmaktır. Bu proje başvurusu 2022 yılında gerçekleştirilmiş ve destek almaya hak kazanmış olup henüz başlamamıştır. Projede 1 doktora ve 1 yüksek lisans öğrencisi çalışacaktır.

Mayotik Arreste Bağlı İdiyopatik Infertilitenin Genetik Nedenlerinin Keşfedilmesi Ve Mutasyona Uğramış Genlerin Fonksiyonel Rollerinin Aydınlatılması (Yürütücü: Güneş Özhan TÜBİTAK 2535 Uluslararası İkili İş Birliği Programı: TÜBİTAK-İran MRST Fonu, destek almaya hak kazandı, henüz başlamadı) Bu projenin amacı, germ hücre olgunlaşmasının durması nedeniyle infertil hastalarda bu durumu destekleyen genetik mutasyonları keşfetmek ve bu mutasyonları CRISPR/Cas9 teknolojisi ile genom düzenleme yönetmi kullanarak indüklenmiş pluripotent kök hücrelerde ve zebrafalığı modellerinde karakterize etmektir. Bu proje başvurusu 2022 yılında gerçekleştirilmiş ve destek almaya hak kazanmış olup henüz başlamamıştır. Projede 1 doktora ve 1 yüksek

lisans öğrencisi çalışacaktır.



Katkat et al., 2022

Diğer Projeler: Özhan Gelişim ve Rejenerasyon Laboratuvarı'nda 2022 yılında Uşak Üniversitesi ile 1 adet 3501 Kariyer Geliştirme projesi, Dokuz Eylül Üniversitesi ile 3 adet BAP projesi, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü ile 1 adet BAP projesi ve İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi ile 1 adet BAP projesi kapsamında iş birliği çalışmaları devam etmektedir. Hacettepe Üniversitesi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Ankara Üniversitesi ve Iğdır Üniversitesi ile işbirliği projeleri devam etmektedir. Bu projelerde 3 doktora ve 2 yüksek lisans öğrencisi çalışmaktadır. Mevcut işbirlikleri kapsamında 2022 yılında 3 adet araştırma makalesi yayınlanmış olup 2 makale de revizyon sürecindedir. Ayrıca, 1 adet TÜSEB A Grubu Acil Ar-Ge Proje Destek Programı ve 2 adet 2218-C Yurt İçi Doktora Sonrası Araştırma Burs Programı destekli proje gerçekleştirilmektedir.

Diğer Çıktılar: 2022 yılı içerisinde, 2019 yılında tamamlanan TÜBİTAK 215Z365 numaralı proje kapsamında 1 adet ve 2020 yılında tamamlanan EMBO Installation Grant 3024 numaralı proje kapsamında 1 adet araştırma makalesi yayınlanmış olup, 1 makale de revizyon sürecindedir. Ayrıca, 2020 yılında tamamlanan Uluslararası İkili İş birliği Programı Newton-Kâtip Çelebi Fonu destekli 217Z141 numaralı proje kapsamında hazırlanmış olan 1 makale revizyon sürecindedir. 2022 yılında 5 uluslararası kongrede 4 sözlü sunum ve 5 poster bildirisi sunumu gerçekleştirilmiştir.

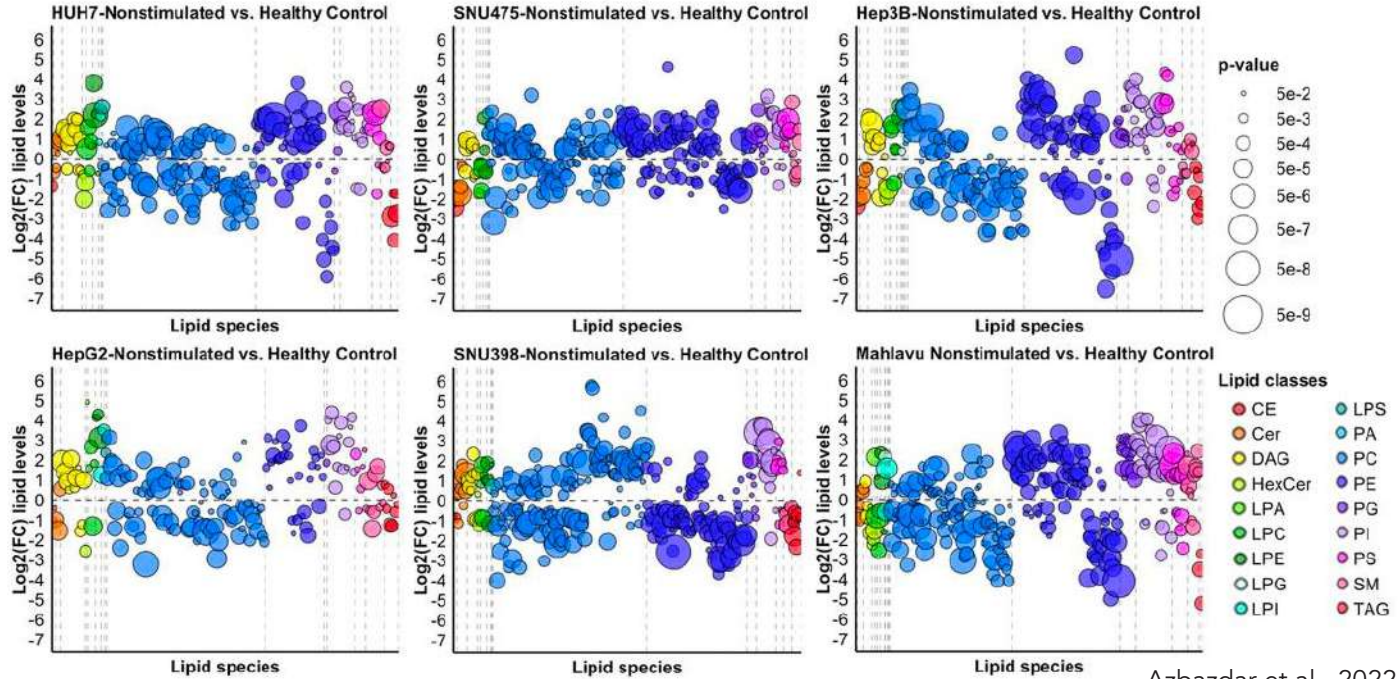
Makaleler (3 adet)

1. Demirci Y, Heger G, Katkat E, Papatheodorou I, Brazma A, Ozhan G. Brain Regeneration Resembles Brain Cancer at Its Early Wound Healing Stage and Diverges From Cancer Later at Its Proliferation and

Differentiation Stages. 2022 Front Cell Dev Biol. 10:813314. doi:10.3389/fcell.2022.813314.

2. Hesaraki M*, Bora U*, Pahlavan S, Salehi N, Mousavi SA, Barekat M, Rasouli SJ, Baharvand H, Ozhan G#, Totonchi M#. A Novel Missense Variant in Actin Binding Domain of MYH7 Is Associated With Left Ventricular Noncompaction. 2022 Front Cardiovasc Med 9: 839862. doi:10.3389/fcvm.2022.839862. *Eşit katımlı yazarlar, #Sorumlu yazarlar.

3. Ozalp O, Cark O, Azbazdar Y, Haykir B, Cucun G, Kucukaylak I, Alkan-Yesilyurt G, Sezgin E and Ozhan G. Nradd acts as a negative feedback regulator of Wnt/ β -catenin signaling and promotes apoptosis. 2021 Biomolecules 14;11(1):100. doi:10.3390/biom11010100.



Azbazdar et al., 2022

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 olarak öncelik verdiğimiz 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 preklinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Bu değerli kaynağı yerel olarak üretebilmemiz, 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. Meslektaşlarımızın bir kaynak olarak transgenik farelere kolay erişimi, etkili bilimsel çalışmalar üretebilmelerini kolaylaştıracaktır. Platformumuzun önde gelen amacı, transgenik fare modellerinin yerel üretimi

için yöntem geliştirilmesi ve bunu kullanıcılara hizmet olarak sunan bir transgenik model servis sağlayıcısının oluşturulmasıdır. Hedeflerimiz, proje sürecinde üç ayrı transgenik fare modelinin üretilmesi, böylece yöntemin yapılabirliğinin kullanıcılara gösterilebilmesidir.

Bu proje kapsamındaki ilk hedefimizde, yöntemimizin başarılı bir şekilde uygulanabildiğini test etmek için, C57BL/6J farelerde Tyr genini CRISPR genom mühendisliği teknolojisi ile değiştirdik. Yaptığımız 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 mikroenjeksiyonu için bu farelerden izole edilen embriyolar kullanılmaktadır. Yeni ürettiğimiz fare modeli, İBG Vivaryum ve transgenik platformu için değerli bir kaynak olacaktır.

İkinci hedefimiz, nadir bir genetik hastalık için knockin mutasyonları taşıyan yeni bir fare modelinin üretilmesidir. Bu hedefi karşılamak üzere, yeni tanımlanmış nadir bir genetik hastalık için (TLK2 K55E nokta mutasyonu) literatürde olmayan bir knockin fare modeli oluşturduk. Hastalarda belirlenen mutasyon, Tousled like kinase 2 enzimini kodlayan gende K55E kodon değişimine yol açmaktadır. Mutasyonu deney farelerinde modellemek için, farede ilgili genomik lokusta, mutasyonu taşıyan kodonu CRISPR tekniği ile değiştirdik. Ürettiğimiz fareler, hastalığın nasıl geliştiğinin anlaşılması için kullanılacaktır.

Üçüncü hedefimiz, bir eksonunun çevresine iki LoxP rekombinasyon dizininin yerleştirilmesi ile bir conditional knockout fare modelinin üretilmesidir. Conditional (koşullu) knockout farelerde gen inaktivasyonu indüklenebildiği gibi, doku ve organlara özel olarak da yapılabilmektedir. Bu nedenle fonksiyonel çalışmalarda çok sık kullanılmaktadır.

Projemiz 15 Eylül 2022 itibariyle bitmiş ve hedeflediğimiz üç farklı fare modeline ek olarak çok sayıda farklı fare modeli üretilmiştir.

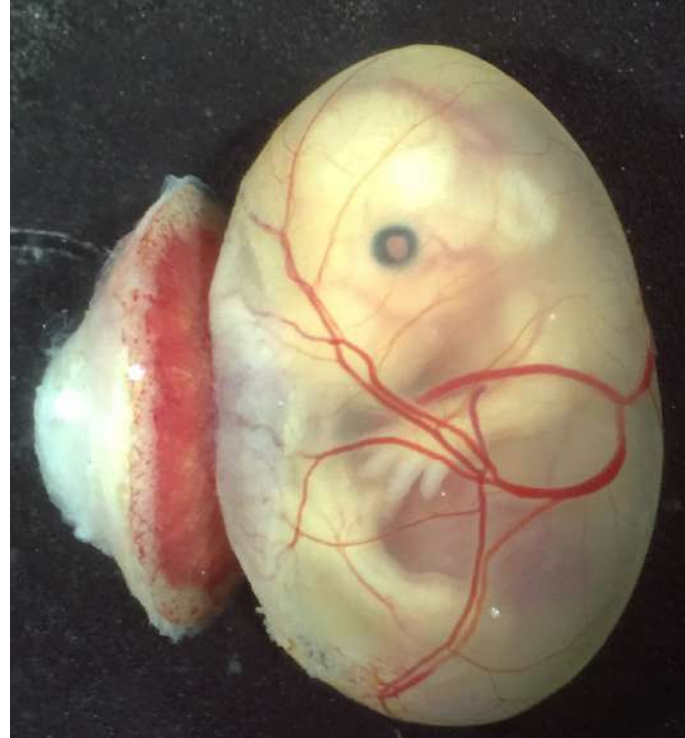
IBG20 geni çerçeve kayması mutasyonunun işlevsel karakterizasyonu (Yürütücü: Seval Kılıç, Araştırmacı: Kerem Esmen, Danışmanlar: Mehmet Öztürk, Kasım Diril, TÜBİTAK 1002, Ref: #121S347, 2021-2022):

Bu projede nadir nörogelişimsel bir genetik hastalığa yol açtığını tespit ettiğimiz 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 çevrelenmesi 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 incelenmiştir. Projemiz 1 Eylül 2022 itibariyle bitmiştir.

Nörogelişimsel Bir Nadir Genetik Hastalık İçin Transgenik Fare Modeli Geliştirilmesi

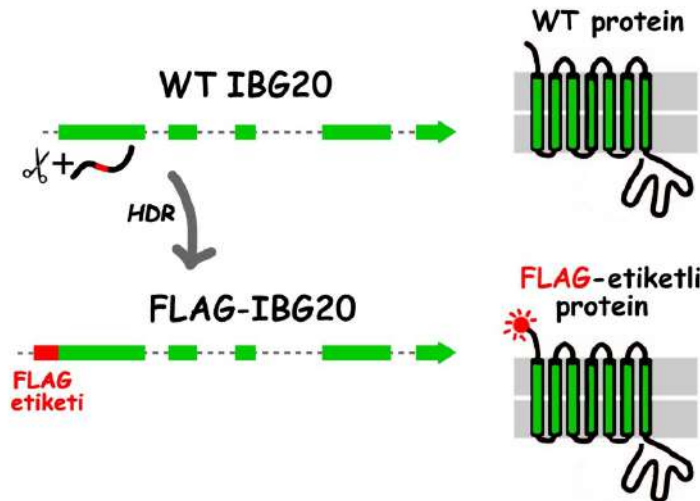
Ve Fenotipik Karakterizasyonu: IBG20 geni mutasyonu (Yürütücü: Kasım Diril, Bursiyer: Seval Kılıç, Araştırmacı ve danışmanlar: Kerem Esmen, Alper Bağrıyanık, Şerif Şentürk, Abdullah Yalçın (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi), Emine Eren Koçak ve Melike Sever Bahçekapılı (Hacettepe Üniversitesi): TÜBİTAK 1001, Ref: #122Z025, 2021-2023):

15 Temmuz 2022 itibariyle başlamış olan bu projemizde, IBG20 geni için knockin fare modeli üretilmesi ve fenotip karakterizasyonu amaçlanmaktadır. Nadir genetik hastalığın in vivo karakterizasyonu için dizayn ettiğimiz, CRISPR knockin yöntemi ile geliştirilmiş insanda görülen mutasyonu en yakın haliyle taşıyan knockin fareler halihazırda üretilmiştir. Yukarıda açıklanan 1002 projemizde IBG20 mutasyonunun otofaji üzerine etkilerini hücresel modeller kullanarak inceledik.



In vivo modelimiz olan knockin farelerde, proteinin yüksek eksprese edildiği embriyonik ve plasental dokuda otofaji bozuklukları histokimyasal yöntemlerle, otofaji yolağı ile yıkıma uğrayan proteinlerin boyanmasıyla araştırılacaktır.

Rutin histolojik ve immunohistokimyasal boyamalarla etkilenebilecek dokular (örneğin beyin gelişimi) fenotipik olarak karakterize edilecektir. Ayrıca hücre modellerinde gördüğümüz fenotipleri araştırmak için fare dokularından primer hücre kültürü yapılarak sonuçların onaylanacağıdır. Doku örneklerinden yapacağımız histoloji, immunopresipitasyon, immünoiblottlama deneylerinde kullanmak üzere tavşanlarda proteinin N-terminal sitozolik bölgesine spesifik antikör geliştirilmektedir. Yapısal ve fonksiyonel karakterizasyonlarla beraber hastalardaki zeka geriliğinin de test edilmesi için farelerde öğrenme ve davranış testleri tasarlanmış olup Ankara Hacettepe Üniversitesi'ndeki proje ortaklarımız tarafından gerçekleştirilecektir.



Bu proje kapsamında knockin fare modeline ek olarak, knockout ve FLAG epitop etiketli fare modelleri de üretmiş bulunuyoruz. WB, immünohistokimya ve immüno-presipitasyon çalışmalarında kullanılabilen ve oldukça spesifik olan anti-FLAG antikörleri mevcuttur. Bu fare modelini kullanarak WT IBG20 geninin fizyolojik fonksiyonlarını çok daha detaylı analiz edebileceğiz. Ayrıca platformumuzun üretebildiği modelleri repertuarına da yeni bir model eklemiş bulunuyoruz.

İnsanlaştırılmış karaciğer modeli FRG knockout farelerin üretimi (Yürütücü: Kasım Diril, Araştırmacı: Kerem Esmen (İP1), İP liderleri: Nur Arslan (İP2), Esra Erdal-Bağrıyanık (İP3), Bursiyer: Cemile Nur Ağaca): TÜSEB B-Grubu ARGE Projesi, Ref: #2022-B-03-89393, 2023-2024): TÜSEB desteği kazanmış ve yeni başlayacak olan bu projemizin amacı, insan hepatositlerinin ya da organoidlerinin, karaciğerlerine ksenograft ile aktarılmasının ardından tutunup çoğalabilecekleri (repopülasyon), bu şekilde karaciğerleri insanlaştırılabilen FRG triple knockout fare modelinin geliştirilmesidir. Azuma et al. (2007) tarafından ilk defa üretilen bu fare modeli, güncel olarak Yecuris firması tarafından yüksek bir ücrete satılmaktadır. Projemizde, C57BL6 zemini kullanılarak üç farklı genin aynı anda tek bir farede yok edildiği triple knockout modelini kendi imkanlarımızla geliştirmeyi hedefledik. Projede kullanacağımız yöntem, yukarıdaki çalışmalarımızda kullandığımız, fare embriyolarının CRISPR tekniği ile genetik manipülasyonudur. Fare FAH, Rag2 ve Il2rg genleri, CRISPR rehber RNA'larının kullanımıyla hedeflenerek knockout aleller üretilmektedir.

Knockout fareler ayrı ayrı üretildikten sonra önce genetiği karakterize edilecek, ardından mutasyonlar tek fare hattında birleştirilecektir (triple knockout). Oluşturulan FRG Triple KO fareler daha sonra, fenotipik olarak karakterize edilecektir. FRG Triple KO modeli doğrulandıktan sonra karaciğerin insanlaştırılması için farelere indüklenmiş pluripotent kök hücre kaynaklı sağlıklı insan hepatositleri verilecektir. İnsan-fare kimerizminin saptanması için fare karaciğerinde insana özgün albümin ekspresyonunun analizi ve insan Alu tekrarlarının varlığı gibi ek çalışmalar gerçekleştirilecektir. Sonuç olarak proje kapsamında Türkiye’de ilk kez karaciğeri insanlaştırılmış transgenik fare modeli geliştirilmiş olacaktır.

Nadir hastalıklar ve fonksiyonel çalışmalar için transgenik fare modellerinin geliştirilmesi:

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

Fare modelleri konusunda bağımsız çalışmalarımız olmasına rağmen, İBG’deki diğer araştırma grupları ile işbirliği halinde çalışmalar da yürütüyoruz. Özellikle Dr. Stefan Dimitrov ve araştırma grubu ile yürüttüğümüz ortak çalışmalarda çeşitli fare modelleri ürettik ve üretmeye devam ediyoruz.

İmmünolojik çalışmalarda kullanılmak üzere bir kaynak olarak ürettiğimiz önemli bir fare modeli

ise, antiviral bağışıklık yanıtın çalışılmasında çok yaygın kullanılan IFNAR1 knockout farelerdir. IFNAR1 geni tarafından kodlanan tip-I interferon- α/β reseptörü, tip-1 IFN’nin bağlanması ardından JAK-STAT sinyal yollarını aktive eder. JAK-STAT sinyal yolağı hücrenin büyümesinin düzenlenmesi, hayatta kalması başkalaşması, patojenlere karşı direnç ve antiviral immün yanıt gibi prosesler için gereklidir. IFNAR1 knockout fareler, tip-I IFN reseptör fonksiyonuna sahip olmadıkları için viral enfeksiyona duyarlıdırlar. IFNAR1 knockout fareler, antiviral immün yanıtlar ve interferon stimülasyonu, JAK-STAT sinyalizasyonu gibi araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

Pankreas kanserinde PFKFB2’nin rolünün anlaşılması (Yürütücü: Abdullah Yalçın (Uludağ Üniversitesi, İBG Araştırmacı ve danışmanlar: Kasım Diril, Kerem Esmen TÜBİTAK 1001, Ref: #121Z995 ve 119S794 2019-2023): Uludağ Üniversitesi’nden Prof. Dr. Abdullah Yalçın ile yürüttüğümüz ortak projelerde, PFKFB2 geninin pankreas duktal adenokarsinomadaki rollerini anlamaya yönelik araştırmalar yapıyoruz. Özel olarak, CRISPR genom mühendisliği ile genetiği değiştirilmiş kanser hücre hatları kullanarak, nude fare ksenogref modelleri oluşturup sonrasında bunları analiz ederek katkıda bulunmaktayız.

Yayınlar:

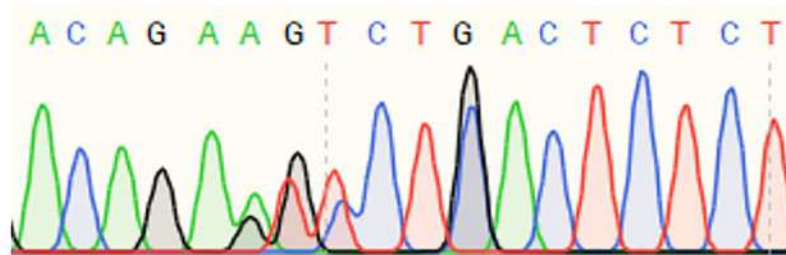
1. Erguven M, Diril MK. Genetic dissection of the Mastl-Arpp19/ENSA-PP2A-B55 δ pathway in mammalian cells. Turk J Biochem 2023 (In press)
2. Erguven M, Kilic S, Karaca E, Diril MK. Genetic complementation screening and molecular docking give new insight on

phosphorylation-dependent Mastl kinase activation. J Biomol Struct Dyn. 2022 Oct 21:1-13. doi: 10.1080/07391102.2022.2131627. Epub ahead of print. PMID: 36270968.

3. 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 Jan 4;6(2):1254-1265. doi: 10.1021/acsomega.0c04672. PMID: 33490784; PMCID: PMC7818309.

4. Szmyd R, Niska-Blakie J, Diril MK, Renck Nunes P, Tzelepis K, Lacroix A, van Hul N, Deng LW, Matos J, Dreesen O, Bisteau X, Kaldis P. Premature activation of Cdk1 leads to mitotic events in S phase and embryonic lethality. Oncogene. 2019 Feb;38(7):998-1018. doi: 10.1038/s41388-018-0464-0. Epub 2018 Sep 6. Erratum in: Oncogene. 2020 Feb;39(9):2030. PMID: 30190546; PMCID: PMC6756125.

ACAGGGCCTCACTCTCT WT
ACAGATTCTGACTCTCT Knockin



T E A S L S
T E F * L S

Kale

Hesaplamaalı Biyofizik

Laboratuvarı

Grup Lideri: Seyit Kale

Mitoz bölünmeyi düzenleyen epigenetik mekanizmalar (Yürütücü: Seyit Kale, Avrupa Moleküler Biyoloji Organizasyonu Başlangıç Hibesi, EMBO Ref: Installation Grant #5056, 2022-2026): Hücre bölünmesi sırasında kardeş kromatidler hücre içi mekanik aparatlar aracılığıyla hücrenin farklı kutuplarına çekilir. Bu aparatların kromatidlere bağlandıkları bölge epigenetik işaretlerle belirlenir ve kuşaktan kuşağa aktarılır. Bu epigenetik farklılık kromatinin yapı taşı oluşturur. Bu epigenetik farklılık kromatinin yapı taşı oluşturur. Bu epigenetik farklılık kromatinin yapı taşı oluşturur. Bu epigenetik farklılık kromatinin yapı taşı oluşturur.

protein türünün CENP-A adlı bir başka türle değişiminden kaynaklanır. Devam etmekte olan bu Avrupa Birliği projesinde uluslararası ortakların da desteğiyle, H3 veya CENP-A içeren nükleozomların dinamik özelliklerini yüksek hesaplamaalı araçlarla incelemiş ve farklılıkları karakterize edilmiştir. Benzer şekilde bağlayıcı histon H1 isoformu H1.0b'nin DNA sekansına bağlı olarak iki farklı bağlanma biçimi keşfedilmiştir. Bu sonuçlar Structure dergisinde yayınlanmıştır (Nucleosome dyad determines the H1 C-terminus collapse on distinct DNA arms,

Structure,2023).BubağlamdauluslararasıProtein Data Bank veritabanına bir yeni yapı (PDB ID: 8AAG, <https://www.rcsb.org/structure/8AAG>) ve uluslararası Electron Microscopy Data Bank veritabanına 12 yeni elektron yoğunluğu haritası katkılarında bulunulmuştur (EMD-15232, EMD-15143, EMD-15144, EMD-15146, EMD-15147, EMD-15156, EMD-15168, EMD-15169, EMD-15170, EMD-15171, EMD-15172, EMD-15173). CENP-A proteini hakkında elde edilen buluşlar iki ayrı makale olarak yazım aşamasındadır.

Hastalık Ve Normal Koşullar Altında Bağlayıcı Histon H1-Aracılıklı Kromatin Katlanma Mekanizması (Yürütücü: Dimitar Angelov, TÜBİTAK Ref #122Z215, 2022-2024):

Kromatinin yapı taşı nükleozom adı verilen disk şeklindeki küçük makaralardır. Ancak kromatinin üç boyutlu ve kapalı fiber yapısını oluşturabilmesi için bu makaraların birbirleriyle olan bağları yeterli değildir. Birçok canlıda bu süreç H1 adıyla anılan bağlayıcı histonlar aracılığıyla olmaktadır. Bağlayıcı histonların insanda görülen 11 isoformundan H1.4 adlı olan türünde yeni keşfedilen bir grup mutasyon yakın zamanda Rahman sendromu olarak adlandırılmıştır. Nadir hastalık tanımına giren Rahman sendromu hastalarında zeka ve gelişme gerilikleri ve birtakım fizyolojik anomaliler tespit edilmektedir. Kale Lab yüksek performanslı hesaplama araçları kullanarak genotipi bilinen edilmiş olan iki hastadaki bağlayıcı piston H1.4'un yapısal ve dinamik özelliklerini karakterize etmiştir. Elde edilen sonuçlar hastalığın DNA'nın katlanma problemi boyutunu ortaya koymuştur.

Epigenetik enzimlerin ilaç benzeri küçük organik moleküllerle deaktive edilmesi: İBG'den Pavlopoulou Lab'la ortak yürütülen bu

çalışmada kanser, DNA onarımı ve yaşlanma süreçlerinde kritik rol oynayan bir enzimin aktivitesinin organik bir molekül aracılığıyla düşürülebileceği ortaya konmuştur. Kale Lab allosterik bir mekanizma içeren bu süreci karakterize etmiştir. Bu bağlamda bir makale yazım aşamasındadır.

Öncü gen ifadesi faktörlerinin kromatinle etkileşimlerinin fiziksel boyutları: Hücrelerin yeniden programlanması öncü gen ifadesi faktörlerinin kromatinin bağlanmaya kapalı (uyuyan) bölgelerini aktive edip okunmaya açmasıyla başlar. Bu faktörlerden Sox ailesi proteinlerinin DNA'ya bağlanıp onu ciddi boyutlarda deforme edebildikleri bilinmektedir. Ancak bu bağlanma biçimi kromatinin yapıtaşı olan nükleozomun şekli ve stabilitesiyle örtüşmemektedir. Bu çalışmada, bu sürecin fiziksel boyutları klasik analitik modellerle ve hızlandırılmış moleküler simülasyonlarla araştırılmış ve karakterize edilmiştir. Bu bağlamda bir makale hakem sürecindedir.

Kanser Tedavisi İçin VEGF'e Bağlanan Yeni Nesil Rekombinant Antikor Parçacıklarının Geliştirilmesi (Yürütücü: Sibel Kalyoncu, TÜBİTAK Ref: #119Z161, sonuçlandı):

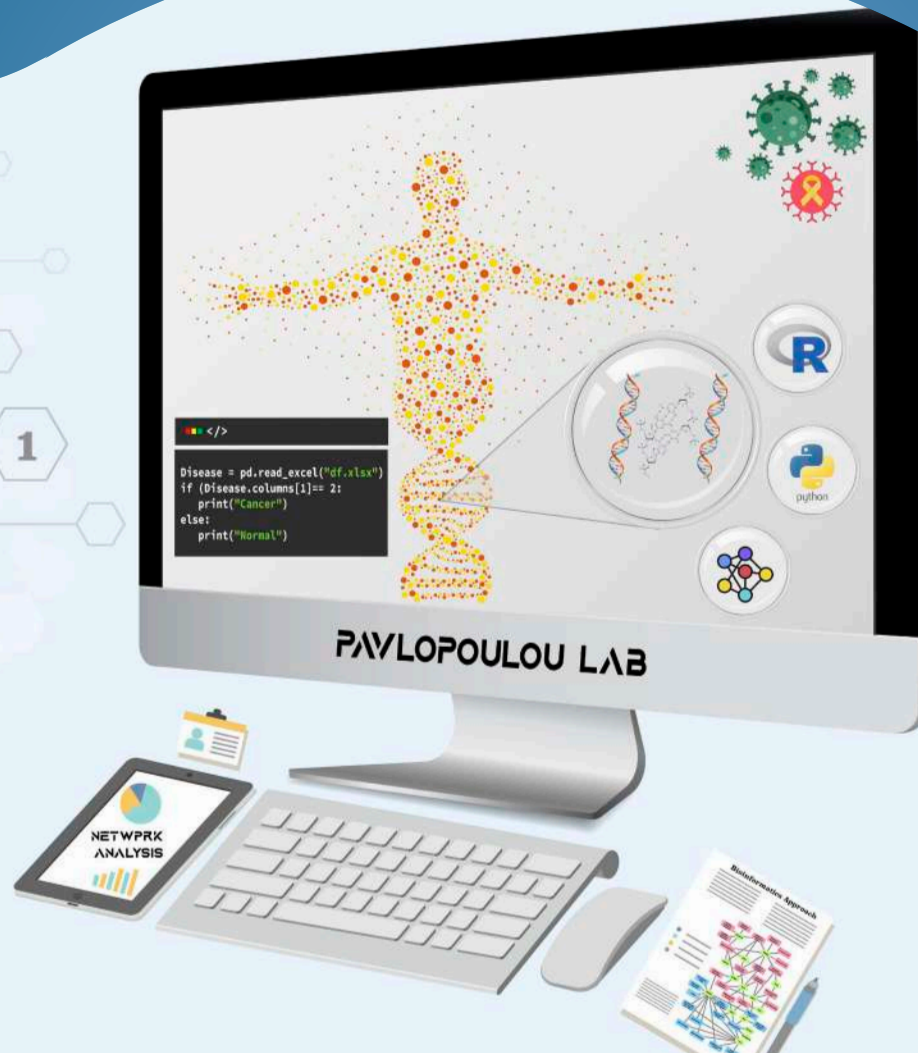
Antikor mühendisliğinin karşılaştığı en büyük güçlüklerden biri antikorum antijene bağlanma gücünü arttırırken stabilizesini koruyabilmektir. Bu amaçla yürütülen akademik ve özel çabalar büyük oranda antikorum çoklukla değişen bölgelerine yoğunlaşmaktadır. Oysa az değiştiği bilinen sayılı bazı amino asitlerin antikorum yapısı ve fonksiyonunda ciddi rolleri olduğuna dair deliller bulunmaktadır. Bu bağlamda bir makale hakem aşamasında, bir başka makale de yazım aşamasındadır.

Pavlopoulou

Hesaplama 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:

- Transkriptomik analizi ile COVID-19 hastalarında alternatif bir nötrofil aracılı model ortaya çıkarıldı: COVID-19 pandemisi neredeyse üç yıldır devam etmektedir. Bununla birlikte, SARS-CoV-2'nin dokular üzerindeki etkisini ve hastalık şiddetini birbirine bağlayan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Pandeminin başlangıcından bu yana, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna konak transkripsiyonel yanıtı ile ilgili çok sayıda yüksek verimli veri üretilmiştir. Bu bağlamda, Atina Biyomedikal Araştırma Vakfı Akademisi ve Teselya Üniversitesi'nden araştırmacılarla işbirliği içinde, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun dolaşımdaki ve organ dokularındaki bağışıklık tepkileri üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık. İlgili transkriptomik verilerde biyoinformatik, makine öğrenimi ve doğal dil işlemeyi içeren entegre bir hesaplama metodolojisi kullanarak, kan ve yumuşak dokulardaki kullanıma açık gen ekspresyonu verilerinden faydalanıldı. COVID-19 patofizyolojisi ve şiddeti temel olarak makrofaj kaynaklı tepkiler ve karakteristik bir "sitokin fırtınası" ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın çarpıcı alternatif bulguları, COVID-19 patogeneze nötrofil bolluğunun ve bağışıklık sisteminin şiddetlenen baskılanmasının da aracılık edebileceğini ve sonucunda kontrolsüz viral yayılmaya, organ hasarına ve konakçı sitotoksitesine yol açabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın bulguları, nötrofillerin yeni fizyolojik işlevlerinin yanı

sıra etnik köken ve lokalite veya evreleme ile ilişkili çalışmalarda keşfedilecek geçici yolları aydınlatmaktadır. Çalışmanın bu bulguları "Viruses" (DOI: 10.3390/v15010104) adlı SCI dergide yayınlanmıştır.

- COVID 19'da trombositopeni ve aşı kaynaklı trombotik trombositopeni: Atina Akademisi Biyomedikal Araştırma Vakfı ve Laiko Hastanesi, Atina Ulusal ve Kapodistrian Üniversitesi Tıp Fakültesi ile iş birliği içinde, COVID 19'da ve aşı kaynaklı trombotik trombositopenide (VITT) rol oynayan trombositopeni sinyal yollarının haritalanması amacıyla, anlamsal ilişkilerin tanımlanması için ağ tabanlı yaklaşımlar (interaktomlar) ve yapay zeka tekniklerini uygulayarak çalışma yürütülmüştür. Oluşturulan interaktomlar, insan vücudunun hipoksi kaynaklı tromboza yatkınlığını ortaya çıkararak akut COVID 19 fenotipine, 'uzun COVID sendromuna' ve/veya VITT'e yol açabileceği ortaya konulmuştur. Çalışmanın bu bulguları "International Journal of Molecular Medicine" (DOI: 10.3892/ijmm.2022.5090) adlı SCI dergide yayınlanmıştır.

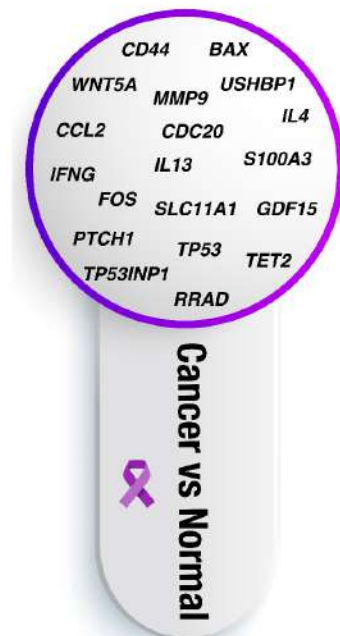
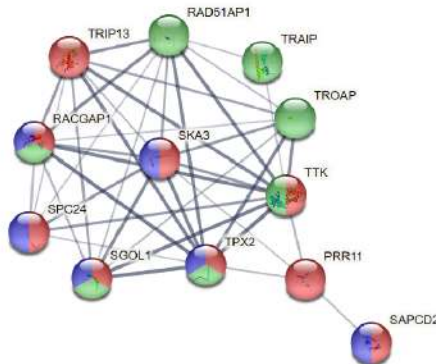
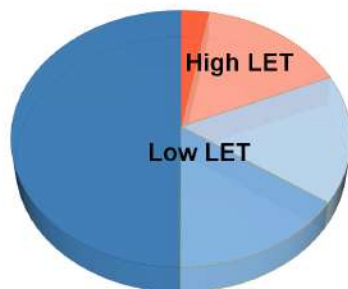
- RadBioBase: Sağlıklı ve hastalıklı memeli dokularda radyasyon türüne ve doza özgü transkripsiyonel yanıtları içeren yeni veri tabanı: İyonlaştırıcı radyasyon (IR) gerçek bir genotoksik ajandır ve kanser tedavisinde önemli bir yöntemdir. IR, DNA dizilerini bozar ve yalnızca kritik hücresel işlevleri değiştirmekle kalmayıp aynı zamanda ışınlanan bölgenin proksimal ve distalindeki dokuları da etkileyen mutajenik ve/veya sitotoksik özellikler gösterir. IR'nin hücresel ve organizma düzeylerindeki çeşitli etkilerini yöneten moleküler olayların ortaya çıkarılması hem radyoterapi hem de radyasyondan korunma açısından önemlidir. Atina Ulusal Teknik

Üniversitesi ile iş birliği içinde, in silico metodoloji kullanarak, çok çeşitli dokuların farklı biyofiziksel özelliklere sahip çeşitli radyasyon türlerine maruz kalmasının ardından indüklenen memeli genlerinin ekspresyonundaki değişiklikler ele alınmıştır. Sağlıklı ve hastalıklı dokularda farklı radyasyon türlerine (X-ışınları, γ -ışınları, protonlar, karbon iyonları ve α -parçacıkları) ve dozlarına maruz kaldıktan sonra farklı şekilde ifade edilen memeli genleri hakkında mevcut güncel verilerin bir koleksiyonunu içeren RadBioBase (<http://radbiodb.physics.ntua.gr/>) olarak adlandırılan halka açık, kullanımı kolay bir veri tabanı oluşturulmuştur. İlgili bilgiler, sıkı literatür madenciliği ve transkriptomik çalışmalara dayanan hibrit bir analizden elde edilmiştir. Belirli radyasyon türleriyle ilgili karakteristik biyolojik yolları ve bunların çeşitli hastalıklarla ilişkisini ortaya çıkarmak için fonksiyonel zenginleştirme analizi ve makine öğrenimi tekniklerini içeren bütünleştirici bir biyoinformatik metodolojisi kullanılmıştır. Yüksek doğrusal enerji transferli (LET) radyasyonun hücre transkriptomları üzerindeki etkilerinin düşük LET'nin neden olduğu etkilerden önemli ölçüde farklı olduğunu ve immünomodülasyon, inflamasyon, oksidatif stres yanıtları ve hücre ölümü ile tutarlı olduğu bulunmuştur. Transkriptom değişiklikleri aynı zamanda doza da bağlıdır, çünkü 0,5 Gy'ye kadar olan düşük dozlar sitokin kaskadları ile ilişkiliyken, daha yüksek dozlar ROS metabolizması ile ilişkilidir. Ayrıca farklı radyasyon türleri için farklı gen imzaları tespit edilmiştir. Genel olarak verilerimiz, farklı radyasyon türleri ve dozlarının, radyoterapi verimliliğini artırmaya ve sistemik radyotoksiteleri azaltmaya yönelik manipüle edilme vaadinde bulunan hücre içi ve hücre dışı yolların farklı yörüngelerini

tetikleyebileceğini göstermektedir. Çalışmanın bu bulguları "Antioxidants (Basel)" (DOI: 10.3390/antiox11112286) adlı SCI dergide yayınlanmıştır.

RadBioBase [Homepage](#) [Tutorial](#) [About](#)

GENES	GENE EXPRESSION STATUS	CELL TYPE	ORGANISM	TISSUE/CELL LINE	TYPE OF RADIATION	TIME AFTER IRRADIATION
TNF	up	Cancer	human	TNBC cell line	protons	48 h
TNF	up	Cancer	human	TNBC cell line	protons	72 h
CXCL8	up	Cancer	human	TNBC cell line	protons	48 h
CXCL8	up	Cancer	human	breast adenocarcinoma cells	protons	72 h
CXCL8	up	Cancer	human	TNBC cell line	protons	72 h
IL6	up	Cancer	human	breast adenocarcinoma cells	protons	72 h
IL6	up	Cancer	human	TNBC cell line	protons	48 h
IL6	up	Cancer	human	TNBC cell line	protons	72 h
IL6	up	Cancer	human	breast adenocarcinoma cells	protons	48 h
IL7	up	Cancer	human	TNBC cell line	protons	72 h
CCL2	up	Normal	human	breast epithelial cells	protons	72 h



Karaca

Hesaplamaalı Yapısal Biyoloji Laboratuvarı

Grup Lideri: Ezgi Karaca



Araştırma Takımı (2022): Doktora öğrencileri: Berçin Barlas, Burcu Özden, Büşra Savaş, Mehdi Koşaca; Yüksek Lisans Öğrencileri: Eda Şamiloğlu, İrem Yılmazbilek, Lisans öğrencileri: Beyza Kaynarca, Melis Oktayoğlu

Karaca Hesaplamalı Yapısal Biyoloji Laboratuvarı, temel olarak protein-protein ve protein-DNA etkileşimlerini açıklamaya odaklı araştırmalar sürdürmektedir. Bu kapsamda ilk hedefimiz, kompleks sistemlerin modellenmesine yönelik protokollerin tasarlanmasıdır. Grubun odaklandığı bir diğer araştırma konusu ise, proteinlerin spesifik bağlanma motiflerinin incelenerek dinamik etkileşimlerin nasıl değerlendirilmesi gerektiğinin araştırılmasıdır. Bunlara ek olarak, etkileşim arayüzünde oluşan çeşitliliğin hastalıklarla olan ilişkisinin aydınlatılması hedeflerimiz arasındadır. Bu kapsamda, 2022 yılında sürdürdüğümüz projelerimiz:

Identification of Pioneer Transcription Factor Binding Modes to Chromatin (Yürütücü: Ezgi Karaca, Araştırmacılar: Burcu Özden, Berçin Barlas, Büşra Savaş, Mehdi Koşaca, İrem Yılmazbilek, Proje Tipi: EMBO Installation Grant, Proje no: # 4421, 2020-2023):

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 istisnası, 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.

PROT-ON: PROTein kompleks arayüzünü yeniden tasarlayacak kritik mutasyonların yapıya dayalı tespiti (Yürütücü: Ezgi Karaca, Araştırmacılar: Mehdi Koşaca, Tuğçe Batur, Eda Şamiloğlu, İrem Yılmazbilek, 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 kurgulanmıştır. Projenin ikinci yılında, PROT-ON'un geliştirilmesi tamamlanmış olup, bir web sunucu üzerinden akademik kullanıma açılmıştır. Sunucuya <http://proton.tools.ibg.edu.tr:8001> linki aracılığıyla ulaşılabilir.

TROPIC: An integrative approach to define druggable human-parasite interactions (Yürütücü: Ezgi Karaca, Yesid Cuesta Astroz, Araştırmacılar: Burcu Özden, Beyza Kaynarca, 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. Patojen enfeksiyonları 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. Bu proje çerçevesinde protein-protein etkileşim haritalarının nasıl belirlenebileceği ve bu etkileşimlerin nasıl modellenilebileceği ile ilgili bir Kolombiya’da biri de Türkiye’de olmak üzere iki çalıştay düzenledik.

The Critical Assessment of protein Structure Prediction (CASP) (Yürütücü: Ezgi Karaca, Araştırmacılar: Burcu Özden, Andriy Kryshtafovych, Proje Tipi: CASP15, Proje No: Assembly Assessment, 2022-2023): 2020 yılında CASP14’te, AlphaFold yapısal biyoloji alanında gösterdiği devrim niteliğindeki gelişme ile proteinlerin üç boyutlu yapıları yapay zeka yaklaşımı ile büyük ölçüde çözdü. Bu önemli gelişmenin yaşandığı CASP14’te, Ezgi Karaca Türkiye’den seçilen ilk değerlendirme hakemi olmuştur ve takımı ile sunulan protein kompleksi tahminlerini analiz etmiştir. Gösterilen bu başarı ile CASP15’te de protein kompleksi kategorisinde hakem olmak üzere tekrar davet edilmiştir ve toplantının ilk defa Türkiye’de düzenlenmesi

teklif edilmiştir. Böylece, Aralık 2022’de, bütün dünyadan alanında uzman yaklaşık 150 araştırmacı ile CASP15 konferansı ilk defa Ezgi Karaca ve takımının yerel organizatörlüğünde Antalya’da gerçekleşmiştir. Protein kompleks tahmini alanında yaşanan çığır açıcı nitelikteki bu gelişmeler Ezgi Karaca’nın verdiği bir röportaj ile Nature dergisinde yayınlanmıştır.

Prediction of Protein Interaction Dynamics by Graph Neural Network: Protein Etkileşim Dinamiğinin Grafik Sinir Ağları ile Tahmini (Yürütücü: Ezgi Karaca, Araştırmacılar: Mehdi Koşaca, Melis Oktayoğlu, Burcu Özden):

Biyolojik mekanizmaların çoğu protein-protein etkileşimleri sayesinde mümkün olmaktadır ve bu sebeple bu etkileşimlerin doğasını anlamak biyolojik açıdan son derece kritiktir. Proteinlerin birbiriyle olan dinamik etkileşimlerini incelemek için sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri moleküler dinamik simülasyonlarıdır. Moleküler dinamik simülasyonları ile, proteinlerin atomları belirlenen zaman süresince temel fizik yasalarına göre istenen hücre ortamını taklit edilerek hareket ettirilir ve böylece fonksiyona ait bilgi elde edilir. Fakat bu işlem, büyük kompleks etkileşimler için yüksek hesaplamalı kaynak ve zaman gerektirmektedir. Yapay zeka yaklaşımlarının hesaplamalı yapısal biyoloji alanında gösterdiği gelişmeler ışığında biz de protein-protein etkileşim dinamiğini anlamada moleküler dinamik simülasyonları ile yapay zeka yaklaşımlarını birleştirerek protein dinamiğini hızlı ve verimli bir ortaya çıkaran bir yaklaşım oluşturmaya amaçlıyoruz.

Dissecting the dynamics of protein-protein interfaces (DynaBench) (Yürütücü: Ezgi Karaca, Sophie Sacquin-Mora, Chantal

Prevost, Araştırmacılar: Berçin Barlas, Proje Tipi: PRACE):

Hücreyel ortamdaki bir proteinin biyolojik aktivitesi, büyük ölçüde, diğer proteinler ve nükleik asitler gibi çeşitli makromoleküler partnerleri içeren karmaşık bir etkileşim ağına girme yeteneğine dayanır. Sonuç olarak bu etkileşim ağının çözülmesi, proteinin hücredeki işlevinin anlaşılması için çok önemlidir. Bu nedenle, protein komplekslerinin atomik düzeyde modellenmesi yapısal biyolojide kilit bir konu olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, protein komplekslerinin statik modelleri, protein arayüzünün dinamik davranışını ve zamana bağlı değişimini gözlemlemek için yeterli değildir. Bu proje çerçevesinde, çeşitli fonksiyonel gruplara sahip yaklaşık 250 protein kompleksi içeren Docking Benchmarking 5.5 veri tabanındaki komplekslerin moleküler dinamik simülasyonları gerçekleştirilecek ve protein-protein arayüzünün fizikokimyasal özelliklerinin ve etkileşimlerinin zamana bağlı analizi yapılacaktır. Proje çıktısı olarak tüm analiz ve simülasyon dosyaları araştırmacılarla paylaşılacak ve başta ilaç araştırmaları olmak üzere birçok çalışma için eşsiz bir kaynak olacaktır. Ayrıca bu projeden yola çıkarak TÜBİTAK-Fransa Dışişleri Bakanlığı Bosphorus Programı Ortak Proje Çağrısı'na sunulan proje önerisi 2023 yılı başında desteklenmeye hak kazanmıştır.

2022'de öne çıkan çalışmalarımız: Hesaplamalı Yapısal Biyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleşen araştırmalar 2022 yılında SCI/SCIE indeksli dergilerdeki 6 makaleye, 2 poster ve 6 sözlü bildiriye konu olmuştur.

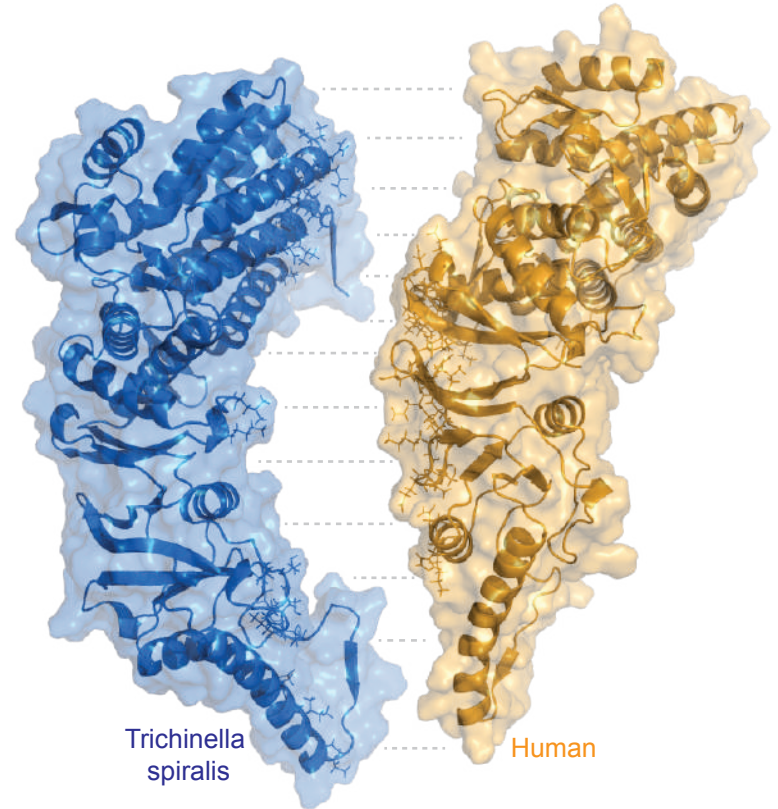
Öne çıkan üç makalemiz:

Ozden B, Kryshatfovych A, Karaca E, Assessment

of the CASP14 assembly predictions, *Proteins*. (2021) 89(12):1787-1799. doi:10.1002/prot.26199

Karaca E, Rodrigues JPGLM, Graziadei A, Bonvin AMJJ, Carlomagno T. M3: an integrative framework for structure determination of molecular machines. *Nature Methods*. (2017) 14(9): 897-902.

Karaca E*, Melquiond ASJ*, de Vries SJ*, Kastitis PL, Bonvin AMJJ. Building Macromolecular Assemblies by Information-driven Docking. *Mol. Cell. Prot.* (2010) 9-8, 1784-1794.



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 imkân 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 kullanılmıştır. Söz konusu tarama deneyleri doz artışı rejimi uygulayarak geliştirdiğimiz Osimertinib dirençli HCC827 hücre hattı (HCC827-OsiR) modellerinde gerçekleştirilmiştir. Osimertinib sonrası EGFR bağımlılığının kaybolduğu MTT canlılık ve koloni formasyon yöntemleri ile doğrulanmıştır. EGFR yolağının durumu, alt akış sinyallerinde ve alternatif sinyal yolaklarında

gerçekleşen değişimler ise western blotlama ve Proteome Profiler analizi aracılığıyla desteklenmiştir. Ayrıca parental ve Osimertinib dirençli hücrelerin RNA dizileme sonrası tüm genom transkriptom analizi gerçekleştirilmiştir. Örnekler arasında genel benzerlik PCA analizi ile gösterildikten sonra, Volcano plot ve diğer biyoinformatik çözümlerler kullanılarak dirençli ve parental hücreler arasında anlamlı olarak artan/azalan genler tanımlanmış ve belli genlerin qRT-PCR aracılı validasyonu gerçekleştirilmiştir. CRISPR tarama çalışmaları özelinde ise, Sabatini Lab Nükleer kütüphanesi referans alınıp, genişletilmiş bir gRNA listesi (yaklaşık 41.000 gRNA) hazırlanmıştır. Custom Array firması tarafından sentezlenen özgün gRNA havuzu pLenti-Guide puro omurgasına klonlanmıştır. gRNA reprezentasyon tayini ve doğrulanması için NGS sonrası biyoinformatik analizlerden faydalanılmıştır. CRISPR tarama deneyleri parental ve dirençli hücre grubunda (Osimertinib yokluğunda ve varlığında) yaklaşık bir ay süre ile gerçekleştirilmiştir. Biyoinformatik çözümlerler kullanılarak elde edilen CRISPR tarama verileri değerlendirildiğinde, EGFR yolağı ile sentetik letal etkileşime sahip olan genlerin bir listesi oluşturulmuştur. Bu noktada, Osimertinib varlığında-yokluğuna göre-anlamlı olarak daha düşük CRISPR skoru üreten genlerin önceliklendirilmesine önem gösterilmiştir. Yapılan validasyon çalışmalarına göre, FOSL1 ve JUN transkripsiyon faktörlerinin EGFR yolağı ile sentetik letal etkileşimi olabileceği bulgulanmıştır. Devam eden çalışmalarda, hücre döngüsü, apoptoz ve senesans gibi hücresel mekanizmaların ilgili fenotiplere etkisi de araştırılmaktadır. Ayrıca söz konusu letal etkileşimin moleküler mekanizmaları EGFR

yolağındaki ve diğer transkriptomik değişimler yönünden incelenmektedir. Bu noktada özellikle, dirençli ve parental hücrelerimizde FOSL1 ve JUN transkripsiyon faktörlerinin genom üzerinde bağlandıkları bölgeleri ve dirençle olan ilişkisini aydınlatabilmek için ChIP-dizileme deneylerine odaklanılmaktadır. Anlamli erişilebilirlik gösteren bölgeler belirlendikten sonra, transkriptom analizi aracılı direnç mekanizmasında rol oynayan mekanizmaların aydınlatılmasını umuyoruz. Söz konusu çalışmalar ile elde edilen veriler EGFR yolağıının işlevsel olarak etkileşim halinde olduğu ve Osimertinib direncinde etkili olabilecek epigenetik ve transkripsiyonel faktörlerin rolünü ortaya koyacaktır. Dahası, sonuçlarımızın bir tarafta ilaçla hedeflenebilen epigenetik faktörlerin kombinasyon tedavisi yaklaşımlarını destekleyebileceği diğer tarafta ise birinci basamak Osimertinib direnç farmakolojisinde önemli bir temel oluşturacağı öngörülmektedir. Bu veriler ile hazırlanan devam projesi TÜBİTAK 1001 desteği almaya hak kazanmıştır. Ayrıca bu çalışmalar kapsamında söz konusu faaliyet yılında "IASLC 2022 World Conference on Lung Cancer" kongresinde "Investigating Partners in Crime: Osimertinib Resistance Mechanisms in Non-small Cell Lung Cancer Using Focused CRISPR Screen" başlıklı bir sunumu yapılmıştır. Aynı kapsamda, "Challenges in First-Line Osimertinib Therapy in EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer: Acquired Resistance Is the Issue" başlıklı bir de kitap bölümü yayımlanmıştır. Bu çalışmalar bir doktora tezi kapsamında gerçekleştirilmektedir.

Osimertinib'e karşı direnç mekanizmaları, EGFR mutasyonlarını ve alternatif sinyal yollarının anormal aktivasyonunu içerir ve dirençli

hücrelerin yüksek heterojenitesi sebebiyle direnç mekanizmaları oldukça çeşitlidir. Bu bağlamda Osimertinib direnci farklı hücre hatları arasında da çeşitlilik gösterir ve genelleştirilmesi zordur. Bu yüzden tek dirençli hücre modeli direnç mekanizmalarının genelleştirilmesi için yeterli değildir. Bu itibarla, hem moleküler hem de transkriptomik karakterizasyonları sonucunda Osimertinib direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlaması amacıyla aynı rejimle farklı Osimertinib dirençli hücre modelleri geliştirmeyi hedefledik. Söz konusu direnç geliştirme çalışmaları iki farklı KHDAK hücre hattında (PC9 ve H1975) başlanmıştır. Bu projenin bütçe ihtiyacının karşılanması için TÜSEB Acil Ar-Ge Proje Çağrısı programına başvuru yapılmış olup şu an değerlendirme aşamasındadır. Bu proje aynı zamanda bir yüksek lisans tezini desteklemektedir.

Malign Plevral Mezotelyoma Gelişiminde Rol Oynayan Esansiyel Genlerin ve Hücreyel Yolakların CRISPR/Cas9 GÜDÜMLÜ TÜM GENOM Negatif Seçilim Tarama Yöntemiyle Sistemik Olarak Sorgulanması, Aydınlatılması ve Moleküler Karakterizasyonu: Bu proje TÜBİTAK 3501 desteği ile finanse edilmiştir. 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 amaçlanmıştır. 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 kullanılmıştır. 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. Son olarak, bir mitotik kontrol noktası serin/treonin kinazı olan BUB1 geni MPM hücre sağkalımı için esansiyel olarak tanımlanmış ve fenotipik değişiklikler (hücre ölümü, hücre döngüsü, vb.) üzerine etkisi hücre çoğalması, apoptoz, senesens, migrasyon ve invazyon yönünden araştırılmıştır. Ayrıca, BUB1 geninin susturulmasının in vivo tümör gelişimi üzerine etkisi de öncül olarak gösterilmiştir. Söz konusu faaliyet yılında BUB1'in MPM'deki moleküler rolünün monoklonal hücreler kullanılarak in vitro ve in vivo araştırılması için bir devam projesi hazırlanmıştır. TÜSEB B Grubu Ar-Ge Proje Destek Programı Kapsamında desteklenen proje için gerekli çalışmalar sürdürülmektedir. BUB1 üzerine yapılan in vitro çalışmalar 46. FEBS Kongresinde "Genome-wide CRISPR screen identifies BUB1 as a cancer-dependency gene in malignant pleural

mesothelioma" başlıklı sunum ile sözlü olarak ilgili paydaşlara sunulmuştur. Bu proje aynı zamanda yeni tamamlanan bir doktora tezini desteklemiştir.

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

Bu projenin finansmanı, 2017 sonunda Dr. Şentürk'e verilen TÜBA-GEBİP 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 kütüphanesinedayanan 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. Bu itibarla biyoinformatik çözümlemelerin devamında validasyon çalışmaları yapılmak üzere, iki farklı mesane kanser hücre hattında (RT-4 ve J82), tüm

genom CRISPR/Cas9 taraması kütüphanesinden hayati önem taşıma potansiyeli bulunan ARMC7, MARS2, SCD, EARS2, GFM1, PTPMT1 genleri ileri çalışmalar için seçilmiştir. Bu validasyon çalışmasından elde edilecek sonuçlar dahilinde, TÜBİTAK 1001 Programına başvurulmak üzere proje hazırlanmaktadır. Söz konusu çalışmalar bir yüksek lisans tezi kapsamında gerçekleştirilmektedir.

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 ifadenmesi 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'in susturulduğu klonlarda kontrole kıyasla çekirdeğe taşınmadığını gösteren immunofloresan deneyi yapılmıştır. Ayrıca, BCL10'un, potansiyel olarak TGF- β -MALT1-NF-kB sinyal eksenini CARMA-BCL10-MALT1 (CBM) sinyalozomuna bağlayan, NF-kB hedef genlerinin TGF- β aktivasyonunda da rol oynadığı gösterilmiştir. Bu proje bir yüksek lisans tezine dönüşmüş ve öğrenci mezun olmuştur. Söz konusu faaliyet yılında projede elde edilen veriler "The paracaspase MALT1 is a downstream target of Smad3 and potentiates the crosstalk between TGF- β and NF-kB signaling pathways in cancer cells" başlıklı araştırma makalesi olarak Cellular Signalling dergisinde yayınlanmıştır.

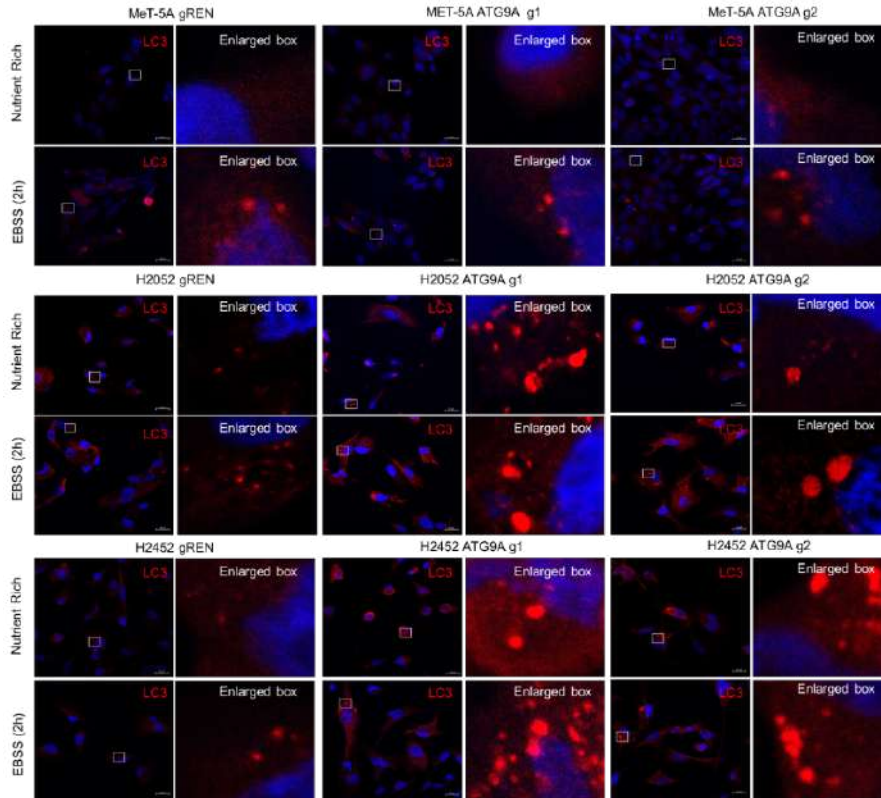
Hepatoselüler Kanserde Tgf- β Tarafından İndüklenen Senesens Karşıtı Direnç Mekanizmalarının Tüm Genom Transkriptom Analizi ile Araştırılması: TÜBİTAK 3001 projesi ile desteklenen bu proje kapsamında, iyi diferansiye hepatoselüler kanser hücresi olan ve TGF- β muamelesine güçlü bir senesens yanıtı olan Huh7 hücre hattından uzun süreli TGF- β muamelesi ile elde edilen dirençli klonlardaki (Huh7-TR) senesens yanıtısızlığının moleküler mekanizmaları araştırılmaktadır. 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 bakımdan, 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 geçişiyönlendirdiği tanımlanmış bağlanma bölgesindeki aminoasitlerin fosforlandığı bir mutant form olan Smad3-EPSPM'nin yüksek ekspresyonunun sağlanması ve senesens yanıtının incelenmesi planlanmaktadır. Bu bakımdan Smad3 nakavt klonlar elde edilmiş ve doğrulanmıştır. Projedeki çalışmalar devam etmektedir. Söz konusu faaliyet yılında proje konusuyla ilgili olarak "The Bright and the Dark Side of TGF- β Signaling in Hepatocellular Carcinoma: Mechanisms, Dysregulation, and Therapeutic Implications" başlıklı bir derleme makale Cancers dergisinde yayımlanmıştır. Bir araştırma makalesi de halen hazırlık aşamasındadır.

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. Bu projede, H2052 ve H2452 kanser hücre hatları ve bir adet normal MeT-5A hücre hattı kullanılmıştır. ATG9A geninin susturulduğu kanser hücrelerinin çoğalma kapasitesinin, kontrol geni Renilla ile karşılaştırıldığında, Competition testi, MTT testi, BrdU etiketleme, koloni oluşumu ve soft agar deneylerinde azaldığı gözlemlenmiştir. ATG9A geninin bozulduğu kanser hücrelerinin invazyon ve migrasyon kapasitesinin önemli ölçüde azaldığı, transwell invazyon/migrasyon ve yara iyileştirme deneyleri ile gösterilmiştir. ATG9A geninin susturulduğu kanser hücrelerinde, hücrelerin apoptoz ve yaşlanma belirtisi gösterdiği gözlemlenmiştir. Bunun sonucunda, bu hücrelerle annexin V ve Senesans-ilişkili-beta-galaktozidaz (SABG) boyaması yapılmıştır.

Bu fenotip ile ilişkili olan reaktif oksijen türleri artışına bakmak için, DCFDA boyaması ve aynı zamanda birkaç gende qPCR deneyleri yapılmıştır. Buna ilaveten, DNA hasarı bakmak için Comet deneyi ve gamaH2AX boyaması yapılmıştır. Ayrıca, sağkalım yanıtı da otofaji yolları yönünden araştırılmıştır. Bu doğrultuda, otofaji yönünden LC3B hücre için lokalizasyonu için immüno Floresan boyama ve lipidasyonu için western blot deneyleri yapılmıştır. Söz konusu faaliyet yılında ilgili çalışmalar 33. Uluslararası Biyokimya kongresinde "ATG9A gene is required for the survival of Malignant Pleural Mesothelioma Cells" başlıklı poster ile sunulmuştur. İlgili çalışmalar bir yüksek lisans tezi kapsamında gerçekleştirilmektedir.

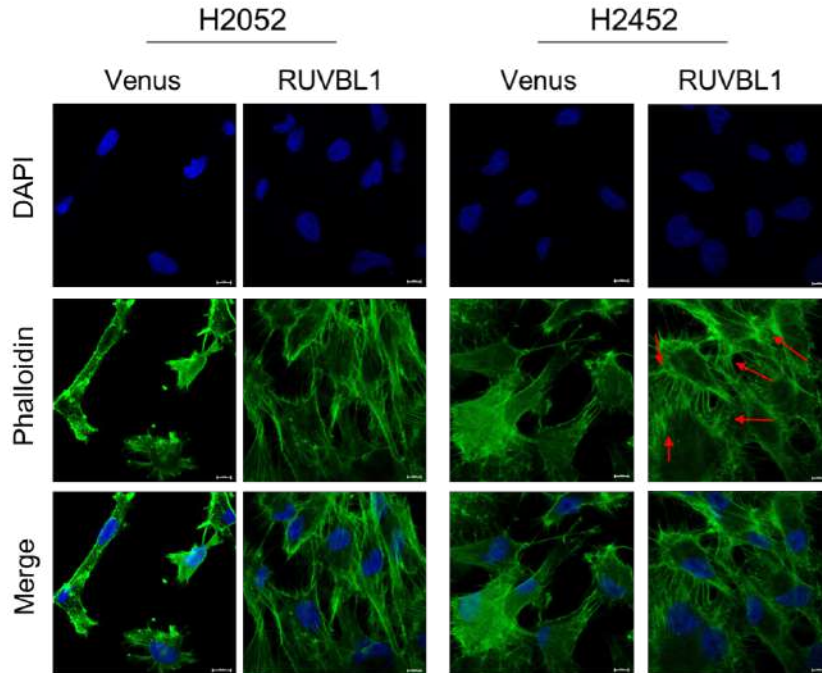


Şekil 1: ATG9A susturulmasıyla normal ve açlık koşullarında LC3, Beclin 1 ve p62 proteinlerinin ekspresyon seviyeleri. β -aktin dahili kontrol olarak kullanılmıştır.

RUVBL -1 Geninin Malign Plevral Mezotelyomadaki Moleküler Rolünün Araştırılması:

CRISPR/Cas9 tüm genom negatif-seçilim tarama yöntemiyle ilk kez İşlevsel Kanser Genomiği Laboratuvarı tarafından tanımlanan ve MPM karsinogenez sürecinde sağkalımla ilişkili olabileceği öngörülen RUVBL1'in MPM'deki moleküler rolü üzerine in vitro araştırmalar gerçekleştirilmiştir. CRISPR/Cas9 taraması sonucunda RUVBL1 gRNA'larının en yüksek skor verdiği 2 hücre hattı -H2052 ve H2452- seçilmiştir. RUVBL1 geninin CRISPR/Cas9 aracılı susturulmasıyla ve ekspresyon seviyesi artırılarak, seçilen hücre hatlarındaki moleküler fonksiyonları araştırılmıştır. Son olarak farmakolojik inhibisyonunun hücre sağ kalımı ve agresif fenotipleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmalarımız sonucunda, değiştirilmiş RUVBL1 ekspresyon seviyesinin, MPM hücre proliferasyonu ve kanser agresif

fenotipleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında, aşırı ekspresyon deneylerimizle, RUVBL1'in artan ekspresyon seviyesinin EMT ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ek olarak, RUVBL1 ekspresyonu susturulan hücrelerde, hücre döngüsü profillerinin değiştiği ve hücrelerin apoptotik karakter gösterdiği belirlenmiştir. RUVBL1'in farmakolojik inhibisyonu olan CB6644 ile yaptığımız deneyler, RUVBL1'in CRISPR/Cas9 aracılı susturulduğu hücrelerle yapılan deneylerle paralellik göstermiştir. Bu da RUVBL1'in MPM'e yönelik tedavi geliştirilmesinde hedeflenebileceğini göstermiştir. Söz konusu faaliyet yılında ilgili bulgular 33. Uluslararası Biyokimya kongresinde "The Molecular role of RUVBL1 gene on cancer cell phenotypes in Malignant Pleural Mesothelioma" başlıklı poster ile sunulmuştur. Bu çalışmalar ayrıca bir yüksek lisans tezine konu olmuştur.



Şekil 2: RUVBL1 upregüle veya kontrol MPM hücrelerinin Phalloidin ile IF boyaması. Phalloidin ve DAPI, konfokal mikroskop altında gözlemlendi (63x büyütme). Kırmızı oklar, hücre çıkıntılarında lokalize olan Phalloidin'i göstermektedir.

Atabey

Kanser Biyolojisi ve Sinyal İletimi

Laboratuvarı

Grup Lideri: Neşe Atabey



Karaciğer metastazı gelişiminde HGF/c-Met yolağının rolünün tümör mikroçevresini içeren koşullarda incelenmesi (Yürütücü: Neşe Atabey, Araştırmacılar: Deniz Nart, Funda Yılmaz Barbet, Alper Uğuz, Murat Sezak, Gülçin Çakan Akdoğan, Peyda Korhan, Gülhas Solmaz, Danışmanlar: Tayfun Yoldaş, TÜBİTAK 1001, 119S698, 2020-2023): Bu çalışma kapsamında hepatoselüler karsinomada (HCC) vasküler invazyon ve kolorektal kanserinde (CRC) karaciğer metastazı gelişimi süreçlerinde karaciğer mikroçevresinin c-Met aktivasyonundaki rolü ve karaciğerdeki mikroçevre değişikliklerinin c-Met aktivasyonuna etkisi 3D-kokültür sistemleri, zebrabalığı modeli kullanılarak ve hasta dokularında yüksek çıktılı protein analizleri (RPPA) ile incelenmektedir. 2022 yılında proje kapsamında yüksek çıktılı protein analizleri için protein eldesi tamamlanmıştır. Ege Üniversitesi Patoloji ve Genel Cerrahi Anabilim Dalları ile gerçekleştirilen karaciğer ve kolon kanseri hasta örneklerinde hedef moleküllerin IHC boyamaları ve analizleri gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda Dr. Gülçin Çakan Akdoğan ve ekibiyle birlikte oluşturulan zebrabalığı modelinde yapılan çalışmalara devam edilmiştir. Bu proje kapsamında bir Tıp Fakültesi uzmanlık öğrencisi, bir Tıp Fakültesi lisans öğrencisi ve bir DEÜ,İBG-enstitü doktora öğrencisi bursiyer olarak eğitim almaktadır. Ayrıca 2022 yılında 2 STAR bursiyeri tıp fakültesi lisans öğrencisi proje kapsamında eğitim almıştır. Proje ön verilerinden köken alan bir makalenin yazım çalışmaları devam etmektedir. Bu proje kapsamında EACR 2022 (European Association for Cancer Research 2022) kongresinde 2 adet bildiri sunulmuştur.

Spesifik İnsülin Reseptörü İzofromlarının

c-Met ile Etkileşimi: Mekanizmaları ve Hepatoselüler Karsinoma Progresyonundaki Roller (Proje Yürütücüsü: Neşe Atabey, Fransa Yürütücüsü: Christele Desbois-Mouthon, Araştırmacılar: Ezgi Karaca, Yeliz Yılmaz, TÜBİTAK Uluslararası-Bilateral Cooperation Programs Project, 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. Proje kapsamında 2022 yılında öncelikle IR izoformlarının c-Met ile etkileşimi mekanistik bir yaklaşımla ele alınmıştır. Bu amaçla heterodimerizasyonu incelemek amacıyla farklı koşullarda birlikte immünçöktürme ve western blot, immünfloresan görüntüleme, proximity ligation assay, in vitro kinaz assay, sitoplazmik ve nükleer fraksiyonların ayrılınması ve western blot ile incelenmesi çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Ayrıca caveolin-c-Met ve IR izoformları arasındaki ilişki RT-qPCR, western blot, birlikte immünçöktürme ve floresan mikroskopisi çalışmaları ile araştırılmıştır. IR izoformlarının c-Met ile etkileşiminin HCC hücrelerinin biyolojik yanıtlarına etkisi de incelenmiştir. Bu amaçla IR ve c-Met spesifik inhibitörler kullanılarak IR izoformlarının spesifik olarak eksprese olduğu HCC hücre klonlarında hücrelerin proliferasyon, motilite ve invazyon

yetenekleri test edilmiştir. Bu hücrelerden elde edilen RNA örneklerinden çeşitli EMT belirteçlerinin analizleri gerçekleştirilmiştir. c-Met inhibisyonunun IR izoform spesifik etkilerini gen ekspresyonu düzeyinde belirlemek amacıyla RNASeq çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen verilerin biyoinformatik analizi Karakulah Lab ortaklığı ile sürmüştür. Ayrıca IR izoform spesifik c-Met etkileşiminin in siliko modelleme çalışmaları Karaca Lab tarafından yapılmıştır. Tamamladığımız bu projeden elde edilen veriler ile makale yazım çalışmaları proje ortağımız Dr. Desbois-Mouthon ile birlikte yürütülmektedir.

Karaciğer Kanserinin Tedavisinde Yeni Bir Strateji: c-Met Reseptör Tirozin Kinaz Proteinindeki Nedilasyon Bozukluklarının Küçük Moleküller İle İnhibisyonu (Proje Yürütücüsü: Neşe Atabey, ABD Ekibi Yürütücüsü: Aykut Üren, Araştırmacılar: Ezgi Karaca, Burcu Kaplan Türköz, Gülçin Çakan Akdoğan, Doktora Sonrası Araştırmacı Yeliz Yılmaz, TÜSEB Yenilikçi İlaç Geliştirme Stratejik ARGE çağrısı, 6860, 2021-2023):

Bir post-translasyonel modifikasyon olan nedilasyon, NEDD8 proteininin hedef proteinlerdeki lizin amino asitlerine kovalent bağ ile eklenmesi sonucu gerçekleşir ve HCC’de genel nedilasyon mekanizmasının önemli bir rol oynadığı daha önce belirlenmiştir. Atabey Kanseri Biyolojisi ve Sinyal İletimi Laboratuvarı’nda gerçekleştirilen ve henüz yayınlanmamış çalışmalarda ise c-Met’in nedilasyon hedeflerinden birisi olduğu ilk kez gösterilmiştir. Spesifik c-Met inhibitörü ve nedilasyon inhibitörünün birlikte kullanımının c-Met aktivasyonunu, HCC hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu önemli

ölçüde baskıladığı belirlenmiştir. Bu projede ise öncelikle HCC’de c-Met’in nedilasyon mekanizması aydınlatılması, daha sonra yapılacak küçük molekül kütüphanesi taramaları ile HCC hücrelerinde nedile olan c-Met’i hedef alan bir inhibitörün belirlenmesi hedeflenmiştir. Buyla öncelikli olarak tümör hücrelerinde artan nedile c-Met’i hedefleyen daha etkin, yan etkileri daha düşük hedeflenmiş bir tedavi stratejisinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Proje kapsamında nedile c-Met’in üç boyutlu yapısının SAXS ölçümleri ile belirlenmesine yönelik çalışmalar için EMBL-Hamburg’da yer alan Petra III BIO-SAXS sistemi kullanılmıştır. Ege Üniversitesi’nden Kaplan-Türköz Lab. ortaklığı ile c-Met kinaz domainini içeren His-c-Met ve His-NEDD8 proteinleri IPTG indüksiyonu sonrası yüksek miktarlarda üretilmiş ve izole edilmiştir. Daha sonra ultrafiltrasyon ile konsantre edilen örneklerin ileri düzeyde saflaştırılması SEC kromatografisi ile gerçekleştirilmiştir. Petra III ışık demetinde ayrı ayrı ve birlikte batch ve SEC-SAXS ölçümleri yapılan His-NEDD8 ve His-c-Met kinaz domain proteinlerinin zarf yapısı moleküler modelleme analizleri yapılmıştır ve iki proteinin birlikteliği değerlendirilmiştir. Gerçekleştirilen in siliko analizler sonucu c-Met’in potansiyel nedile olan lizinleri belirlenmiş, bu lizinlerin mutant formlarını kodlayan c-Met plazmidleri hazırlanmıştır. WT ve nedilasyon bölgesi mutantlarının HEK293 ve HCC hücrelerine aktarılması sonrasında mekanistik ve biyolojik analizler yapılmış, WB yöntemiyle alt yolak elemanlarının aktivasyonu değerlendirilmiş, NEDD8 ve c-Met proteinlerinin birlikte immünöktürülmesiyle c-Met mutantlarının nedilasyonu incelenmiştir. Ayrıca WT ve nedilasyon mutanti c-Met eksprese eden veya

hücrelerin motilite ve proliferasyon özellikleri değerlendirilmiştir. WT ya da nedilasyon mutanti eksprese eden hücrelerde, nedilasyon inhibitörü MLN4924 uygulamasının hücre döngüsüne etkisi akış sitometrisi yöntemi ile Dr. Gülhas Solmaz ile birlikte gerçekleştirilmiştir. Ayrıca Dr. Yasemin Öztemur Islakoğlu ve yüksek lisans öğrencisi Işıl Kılıçgün tarafından HCC hasta verilerinin biyoinformatik analizleri gerçekleştirilmiştir. HCC hasta örneklerinde hem transkriptom düzeyinde RNASeq veri analizi, hem de protein düzeyinde RPPA veri analizi çalışmaları tamamlanmıştır.

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

metastazının çok yüksek olduğu pankreas, akciğer ve meme kanseri gibi birçok kanserde metastazın erken tanısında/ engellenmesinde/ tedavisinde OR'lerin incelenmesi veya hedeflenmesi temelli güncel yaklaşımlar geliştirme potansiyelindedir. 2022 yılının sonunda başlayan proje kapsamında ön biyoinformatik analizler tamamlanmış ve aday OR'lerin seçilmesine yönelik ön çalışmalar tamamlanmıştır. Bu proje kapsamında İBG izmir enstitüde eğitim alan iki yüksek lisans öğrencisi bursiyer olarak görev yapmaktadır.

Translational control in Cancer European Network (TRANSLACORE) Cost Projesi; CA21154 Yürütücü: Jean-Jacques Diaz (FR), Eş Yürütücü: Fátima Gebauer (ES), MC Üyesi ve WG2 lideri: Neşe Atabey (TR) 2022-2026:

Translasyonel kontrolü ve bunun karsinogenez sürecindeki rolünü inceleyen araştırmacıları bir araya getiren bu COST projesi kapsamında, üniversiteler, uluslararası araştırma enstitüleri, temel bilimciler, klinisyenler, biyoteknoloji ve ilaç şirketleri, ileri teknoloji sağlayan hasta dernekleri gibi multidisipliner gruplar arasında bir köprü görevi görerek bir kanserde translasyonel kontrol çalışan araştırmacılar arasında bir işbirliği ağı oluşturulması hedeflenmiştir. Beş iş paketi bulunan bu projede 30 farklı ülkeden 125 araştırmacı görev almaktadır.

Hepatoselüler Karsinoma ile İlişkili Yeni Füzyon Transkriptlerinin Sistem Biyolojisi Yaklaşımı ile Keşfi ve Hepatokarsinogenez Sürecindeki Rollerinin İncelenmesi (Araştırmacılar: Yasemin Öztemur Islakoğlu, Peyda Korhan, Danışmanlar: Neşe Atabey, Gökhan Karakulah, 2218-Yurt İçi Doktora Sonrası Araştırma Burs ve Proje Desteği, 120C216, 2021-2023): Füzyon transkriptlerin

özellikle hematolojik kanserlerin tanısında, tedavi sürecinin değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak ve tümör oluşma mekanizmasından bağımsız tedavi hedefleri olarak kullanılmaktadır, ancak HCC’de aktif biyobelirteç olarak kullanılan bir füzyon henüz bulunmamaktadır. 2022 yılında proje kapsamında klinik özelliklerine erişilebilen RNA-Seq HCC veri setlerinden bir meta-kohort oluşturulmuş ve bu kohortta öne çıkan örnek füzyonlar değerlendirilmiştir. Aynı örnekler için transkriptom analizlerine devam edilmiş ve TCGA analizleri yapılmıştır. Füzyonları oluşturan 3’ ve 5’ partner genlerin ifadesi incelenmiş ve tüm gen listelerinin yolak, biyolojik/moleküler fonksiyon vb. ileri analizlerine başlanmıştır. Projenin in silico kısmını kapsayan bir makalenin yazım sürecine devam edilmektedir.

c-Met Aracılı Hibrid EMT Fenotipinin Oluşmasında Stellat Hücreleri Tarafından Salgılanan Faktörlerinin Rolü (Araştırmacılar: Gizem Batı Ayaz, Danışman: Neşe Atabey, 2218-Yurt İçi Doktora Sonrası Araştırma Burs):

Son yıllarda yapılan çalışmalarla HCC hepatik stellat hücrelerin (HSC) senesense girmesi ile ilişkili SASP faktörlerinin HCC progresyonunda belirleyici olduğunu desteklemektedir. Atabey KanserBiyolojisi 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. 2022 yılında proje kapsamında senesens ilişkili faktörlerin değişiminin tespit edilmesi için ilgili genlerin mRNA ve protein düzeyindeki değişimleri incelenmiştir. Senesense sebep olan koşullar zaman ve konsantrasyon deneyleri ile tespit edilmiştir. Bu koşullarda hibrid EMT analizlerine devam edilmektedir.

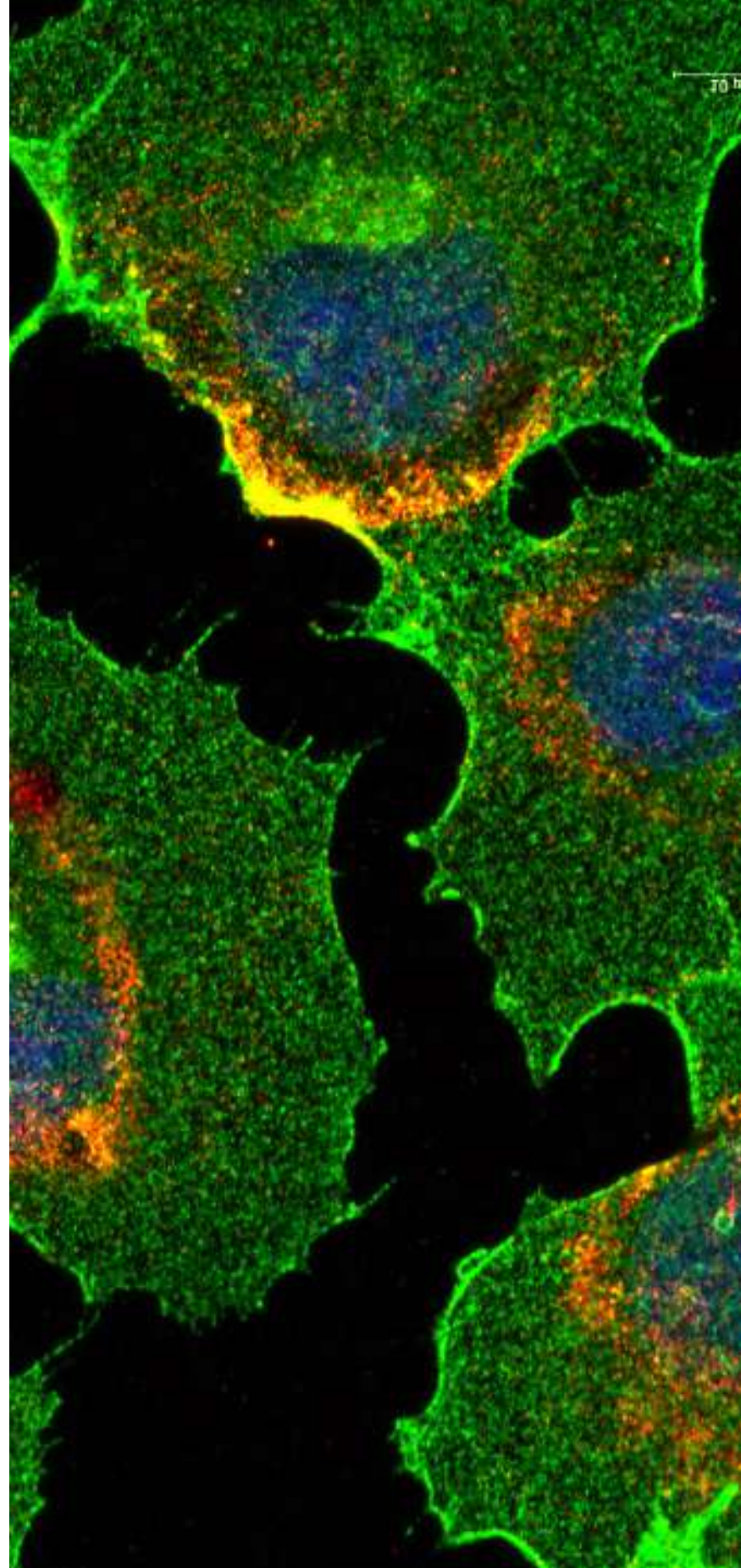
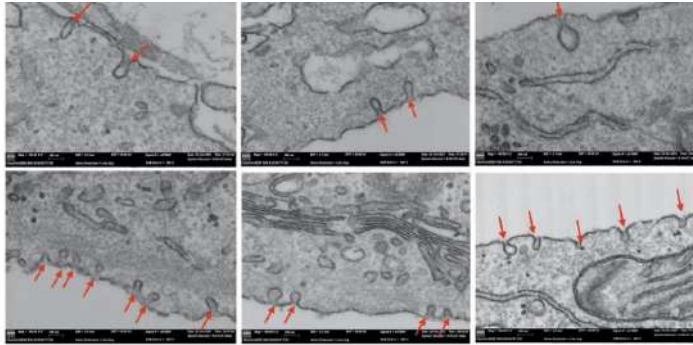
Hepatoselüler Karsinomada Tümör Mikroçevresinde Bulunan Stellat Hücrelerindeki HGF Geni Promotör Bölgesi DATE Polimorfizmlerinin Tümör Agresifliği ile İlişkisi (Araştırmacı: Gülhas Solmaz. Danışman: Neşe Atabey. 2218-Yurt İçi Doktora Sonrası Araştırma Burs ve Proje Desteği, Proje no: 121C380, Haziran 2022-Haziran 2024):

HGF/c-Met sinyal yolundaki anormal aktivitenin birçok kanser tipinde karsinogeneze, tümör mikroçevresinde, epitelyal-mezenkimal geçişte (EMT), tümör hücrelerinin çoğalmasında, sağkalımında, metastazında ve metabolizmal yeniden programlanmalarında önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır. HGF ekspresyonunun bazı hücrelerde aktif iken diğer hücrelerde susturulmuş olması, HGF geni promotörünü ve dolayısıyla transkripsiyonunu kontrol eden faktörler olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar, HGF geninin promotor bölgesinde yaklaşık 30 deoksiadenozinlik bir mononükleotid tekrar bölgesi (DATE) bulunduğunu, serumlarında yüksek seviyede HGF tespit edilen meme kanseri ve kolon kanseri hastalarından elde edilen tümör dokularında DATE bölgesinin kısalmış (<25A) olduğu gösterilmiştir. Bu proje kapsamında, tümör mikroçevresinde bulunan hepatik stellat hücrelerindeki HGF promotör bölgesi DATE uzunluğunun bu hücrelerdeki HGF promotör aktivitesine ve HGF ekspresyonuna etkisi ilk kez incelenecek olup, HGF-DATE delesyon mutasyonlarının olduğu bu hücrelerden salgılanan parakrin HGF’nin HCC tümör agresifliği ile ilişkisi ilk kez gösterilecektir. 2022 yılının ikinci yarısında deneysel çalışmaları başlamış olan bu projenin ilk iş paketi tamamlanmak üzere olup, ikinci iş paketinde yer

alan çalışmalar devam etmektedir.

Atabey Lab ekibinin araştırmacı olarak yer aldığı İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji Ab Dalı ile ortak **“Hepatosellüler karsinomlu olguların tümöral ve nontümöral karaciğer dokularında FGF19/FGFR4 sinyal aktivasyonunun incelenmesi”** başlıklı bir BAP projesi (TCD-2022-3075) kapsamında ilgili genlerin ekspresyonlarının RT-PCR ve WB yöntemleri ile analizleri devam etmektedir.

Özetle Atabey Kanseri Biyolojisi ve Sinyal İletimi Laboratuvarı'nda 2022 yılında aktif olarak dokuz projesi üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bu projelerden FR-TR ikili işbirliğı projesi 2022 yılı sonunda tamamlanmıştır. Bu projelerden kaynaklanan çalışmalar, ekibimizde yer alan öğrencilerin ve doktora sonrası araştırmacıların burslu olarak katıldığı 2 uluslararası kongrede sunulan 6 adet bildiriye konu olmuştur. Sonuçlarımızdan hazırlanan bir adet makale değerlendirme ve 3 adet makale yazım aşamasındadır.



Erkek

Kanser (Epi)genetiği

Laboratuvarı

Grup Lideri: Serap Erkek



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

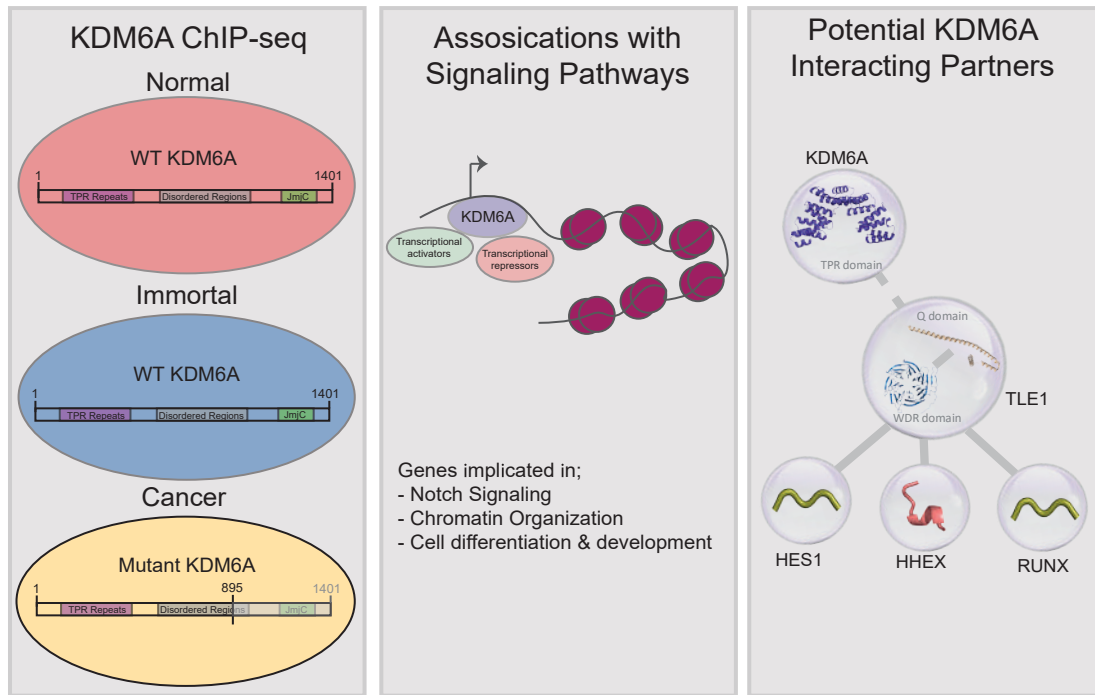
Primer mesane tümörlerinin epigenetik karakterizasyonu: İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nden klinik ortaklarla birlikte COVID-19 nedeniyle karşılaşılan bazı zorluklara rağmen 2020 yılında TURBT prosedürü ile ameliyat edilen hastalardan (kasa invazif olmayan mesane kanseri) ~ 20 primer mesane 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. 16 adet RNA-seq verisinin biyoinformatik analizleri tamamlanmıştır.

Örneklerde kümeleme analizleri yapıp gen ifadesi farklılıkları incelenmiştir. Hastaların klinik verileri elde edilmiştir. Bu veriler ile aynı zamanda RNA mutasyon analizleri yapıp kromatin düzenleyici KDM6A genindeki mutasyonlar belirlenmiştir. Mutasyonların konfirmasyonu için aynı hastaların doku materyallerinden genomik DNA ve protein izolasyonları yapılmıştır. Hasta örneklerinden KDM6A protein analizleri western blot optimizasyonları yapılmış, ve KDM6A mutasyon bölgelerine spesifik Sanger dizileme primerleri dizayn edilmeye başlanmıştır.

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. Bu çalışmada kullanılan mesane kanser hücre hattının, KDM6A proteininin E895 noktasında durdurucu kodon oluşturan ve KDM6A proteininin enzim aktivitesi gösteren Jumonji domaininin oluşmadığı kesikli bir protein üretilmesine yol açan bir mutasyona sahip olduğu belirlenmiştir. Yapılan

ChIP-seq analizleri sonucunda bu mutasyonlu hücre hattında da KDM6A bağlanma bölgelerinin bulunmasıyla araştırmalar bu yönde ilerletilmiş ve bunun sonucunda KDM6A'nın literatürde bağlantısı bilinmeyen KDM6A-HES1 proteinlerinin hem tam proteinde hem kesikli formunda da bağlantılı olduğu ve bunu TLE1 üzerinden yapabiliyor olması hem Co-IP hem de Dr. Ezgi Karaca ve ekibi tarafından yapılan yapısal modelleme ile gösterilmiştir. Bu veriler makale haline getirilmiş ve şu an dergide revizyon aşamasındadır. Ek olarak,

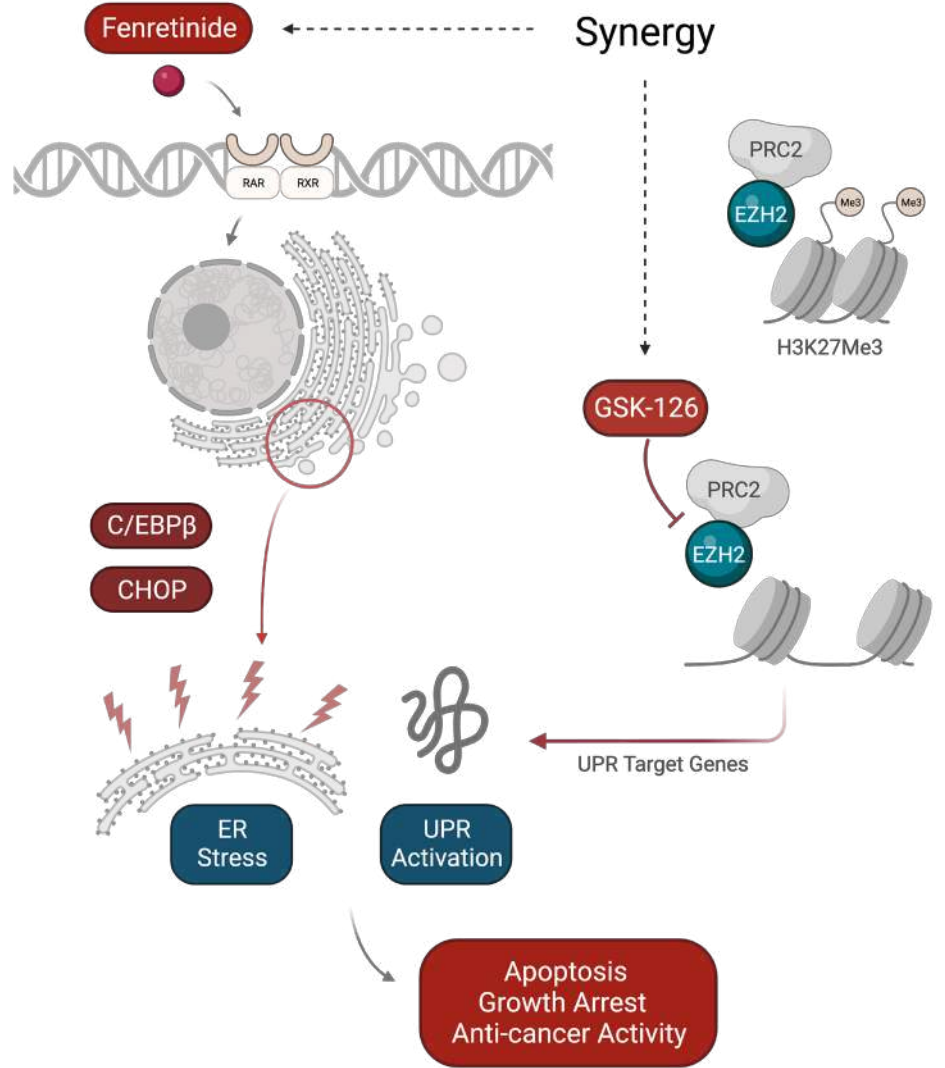
KDM6A yokluğunun mesane kanseri hücre hatlarında epigenomik profilleri nasıl etkilediğini araştırmak için CRISPR-Cas9 yöntemi kullanılarak KDM6A nakavt edilmiştir. KDM6A değişikliği olmamış ve nakavt hücrelerde H3K4me3 ChIP deneyleri yapılmış ve dizileme aşamasındadır. Ayrıca, paralel olarak bu hücreler 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 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 kombinatoryal etkilerini incelemek için Prof. van Lohuizen (Netherlands Cancer Institute (NCI), Amsterdam) ile iş birliği 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. Bu çalışmada, EZH2 ve retinoik asit yolağının birlikte hedeflenmesinin, mesane kanseri hücrelerinde proliferatif potansiyelde sinerjik bir azalmaya ve apoptoz ve farklılaşma ile ilişkili belirli belirteç genlerin modülasyonuna neden olduğu, böylece bu ikili stratejinin anti-onkojenik profili yansıttığı ortaya konmuştur. Ayrıca PRC2 bileşeni olan EZH2'nin, katlanmamış protein tepkisi ve bazı metabolik süreçlerle bağlantılı belirli genlerin H3K27me3 aracılı



baskılanmasını sürdürdüğü belirtilmiştir. Bu çalışmayla aynı zamanda, fenretinid etkisiyle C/EBPβ ve CHOP transkripsiyonel düzenleyicilerinin merkezde olduğu bir apoptotik programın karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. 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-katenin sinyal yolunun mesane kanserinin nöronal alt tipi için önemli olabileceğini göstermiştir. (Eray et al Sci Rep. 2020). Bu projenin amacı, β-katenin'in nöroendokrin ve nöroendokrin benzeri mesane tümörlerindeki rolünü deneysel olarak doğrulamaktır. Bu ana amaç altındaki ilk hedef, β-katenin mutasyonu ve β-katenin 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-katenin 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-katenin lokalizasyon durumu immünohistokimya (IHK)

kullanılarak değerlendirilmiştir. 59 örnekten oluşan çalışma grubu IHK boyama sonucu nükleositoloplazmik β-katenin pozitifliği ve negatifliğine göre belirlenmiştir. Bu grupta β-katenin mutasyon profili Sanger dizileme ile kontrol edilmiştir. Nöroendokrin marker genlerin ifade durumunu ve gruplar arasında gen ifade profilinin belirlenmesi gruplardan 32 örneğin mRNA-seq dizilemesi yapılmış, elde edilen verinin biyoinformatik analizleri tamamlanmıştır. Sonuçların klinik olarak detaylı incelenmesi için hasta verileri toplanmış ve elde edilen verilerle entegrasyonu yapılarak istatistiksel analizi yapılmıştır. Ayrıca, araştırmanın bu kısmındaki sonuçların makaleye dönüşmesi çalışmaları başlanmıştır. Projenin ikinci amacı olan normal mesane epitel hücrelerinde nöroendokrin farklılaşmayı indükleyen modelleme çalışmalarında farklı yöntemler denenmektedir. İlk yöntem olan CRISPR-Cas9 HDR için gerekli oligo dizileri dizayn edilmiş olup In Vitro olarak kesim etkinlikleri kontrol edilmiştir. Bu dizler hücreye nükleofeksiyon metodu ile verilerek mutasyonlu hücre modelleri oluşturulacaktır. Diğer yandan nöroendokrin modellemenin overekspresyon metodu kullanılarak yapılması da hedeflenmektedir. Bunun için de gerekli plazmidlerin siparişi verilecek olup hücrelerde mutasyonlu gen ifadesini artırarak hücrelerdeki değişimleri belirlemek için fonksiyonel deneylerin yapılması hedeflenmektedir.

2022 yılında yukarıda bahsi geçen projeler ile yapılan yayınlar:

1. Guneri-Sozeri, P.Y., & Erkek-Ozhan, S. Identification of the gene expression changes and gene regulatory aspects in ELF3 mutant bladder cancer. Mol Biol Rep. 49(4):3135-3147

(2022).

2. Akman B., Erkek-Ozhan, S. Implications of Chromatin Modifier Mutations in Epigenetic Regulation of Bladder Cancer. Urologic Cancers (Book chapter). Exon publications. Pages 45-60 (2022).

3. Guneri-Sozeri P.Y., Ozden Yilmaz G., Kisim A., Cakiroglu E., Eray A., Uzuner H., Karak lah G., Pesen Okvur D., Senturk S., Erkek-Ozhan S. FLI1 and FRA1 transcription factors drive the transcriptional regulatory networks characterizing muscle invasive bladder cancer. Accepted. (Communications Biology). Biorxiv preprint (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.11.22.468946v1.full>) (2022).

4. Ozden Yilmaz G., Savaş B., Bursalı A., Eray A., Arıbaş A., Senturk S., Karaca E., Karak lah G., Erkek-Ozhan S. Truncated KDM6A exhibits differential chromatin occupancy and regulatory interactions. Under revision. (Cells). Biorxiv preprint (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.12.19.520968v1>) (2022).

Bugüne kadar IBG'de yapılmış dikkate değer 3 makale:

1. Guneri-Sozeri P.Y., Ozden Yilmaz G., Kisim A., Cakiroglu E., Eray A., Uzuner H., Karak lah G., Pesen Okvur D., Senturk S., Erkek-Ozhan S. FLI1 and FRA1 transcription factors drive the transcriptional regulatory networks characterizing muscle invasive bladder cancer. Accepted. (Communications Biology). Biorxiv preprint (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.11.22.468946v1.full>) (2022).

2. Ozgun G, Senturk S, Erkek-Ozhan S. Retinoic acid signaling and bladder cancer: Epigenetic deregulation, therapy and beyond. International Journal of Cancer 148 (10), 2364-2374 (2021).

Eray A, G neri PY,  zden Yılmaz G, Karak lah G, Erkek-Ozhan S. Analysis of open chromatin regions in bladder cancer links β -catenin mutations and Wnt signaling with neuronal subtype of bladder cancer. Scientific Reports 10 (1), 1-14 (2020).

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 ligandı-ölüm reseptörü sinyalleşmesinin rolünü belirlemeyi amaçlamaktadır. Mevcut pre-klinik ve klinik araştırmalarda TRAIL'in anti-kanser özelliği araştırılmaktadır, fakat TRAIL ve diğer ölüm reseptörleriligandlarının tümör mikroçevresindeki immün yanıtta etkisi bilinmemektedir. Yurtdışından konsorsiyum ortakları ile yürütülen projenin amacı bu etkinin araştırılmasıdır. Bu projede, İBG Sağ Kanser İmmünolojisi Laboratuvarı'nda gerçekleştirilen 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. 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. Bu proje 2022 yılında başarıyla tamamlanmıştır. 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 Sağ Kanser İmmünolojisi Laboratuvarı olarak TÜBİTAK 1001 projesine başvuru yapılmış ve ilgili proje 2018 yılında 18Z363 ile kabul edilmiştir ve 2022 yılında başarıyla tamamlanmıştır. Sağ Kanser İmmünolojisi Laboratuvarı verilerinin kısmi sonuçları 2022 yılında bir uluslararası kongrede iki bildiri şeklinde sunulmuştur. Bu proje kapsamında 2022 yılında bir doktora tezi ve bir yüksek lisans tezi tamamlanmıştır. Proje verilerinden oluşan bir makale yazım aşamasındadır.

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 hedeflenmiş ve proje 2022 yılında başarıyla tamamlanmıştır. Bu proje kapsamında bir doktora tezi tamamlanmıştır. Projeden elde edilen veriler

2022 yılında bir uluslararası kongrede bir bildiri şeklinde sunulmuştur. Proje verilerinden oluşan bir makale yazım aşamasındadır.

Tıbbi bitki *Tinospora cordifolia* ve tıbbi bitki karışımı *Kabasura kudineer choornam*'ın primer insan makrofaj polarizasyonu üzerine etkisi (Yürütücü: Duygu Sağ, Sri Sri Institute for Advanced Research (SSIAR) destekli araştırma projesi (2021-2023): Tıbbi bitki *T.cordifolia* ve tıbbi bitki karışımı *Kabasura kudineer choornam*'ın immün-modülatör, antibiyotik ve anti-diyabetik özellikler gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca yapılan sayıca az fakat dikkat çekici klinik çalışmalarda *Kabasura kudineer choornam*'ın, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda standart tedavi yöntemlerine ek olarak kullanıldığında, hastalığın tedavisinde son derece etkili olduğu görülmektedir. Bu projenin amacı, bu tıbbi bitkilerin makrofaj polarizasyonuna etkisinin araştırılmasıdır. Bu kapsamda *T.cordifolia* ve *Kabasura kudineer choornam*'ın sağlıklı donörlerden alınan kan monositlerinden türemiş makrofajlara (primer insan makrofajları) etkisi incelenmiştir. İki tıbbi bitkinin primer insan makrofajlarını patojenlerle savaşıma 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. Bu projenin kısmi sonuçları, 2022 yılında bir ulusal dergide araştırma makalesi olarak yayınlanmıştır. Ayrıca, bir uluslararası kongrede iki bildiri şeklinde sunulmuştur.

Video-immünoterapi: Meme kanseri tedavisinde yeni bir yaklaşım (Yürütücü: Duygu Sağ, TÜBİTAK 2247-A, Ref# 121C245, 2022-2025): Ekim 2022'de başlayan bu projede meme kanseri hastalarının mevcut tedavilerinin etkisini güçlendirecek ve hastaların yaşam kalitesini arttıracak bir tamamlayıcı terapi geliştirilmesi planlanmaktadır. Video-immünoterapi adını verdiğimiz bu yöntemle, insan zihninin hayal ile gerçeği ayırt edememesi prensibine dayanan yönlendirilmiş imgelemeyi hastalara aktif bir şekilde uygulatmak amaçlanmaktadır. Bu amaçla, bağışıklık sistemi hücrelerinin meme kanseriyle savaştığı bir video oyunu geliştirilmesi planlanmaktadır. Oyun ODTÜ Teknokent, Animasyon Teknolojileri ve Oyun Geliştirme Merkezi (ATOM) işbirliğiyle geliştirilmektedir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji, Tıbbi Patoloji ve Genel Cerrahi Bölümleri işbirliğiyle bu video-immünoterapi oyununun meme kanseri hastalarında etkinliği detaylı bir şekilde araştırılacaktır.

İBG Adresli Seçili 3 makale

1) Unuvar Purcu D, Korkmaz A, Gunalp S, Helvacı DG, Erdal Y, Dogan Y, Wingender G, Sag D, 2022. Effect of stimulation time on the expression of human macrophage polarization markers. PloS One, 17(3):e0265196

2) Sag D, Ayyildiz ZO, Gunalp S, Wingender G., 2019, The Role of TRAIL/DRs in the Modulation of Immune Cells and Responses. Cancers, 11(10). pii: E1469

3) Hanna RN, Cekic C, Sag D, Tacke R, Thomas GD, Nowyhed H, Herrley E, Rasquinha N, Peluso E, McArdle S, Wu R, Metzger D, Ichinose H, Shaked I, Chodaczek G, Biswas SK, Hedrick CC, 2015. Patrolling Monocytes Control Tumor Metastasis to the Lung. Science, 350(6263):985-90

Patent

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

Dimitrov

Kromatin Biyolojisi ve

Epigenetik

Laboratuvarı

Grup Lideri: Stefan Dimitrov



2022 yılında “Kromatin Biyolojisi ve Epigenetik” Laboratuvarımızın araştırması üç araştırma alanına odaklanmıştır: (i) histon varyantlarının EMT/MET’teki rolleri, (ii) SOX ailesi üyesi proteinlerin öncü transkripsiyon faktörlerinin (PTF) özelliklerinin analizi ve (iii) Rahman sendromunun etiyolojisinin moleküler olarak belirlenmesi.

Gerçekleştirilen araştırmalar,

EMT/MET, hem hücrenin normal yaşamında hem de bir hastalık durumunda, özellikle kanserde anahtar rol oynayan temel süreçlerdir. EMT/MET’ye odaklanan düzinelerce ve on binlerce makale bulunmaktadır. Ancak bu süreçlerin anlaşılması için hala yapılması gereken çok çalışma vardır. Buna karşılık, EMT/MET epigenetiği hakkındaki veriler nispeten azdır ve özellikle MET’nin epigenetik içeriği hakkındaki çalışmalar çok sınırlıdır.

Bu hibe teklifinin genel amacı, en azından kısmen, aşağıdakileri inceleyerek bu boşluğu doldurmaktır; (i) EMT/MET’de histon varyantlarının ve bunların şaperonlarının rolü ve (ii) Sox’un EMT/MET için bir PTF olarak tanımlanması ve invazyon mekanizmasının ve nükleozoma bağlanmasının incelenmesi.

Verilerin özeti aşağıda sunulmuştur;

I. Histon varyantları ve EMT/MET: Bu çalışma, Dr. Hani Alotaibi’nin (İBG) ekibi ile yakın bir işbirliği içinde yürütülmüştür.

EMT/MET’de histon varyantlarının ve histon şaperonlarının etkilerine ışık tutmayı amaçlayan geniş bir deney grubu yürüttük. Genel yaklaşım, son derece spesifik siRNA kullanılarak ana histon varyantlarından herhangi birinin ve bunların

şaperonlarının azaltılmasından ve ardından epigenetik yaklaşımlarla birleştirilmiş kapsamlı bir dizi son teknoloji moleküler ve hücre biyolojisi yöntemi kullanılarak hem ortaya çıkan fenotipler hem de bunların etiyolojileri üzerinde derinlemesine analizden oluşmaktadır.

Verilerimiz, incelenen tüm histon varyantlarının (H2A.Z-1, H2A-Z.2, H3.3A ve H3.3B) ve bunların şaperonlarının (YL1 ve HIRA) nükleer homeostazın ve hücrelerin epitel durumunun sürdürülmesinde anahtar etkenler olduğunu açığa çıkarmaktadır.

Beklenen şekilde, bu proteinlerden herhangi birinin azalması, işaret EMT genlerindeki ilgili değişikliklerle (yukarı ve aşağı regülasyon) spontane EMT ile sonuçlanmıştır. İlginç bir şekilde, hücre tarafından EMT’ye ulaşmak için kullanılan yol, hücrelerin TGFβ ile işlenmesi sırasında izlenen yol ile aynı şekilde gözlemlenmiştir.

Mezenkimal hücrelerin herhangi bir histon varyantına veya ilgili şaperonlarına ait azalma, MET geçirme yeteneklerini ortadan kaldırır. Bu durum, bu proteinlerin mitoz ilerlemesine katılımını yansıtır, çünkü bunların tükenmesi üzerine hücreler tutuklanır ve güçlü mitotik ve hücre bölünmesi kusurları gösterir. Bir bütün olarak ele alındığında, verilerimiz katı tümör hücreleri tarafından EMT’ye girmek ve metastaz oluşturmak için kullanılabilen, histon varyantlarından birinin veya bunların ilgili şaperonlarının azaltılmasını içeren bir kanser hücresi kaynaklı metastaz senaryosu önermektedir.

II. Öncü transkripsiyon faktörleri (PTFler) ve EMT/MET: 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.

Öncü transkripsiyon faktörleri, kromatine invaze olabilmek ve nükleozom içine gömülmüş tanıma dizilerine bağlanabilmek yeteneklerine sahip olmalıdır. EMT/MET'deki PTF'ler ve bunların kromatine bağlanmak için kullandıkları etki mekanizması hakkındaki veriler temelde mevcut değildir. Genom çapında transkriptomik verilerin analizi, EMT/MET'de yer alan potansiyel PTF'ler olarak Sox proteinlerine işaret etmiştir. Bunu test etmek için in silico Molecular Dynamics ve bilgisayar destekli moleküler modelleme ile birleştirilmiş geniş bir dizi in vivo ve in vitro deneyler gerçekleştirilmiştir.

Kriyo-EM verilerimiz, Sox'un nükleozoma bağlanabildiğini ve kararlı bir Sox-nükleozom kompleksi oluşturabildiğini ortaya çıkarmıştır. UV lazer ayak izi, bu bağlanmanın özel moleküler ayrıntılarını tanımlar ve bağlayıcı histon H1'in varlığının Sox'un nükleozom şablonuna bağlanmasını etkilemediğini gösterir. Toplu olarak ele alındığında, bu sonuçlar Sox'un EMT/MET ile ilgili bir PTF olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonrasında, kapsamlı moleküler simülasyonları ve moleküler modellemeyi birleştirerek Sox PTF'nin evrensel bağlanma modu incelenmiştir. Sonuç olarak, Sox konsensüs DNA'sı solvent yönlü DNA ipliğinde bulunduğu, Sox'un herhangi bir önemli konformasyonel değişiklik getirmeden kompakt nükleozoma bağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca, diziye özgü DNA tanıma için baza özgü Sox:DNA etkileşimlerinin (baz okuması) ve Sox kaynaklı DNA değişikliklerinin

(şekil okuması) eşzamanlı olarak gerekli olduğunu da ortaya koymaktadır. Farklı nükleozomal konumlar arasında, böyle bir spesifik okuma mekanizması yalnızca süperhelikal konum 2'de (SHL2) karşılanır. SHL2, Sox bağlaması için şeffaf bir şekilde hareket ederken, SHL4 yalnızca şekil okumaya izin verir ve SHL0 (dyad) hiçbir okuma mekanizmasına izin vermez. Bu bulgular, ilk kez Sox tabanlı nükleozom tanımının, değişen derecelerde DNA esnekliğine izin veren farklı histon-DNA etkileşimleri tarafından yönlendirildiğini göstermektedir.

III. Rahman sendromu çalışmaları/ Bağlayıcı histon H1E'nin COOH terminalindeki mutasyonlarla etiyolojik olarak ilişkili bir "kromatin" hastalığı: Bu çalışma, Kasım Diril (İBG), ve Dimitar Angelov, (İBG) ve Ali Hamiche (IBGMC, Fransa), ve Jan Bednar (IAB, Fransa), ve Carlo Petosa (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 sahiplerdir, 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 gelişimi çok yüzeysel olarak ele alınmıştır.

Çalışmalarımızın nihai amacı Rahman sendromu hastalığının etiyolojisinin moleküler düzeyde anlaşılmasıdır. Bu amaçla CRISPR/CAS teknolojisi kullanılarak şimdiye kadar 12 ayrı şartlı knock-out (cKO) fare embriyonik kök (ES) hücresi üretilmiştir. Üretilen çeşitli hücre tiplerinde endojen bağlayıcı histon H1E'nin DNA sekansı, Rahman sendromu mutantı H1E dahil olmak üzere H1E mutantı ile değiştirilmiştir. Bu hücre tiplerinde, H1E gen allellerinden biri (heterozigot) veya ikisi (homozigot) inaktive edilmiş veya ilgili native H1E veya H1E mutantları ile değiştirilmiştir. Bu hücre hatları, detaylı bir şekilde karakterize edilmiş ve bunların ilgili H1E mutantlarını ifade ettikleri ve beklendiği gibi H1E'nin ekspresyon seviyesinin, gerek native gerekse mutant olması durumunda, heterozigot mES hücrelerine kıyasla homozigotta iki kat daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, söz konusu mES hücrelerinin nöron öncü hücrelerde (NPC'ler) başarılı bir şekilde gözlemlenmiştir. Bir sonraki adım, farklı H1E mutantlarının ekspresyonunun mES hücrelerinin hücre kaderini nasıl etkilediğini ve bunun nöronal farklılaşma sürecini nasıl etkilediğini analiz etmektir. Bu amaçla, derin RNA-seq, ATAC ve Cut&Run ile birlikte son teknoloji epigenomik yaklaşımlarla birleştirilmiş bir dizi yapısal teknik kullanılacaktır. Beklenen sonuçlar, Rahman sendromunun etiyolojisine moleküler düzeyde ışık tutması ve H1'in COOH kuyruğunun hem in vitro hem de in vivo kromatin filamentinin organizasyonundaki

rolünü açıklığa kavuşturması beklenmektedir.

Yayınlar:

Nucleosome dyad determines the H1 C-terminus collapse on distinct DNA arms.

Louro JA, Boopathi R, Beinsteiner B, Mohideen Patel AK, Cheng TC, Angelov D, Hamiche A, Bendar J, Kale S, Klaholz BP, Dimitrov S. Structure. 2022 Dec 26:S0969-2126(22)00491-9. doi: 10.1016/j.str.2022.12.005. Online ahead of print. PMID: 36610392

Capturing Protein-Nucleic Acid Interactions by High-Intensity Laser-Induced Covalent Cross-Linking†.

Angelov D, Boopathi R, Lone IN, Menoni H, Dimitrov S, Cadet J. Photochem Photobiol. 2022 Aug 23. doi: 10.1111/php.13699. Online ahead of print. PMID: 35997098

Dual role of histone variant H3.3B in spermatogenesis: positive regulation of piRNA transcription and implication in X-chromosome inactivation.

Fontaine E, Papin C, Martinez G, Le Gras S, Nahed RA, Héry P, Buchou T, Ouarrhni K, Favier B, Gautier T, Sabir JSM, Gerard M, Bednar J, Arnoult C, Dimitrov S, Hamiche A. Nucleic Acids Res. 2022 Jul 22;50(13):7350-7366. doi: 10.1093/nar/gkac541. PMID: 35766398

Angelov

Kromatin ve Onarım

Laboratuvarı

Grup Lideri: Dimitar Angelov



Araştırma faaliyetimiz, bağlayıcı histon H1E'nin Rahman sendromu hastalığı mutasyonlarının DNA onarımı ve bir elektron oksidasyon mekanizmaları tarafından üretilen DNA baz hasarı üzerindeki etkisinin mekanizmalarını moleküler düzeyde araştırmaya yöneliktir. Rahman sendromu bağlayıcı histon mutasyonları üzerine hem in vitro hem de canlı hücrelerde meydana gelen kromatin sekonder ve daha yüksek dereceli konformasyonel değişikliklerle de ilgilenmekteyiz. Araştırmalarımız TÜBİTAK 2247-A ve 2001 hibelerinden fon desteği almaktadır.

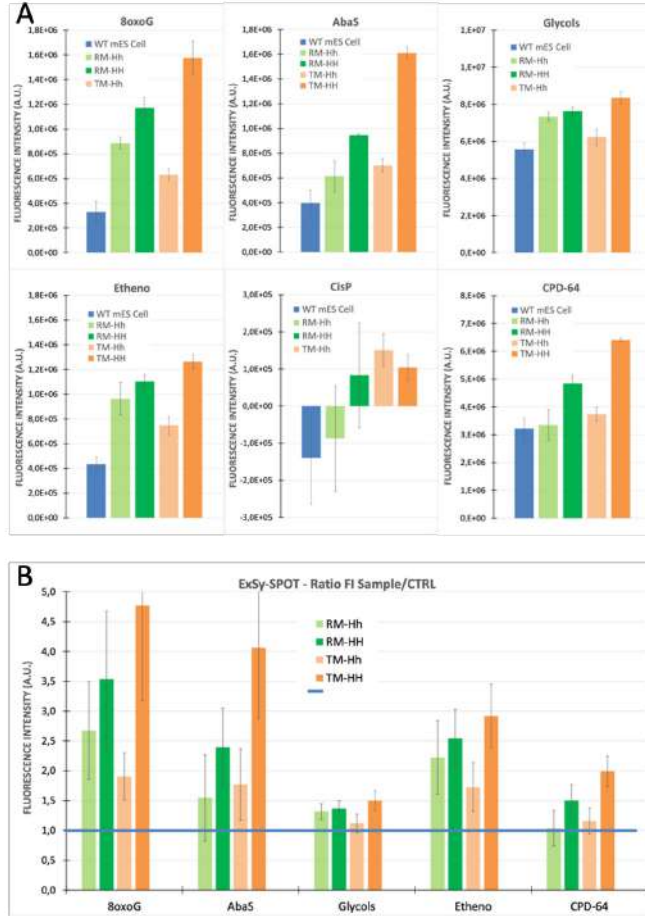
Mitoz bölünmeyi düzenleyen epigenetik mekanizmalar (Yürütücü: Seyit Kale, Avrupa Moleküler Biyoloji Organizasyonu Başlangıç Hibesi, EMBO Ref: Installation Grant #5056, 2022-2026): Hücre bölünmesi sırasında kardeş kromatidler hücre içi mekanik aparatlar aracılığıyla hücrenin farklı kutuplarına çekilir. Bu aparatların kromatidlere bağlandıkları bölge epigenetik işaretlerle belirlenir ve kuşaktan kuşağa aktarılır. Bu epigenetik farklılık kromatinin yapı taşı olan nükleozom adlı makaraların içindeki H3 adlı bir histon protein türünün CENP-A adlı bir başka türle değişiminden kaynaklanır. Devam etmekte olan bu Avrupa Birliği projesinde uluslararası ortakların da desteğiyle, H3 veya CENP-A içeren nükleozomların dinamik özelliklerini yüksek hesaplamalı araçlarla incelemiş ve farklılıkları karakterize edilmiştir. Benzer şekilde bağlayıcı histon H1 isoformu H1.0b'nin DNA sekansına bağlı olarak iki farklı bağlanma biçimi keşfedilmiştir. Bu sonuçlar Structure dergisinde yayınlanmıştır (Nucleosome dyad determines the H1 C-terminus collapse on distinct DNA arms, Structure, 2023). Bu

başlamda uluslararası Protein Data Bank veritabanına bir yeni yapı (PDB ID: 8AAG, <https://www.rcsb.org/structure/8AAG>) ve uluslararası Electron Microscopy Data Bank veritabanına 12 yeni elektron yoğunluğu haritası katkılarına bulunulmuştur (EMD-15232, EMD-15143, EMD-15144, EMD-15146, EMD-15147, EMD-15156, EMD-15168, EMD-15169, EMD-15170, EMD-15171, EMD-15172, EMD-15173). CENP-A proteini hakkında elde edilen buluşlar iki ayrı makale olarak yazım aşamasındadır.

2247A TÜBİTAK projesi 120C149 üzerinde çalışma: Ana hedefimiz, mutasyona uğramış Rahman Sendromu bağlayıcı histon H1E'yi ifade eden hücrelerin DNA onarım kapasitesi ile WT H1E'yi ifade eden "normal" hücrelerin karşılaştırılmasını içeren fonksiyonel bir tanı gerçekleştirmektir.

- WT (WT H1E'yi eksprese eder), RS (RS H1E homo- & hetero-zigotları eksprese eder) ve kısaltılmış TrRS (38 aa delesyon RS H1E homo- ve hetero-zigotları eksprese eder) mES hücre hatlarından (projenin WP1'i ile ilgili) hücresel ekstraktların eksizyon-sentez BER ve NER yetkinliğine ilişkin karşılaştırmalı bir in vitro çalışma.
- Baz Eksizyon Onarımı (BER), Nükleotid Eksizyon Onarımı (NER) ve Çapraz Bağlantı Onarımı +Nükleotid Eksizyon Onarımı (ICLR+NER) ile gerçekleştirilen lezyonların onarımını karakterize etmek için floresan bazlı biyoçip ExSy-SPOT testi kullanılmıştır. Çalışma, <https://www.lxrepair.com/> ve CEA-Grenoble, Fransa'dan Dr Sylvie Sauvaigo ile yeni kurduğumuz işbirliği kapsamında LXRepair platformu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Rahman sendromunda RS

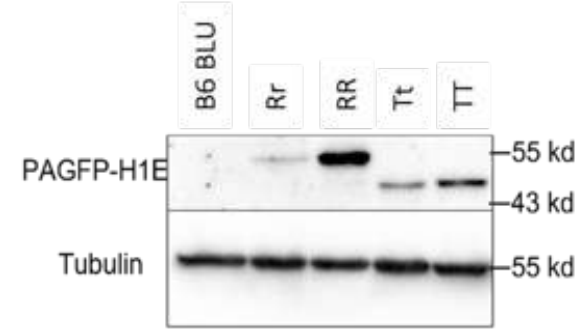
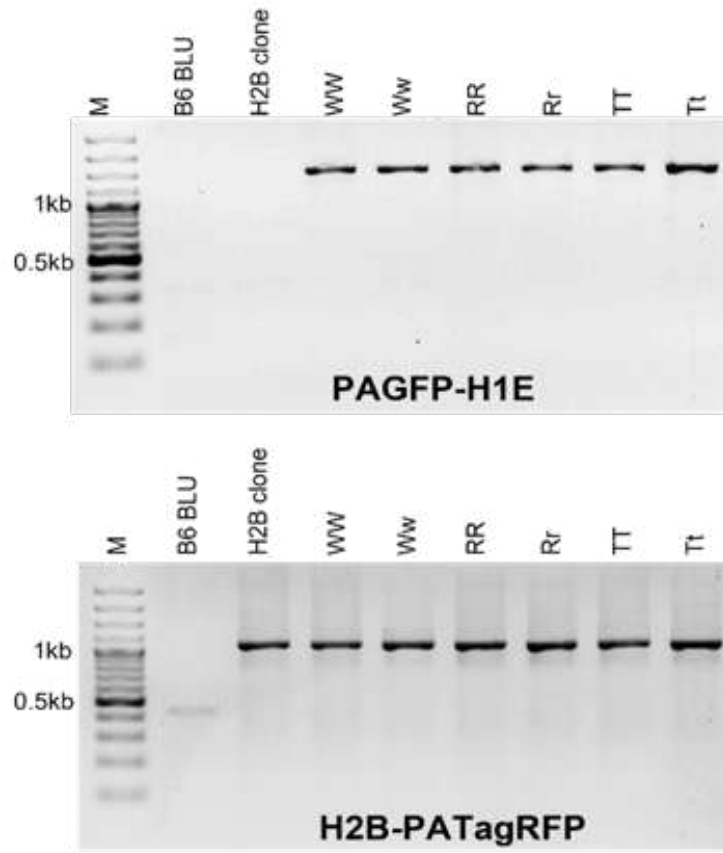
ve kısaltılmış TRRS H1E hücre ekstraktlarında, 8-oxoG, AbaS ve Etheno için BER aktivitesinde bir miktar uyarım gözlemlenmiştir, glikollerde değişiklik görülmemiştir ve NER (Siklobütan pirimidin dimerleri CPD'ler) aktivitesinde çok küçük bir artış gözlemlenmiştir. Beklendiği gibi, onarımın artması homozigotlar için heterozigotlardan daha önemlidir. Beklenen transkriptom verileriyle birlikte eksizyon BER ve çift sarmal kopması (DSBR) onarımı üzerinde Glyco-SPOT ve Next-SPOT analizleriyle devam eden deneyler, ek bilgi ve mekanistik bir kavrayış sağlayacaktır.



Şekil 3.A. Her bir 6-lezyonlu plazmidin, yani 8-oxodG (8oxoG), abazik bölgelerin (AbaS), timin glikollerin (Glikoller), eteno modifiye nükleositlerin (Etheno) Bağlı Floresan Yoğunluğu FI (ortalama+/-SD)), cis-platin eklentileri (CisP), siklobüten pirimidin dimerleri ve 6-4 fotoürünler (CPD+64), modifiye edilmemiş plazmitin arka plan floresanından arındırılmıştır. 3 örnek dışında, Cisplatin eklentisinin onarımının ölçülebilir olmadığına dikkat edilmelidir. B. Mutasyona uğramış hücre ekstraktlarının onarım kapasitesini temsil eden bağıl floresan yoğunluğu, WT hücre ekstraktlarını kontrol etmek için normalize edilmiştir

- Hedefleme vektör yapıları ve floresan hücre hatları kültürleri (WP2 ile ilgili): Amacımız, lazerle indüklenen mikro hasarı takiben H1 değişim dinamikleri (FRAP) ve DNA hasar yanıtının (DDR) floresan mikroskopisi çalışmasında kullanmak için hem fotoaktifleştirilebilir floresan etiketli H2B hem de H1E histonlarını eksprese eden WT ve RS mES hedefleme vektörleri ve hücre hatları üretmekti.

- Öncelikle, PATagRFP (Fotoaktifleştirilebilir RFP) ile etiketlenmiş insan H2B'yi stabil bir şekilde eksprese eden mESC'ler oluşturuldu ve genotipleme ile, H2B-PATagRFP fragmanının hücrenin genomuna rastgele entegre edildiği gösterildi. Bir sonraki adım, H1E'nin 5' ucuna PAGFP (Photoactivable GFP) parçasının eklenmesiyle PAGFP-H1E hedefleme vektörünün oluşturulmasıydı. Hedefleme vektörleri, endojen fare H1E'yi 1) PAGFP ile etiketlenmiş insan wild type H1E, 2) PAGFP ile etiketlenmiş Rahman H1E veya 3) PAGFP ile etiketlenmiş kesilmiş Rahman H1E ile değiştirmek üzere tasarlanmıştır. Sekanslama sonuçları, hedefleme vektörlerinin mükemmel bir şekilde eşleştiğini göstermiştir. Oluşturulan hedefleme vektörleri, insan H2B-PATagRFP'sini kararlı bir şekilde eksprese eden mESC hücre hatlarını transfekte etmek için



Şekil 2. PAGFP-H1E (A) ve H2B-PATagRFP (B) cDNA amplifikasyonu. M: 100bp ladder. B6 BLU: Wild type mESC. H2B klonu: orijinal klon, PATagRFP ile etiketlenmiş insan H2B'yi ekspres eder. WW: Homozigot klondan wild type H1E. Ww: Heterozigot klondan wild type H1E. RR: Homozigot klondan Rahman H1E. Rr: Heterozigot klondan Rahman H1E. TT: Homozigot klondan kısaltılmış H1E. Tt: Heterozigot klondan kısaltılmış H1E. (C) western blot üzerinde PAGFP-H1E

kullanılmış ve uygun homo- ve heterozigot klonları toplanıp ve PCR ile genotiplenmiştir. Klonlar, tam inhibitörlü 2i ortamında kültürlenerek ve oluşturulan klonlarda PAGFP-H1E ve (Şekil 2B) H2B-PATagRFP (Şekil 2A) ekspresyonu ile amplifiye edilmiş, fragmanlar, cre sistemi ile muamele edilen klonlardan PCR ile amplifiye edilmiştir. PAGFP-H1E proteinleri, bir anti-GFP antikoru (Şekil 2C) kullanılarak western blot tarafından doğrulanmıştır.

- İn vitro onarım deneyleri için kromatinize substratların yapımı: WT veya RS H1E bağlayıcı histon içindeki WT ve RS H1E hücre hatlarından saflaştırılmış UNG veya hücresel ekstraktların onarım (BER) kapasitesini in vitro yeniden yapılandırılmış nükleozom dizisinde araştırmak için PCR amplifikasyon-klonlama-ligasyonu veya nickase stratejileri aracılığıyla, WT veya RS H1E bağlayıcı histon içeren ve farklı konumlarda tek bir urasil ikamesi taşıyan bir dizi di- ve 12-mer

nükleozomal substrat üretilmiştir. Bu yapılar ayrıca saflaştırılmış proteinler veya hücrel özler ile DNA onarım deneyinde kullanılacaktır.

1001 TÜBİTAK desteği 122Z215: 1001 TÜBİTAK hibesi için yazdım ve başvurdum ve bu 122Z215 hibesinin sahibiyim. Proje, kromatinin H1 etkileşiminin mekanik yönlerini moleküler düzeyde derinlemesine aydınlatmayı ve böylece Rahman sendromunun etiolojisine ışık tutmayı amaçlamaktadır. Aynı zamanda, ciddi bir nöro-gelişimsel nadir hastalığa nedensel olarak bağlı kromatin yapısal değişikliklerinin analizi ile epigenetik alanda çözülmemiş temel bir sorunu ele almaktadır. Kromatinize şablonların hazırlanması ve °OH radikal ayak izi, Küçük Açılı X-ışını (SAXS) ve Işık (SALS) Saçılımı, Analitik Ultrasantrifüjleme (AUC) vb. gibi bazı ön fiziko-kimyasal deneyler ve kriyo-EM yapısal çalışmaları devam etmektedir.

Yeni oksidatif olarak üretilen DNA hasarları: Oksidatif olarak oluşturulan çeşitli DNA hasarı sınıflarının, ağırlıklı olarak oksitlenmiş guanin rezidüleri ve DNA-protein çapraz bağlarının, yüksek yoğunluklu 266 nm lazer radyasyonuna veya bir elektronlu oksidanlara maruz kaldıktan sonra hem izole edilmiş hem de hücrel DNA'da üretildiği daha önce gösterilmiştir. Çalışmamız, bir guanin radikal katyon öncüsünü içeren iplikler arası DNA çapraz bağlarından (ICL'ler) oluşan, oksidatif olarak oluşturulmuş yeni bir DNA lezyonunun etkili oluşumu için kanıt sağlar. ICL'ler son derece sitotoksiktir, çünkü genomdaki tek bir ICL bile hücre çoğalması ve hayatta kalması için çok önemli olan transkripsiyon ve DNA replikasyonu gibi çeşitli hayati DNA işlemlerinde ciddi kusurlara neden olabilir. ICL onarımındaki kusur, Fanconi

anemisi gibi kromozom instabilite sendromlarına neden olur. ICL onarımında yer alan birçok yeni faktör, son zamanlarda Fanconi anemisinin genetik çalışmalarından tanımlanmıştır ve bu çalışmalar, ICL onarımının oldukça karmaşık mekanizmalarda gerçekleştirildiğini düşündürmektedir. Nükleotid eksizyon onarımı (NER), yapıya özgü endonükleazlar, translezyon DNA sentezi (TLS), homolog rekombinasyon (HR) ve Fanconi anemisinden (FA) sorumlu faktörlerin ICL onarımında yer aldığı belirlenmiştir.

Şimdiye kadar, ICL oluşumu ve onarımını incelemek için sisplatin ve türevleri karboplatin ve oksaliplatin, nitrojen mustard, psoralen türevleri ve Mitomisin C gibi başlıca kimyasal maddeler kullanılmıştır. Bulgularımız, özellikle Rahman sendromu mutasyona uğramış hücre hatlarında, ICL onarımını incelemek için başarılı bir şekilde uygulanabilen kimyasal bileşikler eklemekten ICL'leri indüklemek için yeni bir yol sağlar. Sonuçlar, Prof. Jean Cadet'in bilimsel başarılarına adanmış Photochemistry & Photobiology USA (1) dergisinin özel sayısında yayınlanmıştır.

Hidroksil radikali, ağırlıklı olarak iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan hücrel DNA'da oksidatif olarak üretilen baz hasarında yer alır: Jean Cadet ve R Wagner ile birlikte, IJRB dergisinde (2) iyonlaştırıcı radyasyonun indüklediği oksitleyici °OH radikalinin son zamanlarda tartışılan DNA hasar mekanizmalarını aydınlatmaya katkıda bulunan bir derleme makalesi yayınladık. Tartışma, nükleik asitlerin radyasyon kaynaklı hasarı alanındaki en temel sorulardan biriyle ilgilidir. DNA'da Gua ile bir elektron oksidasyon mekanizmasıyla spesifik olarak etkileşime giren hafif oksitleyici karbonat

anyon radikali (CO₃⁻) yoluyla dolaylı olarak değil, nükleotit kısımlarıyla doğrudan bir °OH radikal etkileşimi yönünde argümanlar sunmaktayız.

Yüksek Yoğunluklu Lazer Kaynaklı Kovalent Çapraz Bağlama ile Protein-Nükleik Asit Etkileşimlerinin Yakalanması:

Proteinlerin DNA'ya bağlanma bölgelerinin yüksek çözünürlüklü in vivo haritalanması ve karakterizasyonu, genomik yerleşimin daha iyi anlaşılması için birincil öneme sahiptir ve doku ve gelişim aşamasına özgü gen ekspresyonunun düzenlenmesinde yer alır. Bugüne kadarki en güçlü ve yaygın olarak kullanılan yaklaşım, sekanslama analizi (ChIP-seq) ile birleştirilmiş kimyasal olarak çapraz bağlı kromatinin (XChIP) immüno-çökeltilmesidir. Yüksek verimli dizileme tekniklerinin çözünürlüğü ve hassasiyeti sürekli olarak iyileştirilirken, çapraz bağlama adımı çok az ilerleme kaydedilmiştir. Düşük verimliliği nedeniyle, geleneksel UVC lambalarının kullanımı çok sınırlı kalırken, formaldehit yöntemi sayısız dezavantajından bağımsız olarak "altın standart" çapraz bağlama maddesi olarak kurulmuştur.

Tek bir kısa UV lazer darbesi ile doğrudan etkileşen nükleik asit-protein komplekslerinin etkili bifotonik çapraz bağlanması, geleneksel olarak kullanılan kimyasal ve fotokimyasal yaklaşımların sınırlamalarının üstesinden gelmek için yenilikçi bir teknik olarak tarafımızdan sunulmuştur.

İBG ve Fransa'dan meslektaşlarımla birlikte, Amerikan Fotobiyoloji Derneği'nin (3) 50. yıldönümüne adanmış özel sayısında yayınlanan, in vitro model sistemlerde ve hücrelerde DNA-protein çapraz bağları oluşturmak için kullanılan yeni bir teknoloji olan UV lazer kaynaklı protein-

DNA çapraz bağlanması üzerine davetli derleme yazmış bulunmaktayım.

Yayınlanmış Makaleler:

1. D. Angelov*, I. N. Lone, H. Menoni and J. Cadet* (2022) Interstrand crosslinking involving guanine: a new major UVC laser-induced biphotonic oxidatively generated DNA damage. Photochem. Photobiol. 98, 662–670. <https://doi.org/10.1111/php.13587>. Special Issue celebrating the achievements of Dr. Jean Cadet) (*corresponding authors).
2. Cadet, D. Angelov and J. R. Wagner (2022) Hydroxyl radical is predominantly involved in oxidatively generated base damage to cellular DNA exposed to ionizing radiation. Int. J. Radiat. Biol. 92(11), 1684-1690. <https://doi.org/10.1080/09553002.2022.2067363>
3. D. Angelov*, R. Boopathi, I. N. Lone, H. Menoni, S. Dimitrov* and J. Cadet* (2023) Capturing protein-nucleic acid interactions by high-intensity laser-induced covalent crosslinking. Photochem. Photobiol. 99, 296–312. <https://doi.org/10.1111/php.13699>. Invited review for a special issue dedicated of the 50th anniversary of the ASP (*corresponding authors).

Küçük

Lenfoid Kanser Genomiği

Laboratuvarı

Grup Lideri: Can Küçük



Amerika Hematoloji Derneği Küresel Araştırma Proje Ödülü ve Ödül Takviye Programı (Yürütücü: Can Küçük, Araştırmacılar: Hayri Özsan, Wing C. Chan, Meral Beksaç, Yahya Büyükaşık, Ahmet Muzaffer Demir, Muhlis Cem Ar, Güray Saydam, Ali Zahit Bolaman, Ozan Salim, İtir Şirinoğlu Demiriz, Ömür Gökmen Sevindik, Kadriye Bahriye Payzın, Anıl Tombak, Mine Çabuk Miskinoğlu, Onur Kırğızlar, Pelin Aytan, Volkan Karakuş, Utku İltar, Ekin Kırçalı, Ahmet Şeyhanlı, Xioazhou Hu, 2018-2023): Yüz kırk bin dolar destek sağlayan Küresel Araştırma Ödülü yanı sıra 2021 yılında ASH Ödül Takviye Programı'ndan 40.000 dolar ilave finansal destek sağlanan bu araştırma projesinde selim plazma hücre neoplazmlarında (MGUS ve SMM) multipl miyelom dönüşümü riski ve süresini tahmin edebilecek olan genomik ve transkriptomik biyobelirteçleri araştıran bu projeye yönelik deney ve işlemlere 2022 yılında devam edilmiştir. 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 başarılı bir biçimde gerçekleştirilmiş olan hedefli dizileme deneylerinin hesaplamalı biyoinformatik analizleri sonucunda MGUS kemik iliği tümör hücrelerinde hematolojik kanserlerle ilişkili somatik mutasyonlar belirlenmiştir. Ayrıca bazı MGUS hastalarının çevresel kanlarındaki dolaşımsal serbest DNA (cfDNA) biyomoleküllerinde multipl miyelom gelişimiyle ilişkilili olma potansiyeline sahip somatik mutasyonlar gözlenmiştir.

Dolaşımsal hücre dışı ve ekzozomal miRNA ifade seviyelerinin pediatrik Burkitt lenfomalarında invazif olmayan tanı biyobelirteci olma potansiyelinin incelenmesi (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, TÜBİTAK 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 pediatrik BL ve obstrüktif uyku apnesi olgu örnekleriyle miRNA-Seq deneyleri gerçekleştirilip ham NGS verileri yürütücünün laboratuvarına güvenli biçimde aktarılmıştı. 2022 yılında bu TÜBİTAK projesinde gerçekleştirilen deney ve analizler özet olarak şunlardır: 1) Pediatrik BL ve OSA hastalarının plazmalarındaki total dolaşımsal serbest miRNA ve dolaşımsal ekzozomal miRNA konsantrasyonları karşılaştırılmış olup total dolaşımsal serbest ve ekzozomal miRNA'ların pBL tanısını belirleyebilme potansiyelleri ROC eğri analizleriyle incelenmiştir. 2) Pediatrik BL plazmalarında kontrol gruba kıyasla ifadeleri anlamlı biçimde farklılık gösteren dolaşımsal serbest ve ekzozomal miRNA'lar hesaplamalı biyoinformatik analizler aracılığıyla belirlenmiştir. 3) pBL tümör doku örneklerinde veya plazma örneklerinde ifadeleri en çok artan miRNA'ların tekli ROC eğri analizleri gerçekleştirilmiştir. 4) pBL hastalarında ifadeleri artmış olan dolaşımsal serbest miRNA'ların pBL tanısını belirleyebilme potansiyelleri ikiyeşerli gruplar halinde ROC eğri

analizleri aracılığıyla değerlendirilmiştir. 5) Benzer biçimde, ikişerli veya üçerli gruplar halinde pBL hastalarında ifadeleri artmış olan dolaşımsal ekzozomal miRNA'larla da ROC eğri analizleri gerçekleştirilmiştir. 6) Pediatrik BL hastalarının hem plazmalarında hem de tümör dokularında kontrol gruba kıyasla ifadeleri eş zamanlı olarak yükselmiş veya azalmış miRNA'lar ve sayıları tespit belirlenmiştir. 7) pBL ve OSA örneklerinden elde edilen miRNA-Seq verilerinin çarpaz teyidi, seçili birkaç miRNA'nın qRT-PCR deneyleriyle gerçekleştirildikten sonra Pearson korelasyon analizleri aracılığıyla değerlendirilmiştir. Bu TÜBİTAK projesi 2022 yılında başarılı biçimde tamamlanmıştır.

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, Volkan Karakuş Xiaozhou Hu, Tübitak 1001 proje no: 1205945, 2021-2024): İzmir ve İstanbul'daki üç farklı hastaneden multipl miyelom kemik iliği örnekleri temin edilip İBG Akış Şitometre Hizmet Birimi'nde bu örneklerde yer alan tümör hücrelerindeki SOX7 protein ifade seviyeleri belirlenme işlemlerine devam edilmiştir. SOX7 ifadesi düşük iki MM hücre hattında SOX7 geni harici olarak ifade edilmiştir. SOX7 geninin harici ifadesi qRT-PCR ile gösterilmiştir. Harici ifade sonrası SOX7'nin tümör baskılayıcı yönde bir etkisi olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla GFP kompetisyon deneyi gerçekleştirilmiştir.

Bu deneylere ek olarak MM hücre hatlarında SOX7'nin hücre döngüsü tutuklanmasına veya apoptoza sebep olup olmadığı da in vitro işlevsel deneylerle değerlendirilmiştir.

Kolorektal peritonal metastazlar için periton immün modülasyonu (Proje koordinatörü: Wim Ceelen, Yürütücüler: Laurence Zitvogel, Andreas Bosio, Kjersti Flatmark, Giovanna Lollo, Tuğba Önal Süzek, Araştırmacılar (Türkiye kısmı): Can Küçük, Talip Zengin, Betül Asiye Karpuzcu, TRANSCAN-3 ERA-NET Cofund çoklu işbirliği destek programı proje no: 617466, 2023-2026): Kolorektal kanser hastalarında kötü prognoza yol açan peritonal metastazlara yönelik immün denetim nokta inhibitör tedavi direncinin üstesinden gelmenin amaçlandığı bu proje 2022 yılında destek almaya hak kazandı.

Hücre dışı dolaşımsal tümör DNA'larındaki mutasyonların foliküler lenfoma hastalarında non-invazif tanı veya kemoimmünoterapi direnç biyobelirteci olma potansiyellerinin incelenmesi (Yürütücü: Can Küçük, Araştırmacılar: Mehmet Ali Özcan, İnci Alacacioğlu, Sermin Özkal, Ayça Erşen Danyeli, Xiaozhou Hu, Hongling Yuan, Tuğba Önal Süzek, Aybüke Olgun, Ahmet Şeyhanlı, Tübitak 1001 proje no: 215S750, 2016-2019): Önceden tamamlanmış olan bu projeye ilgili olan araştırma makalesi hakemlerin değerlendirmeleri sonucunda 2022 yılında "Plasma Concentrations and Cancer-Associated Mutations in Cell-Free Circulating DNA of Treatment-Naive Follicular Lymphoma for Improved Non-Invasive Diagnosis and Prognosis" başlığıyla Frontiers in Oncology (JCR IF: 5.7) dergide kabul edilip yayınlanmıştır. Bu

makaleye şu web bağlantısından ulaşabilirsiniz:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.870487/full>

Mantle hücreli lenfomalarda özgün tanı, prognoz belirteci veya tedavi hedefi olma potansiyeline sahip uzun kodlamayan RNA'ların tüm transkriptom dizi analizi yoluyla belirlenmesi (Yürütücü: Can Küçük, Araştırmacılar: Ayça Erşen Danyeli, Aybüke Olgun, Xiaozhou Hu, Hongling Yuan, Taner kemal Erdağ, Danışmanlar: İnci Alacacıoğlu, Sermin Özkal; Tübitak 3501 proje no: 116S625, 2017-2020): Önceden başarılı biçimde tamamlanmış olan bu projenin araştırma makalesi 2022 yılında hakem değerlendirme aşamalarını geçip “Whole Transcriptome Sequencing Reveals Cancer-Related, Prognostically Significant Transcripts and Tumor-Infiltrating Immunocytes in Mantle Cell Lymphoma” başlığıyla Cells dergisinde (JCR IF: 7.7) kabul edilip yayınlanmıştır. Bu makaleye şu web bağlantısından ulaşabilirsiniz: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/21/3394>

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 insan iNKT hücrelerinin proliferasyonuna ve fonksiyonlarına etkisi) (Yürütücü: Gerhard Wingender, TÜBİTAK 1001, Ref: #118Z997; 2019-2021): Bu projenin temel amacı DR4/DR5 retrograd sinyalizasyonun insan İnvariant Doğal Öldürücü T (iNKT) hücreleri üzerindeki fenotipik ve fonksiyonel etkilerinin detaylı bir şekilde karakterize edilmesidir.

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'in anti-kanser özelliği araştırılmaktadır, fakat TRAIL ve diğer ölüm reseptörleri ligandlarının tümör mikroçevresindeki immün yanıtı etkisi bilinmemektedir. Yurtdışından konsorsiyum ortakları ile yürütülen

projenin amacı bu etkinin araştırılmasıdır. TRAIL'in tümör mikroçevresindeki makrofaj polarizasyonuna etkisi Sağ Kanser 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 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 TÜBİTAK 1001 projesine başvuru yapılmış ve ilgili proje 2018 yılında 118Z997 ile kabul edilmiştir.

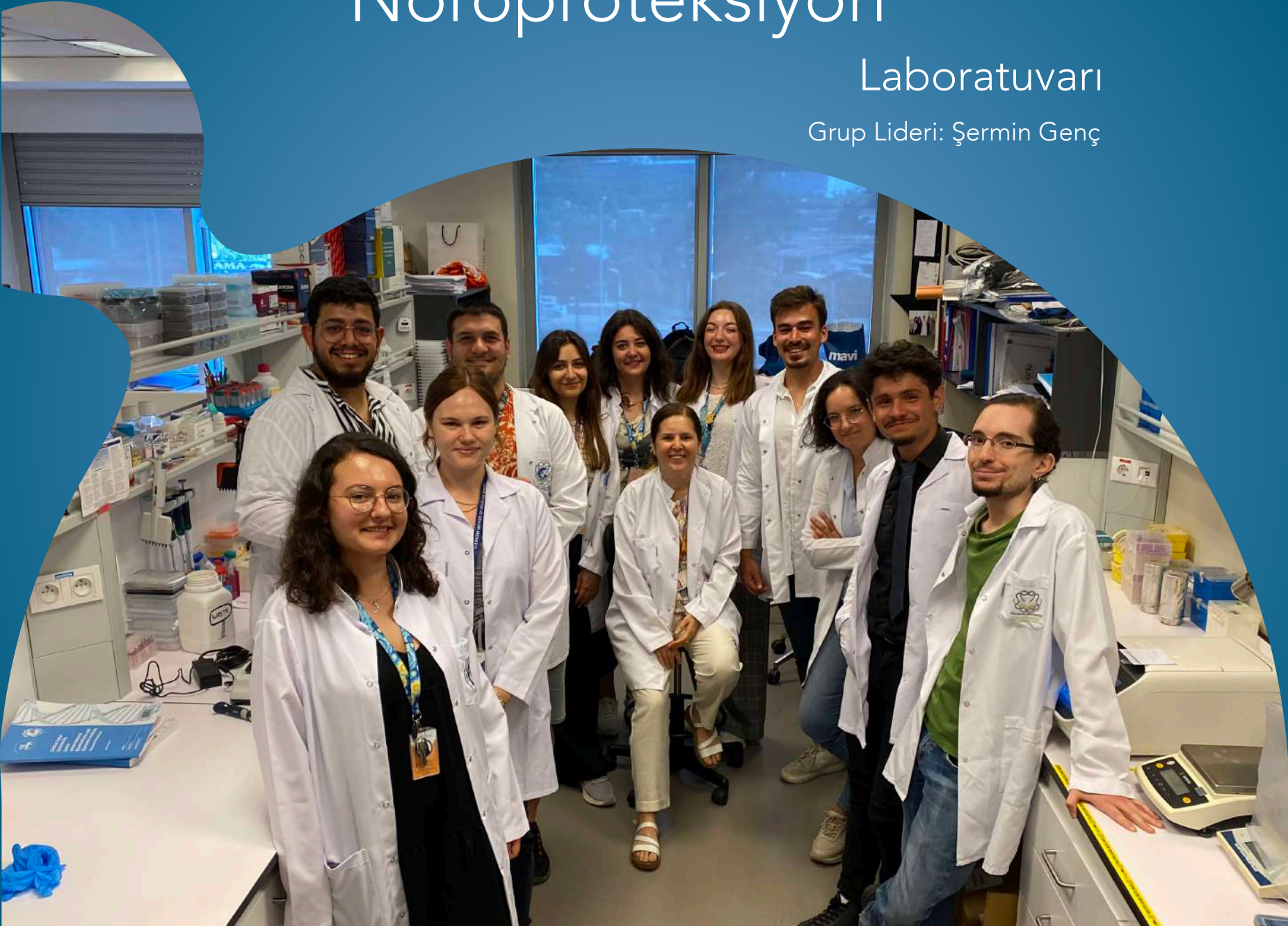
Regulation of airway inflammations by invariant Natural Killer T (iNKT) cells during allergen induced hypersensitivity and infection (Alerjen ile Uyarılan Hipersensitivitede ve Enfeksiyonda Havayolu İnflamasyonunun invariant Doğal Katil T (iNKT) Hücreleri Tarafından Düzenlenmesi) (Yürütücü: Gerhard Wingender, EMBO (European Molecular Biology Organization); Installation Grant, Ref: #3073; 2015-2021): Bu projede, havayolu inflamasyonunda ve alerjen ile uyarılan havayolu hipersensitivitesinde iNKT hücrelerinin rolü araştırılmaktadır.

Genç

Nörodejenerasyon ve Nöroproteksiyon

Laboratuvarı

Grup Lideri: Şermin Genç



Grubumuz nörodejeneratif hastalıkların altında yatan nöroinflamasyon gibi mekanizmaları anlamaya, bu hastalıklar için tanı yöntemleri geliştirmeye ve bu hastalıklar için nöroprotektif tedavi yaklaşımları üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Grubumuzda bir araştırma grup üyesi (Prof. Dr. Abdullah KUMRAL), dört misafir araştırmacı (Prof. Dr. Görsev YENER, Doç. Dr. Serap Cilaker Mıçılı, Doç. Dr. Kemal Uğur TÜFEKÇİ ve Dr. Fatma Sıla SOY) bir doktora sonrası araştırmacı, 10 doktora öğrencisi, 2 yüksek lisans öğrencisi ve bir araştırma teknisyeni olmak üzere 18 kişi yer almaktadır. Ayrıca 2022 yılında, 1 STAR bursiyeri olmak üzere, 4 lisans öğrencisi stajyer olarak çalışmıştır.

2022 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" olmuştur. Özellikle, kodlamayan RNA'lardan olan tRNA fragmanları, grubun yeni çalışma alanını oluşturmuş ve bu konuyla ilgili çeşitli proje başvuruları yapılmıştır. 2021 yılında, ana proje öneren ekip üyesi olduğumuz "Bench to bedside transition for pharmacological regulation of NRF2 in noncommunicable" başlıklı COST aksiyon başvurusu Avrupa Birliği tarafından onaylanmıştır. NRF2 geçmişte de grubumuzun çalışma alanlarından biriydi ve NRF2 sinyellemesi gelecek araştırma alanları içinde yerini alacaktır.

2022 yılında bu çalışmaları konu alan üç araştırma makalesi, iki derleme makalesi olmak üzere 5 bilimsel yayın yayınlanmıştır, 3 araştırma makalesi de yayına gönderilmiştir. Ayrıca ulusal

ve uluslararası kongrelerde 2 poster sunumu yapılmıştır. Grubumuzda 2022 yılında devam eden 6 adet 1001 projesi mevcuttur. Grubumuz 2 adet COST proje ortağıdır. 2022 yılında 2 adet 1004 proje başvurusunda (Cerrahpaşa ve İBG'nin yürütücüsü olduğu), 2 adet 1001 ve 2 adet TÜSEB proje başvurusuna katkı sağlanmıştır. Bu projelerden ayrıca 2022 yılında bir doktora öğrencimiz TÜBİTAK-2218 yurt içi doktora sonrası araştırma bursu; 1 doktora öğrencimiz EMBO- doktora sonrası uzun dönem, 1 doktora öğrencimiz EMBO-doktora dönemi kısa dönem desteği almaya hak kazanmıştır.

2022 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 çalışmalar ile, 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 iş birliği ile, Japonya'dan getirilen NEAT1 KO fareler ile, NEAT1'in NLRP3 inflamazom aktivasyonuna olan etkisi in vivo deneyler ile de gösterilmiştir. 2022 yılında, elde edilen sonuçlar Molbiyokon2022 kongresinde

poster olarak sunulmuştur. Aralık 2022’de sona eren projemizden elde edilen verilerden, 2023 yılında bir adet bilimsel makale hazırlanması planlanmaktadır.

Polarize Mikroglia Kökenli Ekzozomal MikroRNA’ların Nöral Kök Hücre Farklılaşması Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi (Danışman, TÜBİTAK 1001, 218S527, 2020-2022):

Projenin yürütücülüğü ekipte yer alan Doç. Dr. Defne Engür’den Prof. Dr. Abdullah Kumral’a geçmiştir. Mikroglia ve mikroglial polarizasyonunun gelişimsel süreçle öncül hücreler üzerinde kader belirleyici etkiler olduğu bilinmektedir. İçeriğinde mRNA, miRNA ve protein gibi kargo moleküller bulunduran mikroveziküler yapıli ekzozomların M1 ve M2 fenotipli mikroglialardan salınıp polarizasyon ile birlikte ekzozom içeriği değişmekte ve alıcı hücrelerde ekspresyon değişimleri meydana getirmektedir. Bir önceki dönemde alıcı hücrelerde meydana gelen değişimler mRNA düzeyinde incelenmiştir. Projenin ikinci aşamasında ise alıcı hücrelerdeki değişimler için fonksiyonel deneyler gerçekleştirilip, anti-inflamatuar M2 ekzozomlarının nörojenezi artırdığı bulunmuştur. Projenin sonuç raporu hazırlanma aşamasındadır. kısa süre içine tamamlanacak olan projeden bir adet bilimsel makale hazırlanmaya başlanmıştır. Projenin çıktıları biri yurtdışı biri yurt içerisinde gerçekleşen 2 uluslararası kongrede poster olarak sunulmuştur.

Alzheimer Hastalarında İnflamatuar Yanıt Değişiminin Belirlenmesi İçin 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 inflamazom 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 yabanıl 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. Geçtiğimiz dönem içerisinde tamamlanan projenin makale yazımı tamamlanmış, uluslararası bir dergide yayınlanmak üzere gönderilmiştir.

Aktive Mikroglialardan Salınan tRNA parçacıklarının Mikroglia-Nöron Etkileşimindeki rolü (Yürütücü, TÜBİTAK 1001, 2022-2024): Mikroglia hücrelerinin immun aktivasyonu ile salınan tRNA parçacıklarının mikroglia-mikroglia ve mikroglia-nöron haberleşmesinde rol oynayıp oynamadıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda in vitro ve in vivo inflamasyon modellerinde, mikroglia da ekspresyonu değişen tRNA parçacıklarının tespit edilmesidir. Bu proje nöroinflamasyonun patogeneze katıldığı birçok nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıkların mekanizmasına ışık tutacak ve tRNA parçacık hedefli yenilikçi tedavi stratejilerinin geliştirilmesine öncülük edecektir. Projenin ilk aşamasında, LPS uygulanan in vitro ve in vivo modellerden örnekler NGS için Heildelberg EMBL'e gönderilmiştir. Şu aşamada, elde edilen veriler, biyoinformatik analizler ile test edilmektedir. Biyoinformatik analizden elde edilecek olan ekspresyonu değişen tRNA parçacıkları ile fonksiyonel deneyler gerçekleştirilecektir.

Depresif bozuklukta Mitokondriyal DNA

Değişiklikleri(Araştırmacı, TÜBİTAK 1001, 2022-2025): Depresyon, yaygın görülen, yeti yitimine neden olan, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan psikiyatrik bir bozukluktur. Epigenetik çalışmalar, depresyonda çok sayıda gende metilasyon değişiklikleri olduğunu göstermektedir. Mitokondriyal genomdaki değişiklikler ve mitokondriyal epigenetik ise yeni ve güncel bir çalışma alanıdır. Mitokondriyal epigenetik, epigenetik değişikliklerin mitokondri ve mitokondriyal genoma sınırlı olarak incelendiği alanı tanımlamaktadır. Bu proje kapsamında depresyonda mitokondriyal DNA'nın (mtDNA) metilasyondaki değişikliklerin (kopya sayısı, oksidasyon ve metilasyon), bu değişikliklerin depresyonun klinik özellikleri ile (semptomatik remisyon, belirti şiddeti, algılanan stres düzeyi vb.) ve nörogenezle ilişkilerinin değerlendirilmesi incelenecektir.

Nrf2 Düzeyi ve Aktivitesini Belirlemek için SiMOA Temelli Kit Geliştirilmesi(Proje yürütücüsü, Sibel Kalyoncu, Araştırmacı, TÜBİTAK-AB COST Projesi, 2022-2025): Nrf2 seviyesinin ve aktivitesinin belirlenmesi temel araştırmalarda kullanım alanı bulduğu gibi, klinik araştırmalarda da tanısallık, ilaç etkinliğinin değerlendirilmesi ve izlemde kullanıma potansiyeli söz konusudur. Bu proje kapsamında muadili olan ELISA kitlerine göre çok daha hassas ve doğru sonuçlar veren Single molekül array (SIMOA) teknolojisi temelli, Nrf2 düzeyini ve aktivitesini gösteren bir kit geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Bu proje önerisinin amacı dahilinde; Nrf2'ye karşı antikör seçilerek ve seçilen antikörlerin bağlanma analizlerinin yapılarak Nrf2 düzeyinin belirlenmesinde optimizasyonların seçilen antikörle yapılacak, geliştirilen kitin

validasyonunun yapılacak, geliştirilen kitin in vitro örneklerde test edilecek, geliştirilen kitin klinik örneklerde test edilecektir.

Nörogenezde hipoksi hasarında tRNA parçacıklarının rolü (Proje yürütücüsü: Bilge Karaçiçek, 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.

Bilirubin NLRP3 inflamazom aktivasyonu üzerine etkisinde uzun-kodlama yapmayan RNA NEAT1'in rolü (Proje yürütücüsü: İlkan Ercan, Danışman, TÜBİTAK-2218, 2023-2025): Önceki çalışmamızda, bilirubin kaynaklı inflamazom artışı görülen mikroglia hücre ve dokularında aynı zamanda NEAT1 ekspresyon artışı saptanmıştır. Bu nedenle bu projedeki hipotezimiz, bilirubin kaynaklı inflamazom regülasyonunda NEAT1 'in görevini fonksiyonel deneyler ile in vitro ve in vivo olarak kanıtlamaktır. Aynı zamanda bunu miR-124'ü baskılayarak yapıp yapmadığını bulmak da bir diğer amacımızdır. Proje 2022 dönemi içerisinde kabul edilmiş olup, 2023 Nisan ayında başlatılacaktır.

Polarize mikroglialardan salınan ekzozomların tRNA kökenli fragmanlarının belirlenmesi ve nöroinflamasyona etkilerinin incelenmesi (Yürütücü, Yükseköğretim kurumları destekli proje, Yürütücü, 2022-devam ediyor): Kodlamayan RNA'lardan biri olan tRNA'lar, her yerde eksprese edilen, türler arasında korunmuş RNA grubudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar tRNA'ların gen ekspresyonunu regüle edici fonksiyonlarını ortaya koymuştur. tRNA'lar nükleazlar ile tRNA parçacıklarına dönüşmektedir. tRNA parçacıkları, tRNA'ların 5' veya 3' ucundan köken alan 30-35 nükleotid uzunluğundaki kısa RNA molekülleridir. Çalışmalar, hücresel stres durumunda miktarlarında artış olduğunu göstermiştir. Ayrıca, tRNA parçacıklarının pek çok fizyolojik fonksiyonun gerçekleşmesine katıldığı, tRNA parçacığının tipine bağlı olarak gen ekspresyonunu miRNA'lara benzer şekilde hem translasyonu hem de transkripsiyonu regüle ettiği ortaya konmuştur. Projedeki amacımız, mikroglia hücresinin M1 ve M2 polarizasyonu ile salınan ekzozomlarda bulunan tRNA parçacıklarının mikroglia-nöron haberleşmesinde rol oynayıp oynamadıklarının belirlenmesidir. Bu doğrultuda hipotezimiz M1 ve M2 polarize mikroglialardan salınan tRNA parçacıklarının, hücre-hücre arasındaki iletişimde rolü olduğudur. Bu doğrultuda, M1 ve M2 polarize mikroglialardan salınan ekzozomlarda bulunan tRNA parçacıklarının ve miktarlarının belirlenecek, M1 ve M2 polarize mikroglialardan salınan ekzozomların nöronlar üzerindeki etkilerinin doğrulanacak, ekspresyonu en çok değişen tRNA parçacıklarının nöronlar üzerindeki etkilerinin mimik veya inhibitör siRNA ile fonksiyonel olarak doğrulanacaktır. Projede tRNA parçacıkları ve miktarları belirlenmiştir. Bu tRNA parçacıklarının nöronlar üzerindeki etkileri

incelenmektedir.

NLRP3 inflamazom aktivasyonunun perinöronal ağlarda yarattığı değişikliklerin incelenmesi(Yürütücü, Yükseköğretim kurumları destekli tez projesi, Yürütücü, 2022-devam ediyor): Perinöronal ağlar sinir sisteminde bazı nöronların nöron gövdelerini ve dendritlerini çevreleyen, hyaluronik asit, kondroitin sülfat proteoglikanları, tenascin-R proteini ve bağ proteinlerinden oluşan hücre dışı yapılardır. Nöronların plastisitesini azaltma ve sinapsların stabilizasyonunu sağlama rolleri olduğu gibi, aynı zamanda nöronları oksijen radikallerinden korudukları da gözlemlenmiştir. Beyin bağışıklığında görevli olan mikroglia hücrelerinin nöron uzantılarını ve perinöronal ağları budadığı geçmişte raporlanmıştır; ancak inflamasyonun öncü başlatıcılarından olan inflamazom kompleksinin aktivasyonu bağlamında mikroglialın perinöronal ağlara etkisi henüz incelenmemiştir. Bu çalışmada, LPS ve ATP ile indüklenen NLRP3 inflamazom aktivasyonu modelini uygulayacağımız N9 mikroglia hücrelerini matür nörona dönüştürülmüş Neuro-2a nöronal hücreleri ile ortak kültüre alarak mikroglial NLRP3 inflamazom aktivasyonunun nöronların perinöronal ağlarında ne gibi değişiklikler yaratacağı incelenecektir. NLRP3 aktivasyonunun perinöronal ağları yıkıma uğratmasını beklenmektedir. NLRP3 aktivasyonunun bu yönde etkisinin olduğu belirlenmesi hafızayla ilişkili problemlerde NLRP3 modülasyonunun bir tedavi kapısı haline gelmesinin önünü açacaktır.

Kolostrum kökenli intranazal ekzozom tedavisinin periventriküler lökomalazi sıçan medelinde nörorestoratif etkinliğinin

değerlendirilmesi (Proje yürütücüsü: Funda Tüzün, Araştırmacı, Yükseköğretim kurumları destekli proje, 2022-devam ediyor): Periventriküler lökomalazi (PVL) prematüre yeni doğanlarda görülen beyin hasarıdır. PVL, yaşam boyu süren kalıcı sakatlıklara neden olarak önemli bir sosyal, toplumsal ve ekonomik yüke neden olmaktadır. PVL için henüz güncel spesifik tedavi stratejisi yoktur ve mevcut yaklaşım risk altındaki bebeklerin doğumdan sonra serebral perfüzyonun korunmasına yöneliktir. Bu çalışmadaki temel amacımız beyine geçebilme kapasitesine sahip kolostrum kökenli eksozomlar ile nöroprotektif ve nörorestoratif tedavi yönteminin geliştirilmesidir. Anne sütü eşsiz bir biyolojik sıvı olup içeriğindeki mezenkimal kök hücreler, mikroRNA'lar, ekstraselüler veziküller, nörotrofik mediatörler ile nutrisyon dışında da fonksiyonları olabileceğini düşündürmektedir. Eksozomlar kargolarının transferi yoluyla hücreler arası iletişime aracılık eden, hücreler tarafından endojen olarak üretilen nanopartiküllerdir. Bu doğrultuda kolostrumda bulunan eksozomların beyin dokusuna geçişinin gösterilmesi ve nörogenez ve PVL modelinde beyin hasarı üzerine etkilerinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışmamızda, kolostrumdan elde edilen eksozomların intranazal enjeksiyon ile beyin dokusuna geçişi, immünflorasan boyama yöntemiyle gözlenecektir. İkinci aşamada ise beyine geçen kolostrum kökenli eksozomların, nörogeneze etkisi ve PVL modeli uygulanan sıçanlarda nörorestoratif etkileri, Western Blot, RT-qPCR, immünflorasan boyama ve davranış testleriyle değerlendirilecektir.

Converting molecular profiles of myeloid cells into biomarkers for inflammation and cancer (Mye-InfoBank)AB destekli diğer projeler,

2021-2025): Bu COST aksiyonunu 3 toplantısına online katılım sağlanmıştır. Bu proje için henüz TÜBİTAK'a başvuru yapılmamıştır.

Bench to bedside transition for pharmacological regulations of Nrf2 in noncommunicable disease(BenBedPhar)AB destekli diğer projeler,2021-2025): Bu COST aksiyonunun 1 toplantısına online, 2 toplantısına fiziki olarak katılım sağlanmıştır. Ortaklarla 1 derleme makalesi yazılmıştır. Bu proje için henüz TÜBİTAK'a başvuru yapılmamıştır.

Değerlendirilmesi tamamlanıp kabul edilen ancak henüz sözleşmesi imzalanmamış projeler

Nöron hasarına yol açan hastalıklarda nöroglial spesifik eksozomlarda miRNA temelli tanı paneli geliştirilmesi (Cerrahpaşa Ü tarafından sunulan-Yürütücü TUBITAK 1004, 2023-2025): Projemizde nöropatolojik hastalık olan demans, bipolar bozukluk ve periventriküler lökomalazi (PVL) hastalarından elde edilecek nöroglial spesifik eksozomlardan elde edilen miRNA profilleri sayesinde hastalığın tanısına yönelik miRNA tanı kiti geliştirilmesi hedeflenmektedir. Bu amaçla her hastalık grubundan hasta ve sağlıklı gönüllüden alınacak kan örneklerinden elde edilecek serumdan nöroglial spesifik eksozomların izolasyonu sağlanacaktır. İzole edilen nöroglial spesifik eksozomlardaki miRNA profilleri yeni nesil dizileme analizi ile belirlenerek istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösteren ve hastalık tanısında biyobelirteç olma potansiyeli taşıdığı düşünülen miRNA'lar seçilerek SİMoA (Single molecular array) teknolojisi kullanılarak miRNA tanı kiti geliştirilecektir. Proje 2022 yılında sunulmuş ve kabul edilmiş olup, 2023 yılında başlatılacaktır.

Hafif bilişsel bozukluk ve Demans tanı kriterlerini karşılayan şizofreni-bipolar spektrumu hastalarının tanınmasına dair objektif yöntem geliştirilmesi(Cerrahpaşa Ü tarafından sunulan-Proje yürütücüsü Emre Bora, Araştırmacı, TÜBİTAK-1004, 2022-2025): Projede planlanan demans tanısı konan şizofreni-bipolar spektrum tanılı birey, hafif bilişsel bozukluk tanısı konan şizofreni-bipolar spektrum tanılı birey, demans tanısı olmayan yaşça eşleştirilmiş şizofreni-bipolar spektrum tanılı birey ve Alzheimer hastası incelenecektir. Katılımcılara nörobilişsel değerlendirme, sosyal bilişsel değerlendirme, göz takip hareketlerinin kaydı ve kraniyel manyetik rezonans görüntüleme uygulanacaktır. LATE sendromu ile ilişkilendirilen 5 gen olan GRN, TMEM106B, ABCC9, KCNMB2 ve APOE genetik varyasyonları hedefli sekanslama yöntemi ile incelenecektir. SİMOA ile AT (N) diye adlandırılan amiloid-beta amiloid (A), tau (T) ve nörodejenerasyon/nöral hasar (N) ölçümleri yapılacaktır. Günümüzde şizofreni ve bipolar bozukluk kapsamında gelişen demansiyel sendromun tanısı için geliştirilmiş bir biyobelirteç mevcut değildir. Bu çalışmada geliştirilecek yöntemin ciddi psikiyatrik hastalıklarda demansın erken tanısına ve katkı sağlaması ve olası biyobelirteçlerin belirlenmesi hedeflenmektedir. Proje 2022 yılında sunulmuş ve kabul edilmiş olup, 2023 yılında başlatılacaktır.

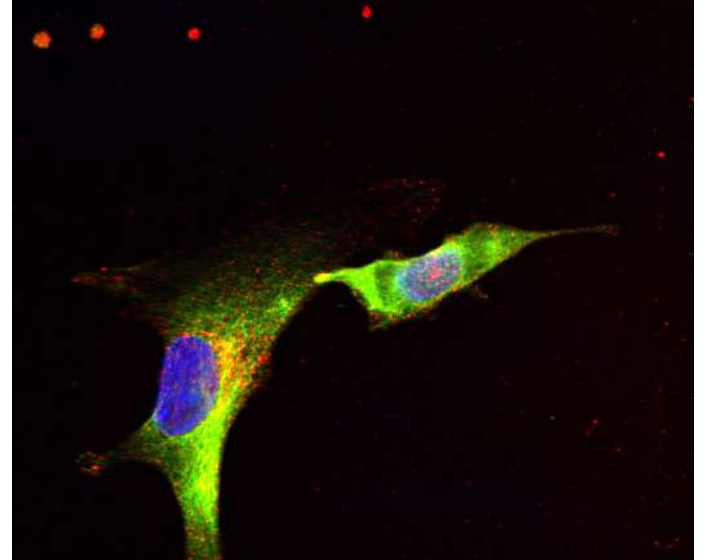
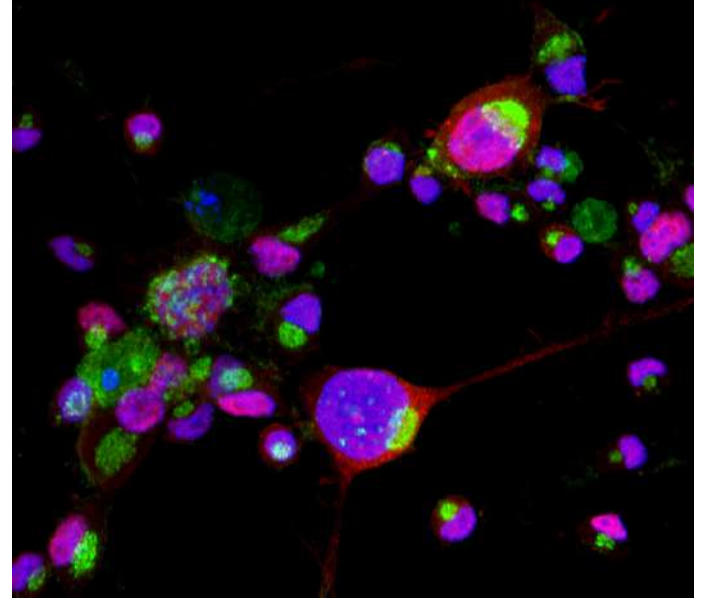
Melankolik özellikli depresyon öyküsü olan majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk hastalarının ayırıcı tanısında makine öğrenmesi kullanarak klinik, MRI ve nöron derive eksozomda proteomik analiz sonuçlarıyla tanı algoritması geliştirilmesi(Proje yürütücüsü: Pembe Keskinoglu, Araştırmacı, TÜSEB, 2022-

2024): Proje önerimizde melankolik özellikli depresyon öyküsü olan BB ve MD ayırıcı tanısındaki bu tanı zorluklarını gidermek için makina öğrenmesi kullanarak klinik, MRI ve nöron derive ekzozomda proteomik analiz sonuçlarıyla tanı algoritmasının geliştirilmesi hedeflenmektedir. Bu doğrultuda geliştirilecek ve üç aşama içerecek özgün sistem; farklı kaynaklarından gelen, düşük sayıda veri nedeniyle aktarımlı öğrenme kullanılarak eğitilecek derin ağlar ve yapay sinir ağlarının birbirlerini tamamlayıcılarının analiz edilmesi sağlanacak, veri karakteristiklerine bağlı olarak otomatik olarak belirlenen bağlı ağırlıklarla tümleştirilecektir. Elde edilen sonuçlar problemi farklı perspektiflerden değerlendiren metrikler aracılığı ile detaylı olarak analiz edilecek ve yüksek doğrulukla ayırıcı tanı sağlayabilen bir sistem geliştirilecektir.

Seçilmiş Makaleler

1. Durur DY, Tastan B, Ugur Tufekci K, Olcum M, Uzuner H, Karakulah G, Yener G, Genc S. Alteration of miRNAs in Small Neuron-Derived Extracellular Vesicles of Alzheimer's Disease Patients and the Effect of Extracellular Vesicles on Microglial Immune Responses. J Mol Neurosci. 2022 Jun;72(6):1182-1194. doi: 10.1007/s12031-022-02012-y. Epub 2022 Apr 29. PMID: 35488079.
2. Olcum M, Tufekci KU, Durur DY, Tastan B, Gokbayrak IN, Genc K, Genc S. Ethyl Pyruvate Attenuates Microglial NLRP3 Inflammasome Activation via Inhibition of HMGB1/NF- κ B/miR-223 Signaling. Antioxidants (Basel). 2021 May 8;10(5):745. doi: 10.3390/antiox10050745. PMID: 34066647; PMCID: PMC8151120.
3. Arioğlu B, Tastan B, Tarakcioglu E, Tufekci

KU, Olcum M, Ersoy N, Bagriyanik A, Genc K, Genc S. Melatonin Attenuates LPS-Induced Acute Depressive-Like Behaviors and Microglial NLRP3 Inflammasome Activation Through the SIRT1/Nrf2 Pathway. Front Immunol. 2019 Jul 2;10:1511. doi: 10.3389/fimmu.2019.01511. PMID: 31327964; PMCID: PMC6615259.



Oktaay

Nörogenomik

Laboratuvarı

Grup Lideri: Yavuz Oktay



2019 ve 2020 yıllarında tamamlanan TÜBİTAK destekli projelerden 6 adet araştırma makalesi 2022 yılında yayımlanmıştır; bunların 5 tanesi SCI/SCI-E kapsamındaki uluslararası dergilerde, 1 tanesi TÜBİTAK/ULAKBİM-TR dizinindeki dergilerde yayımlanmıştır. Ayrıca, 3 adet araştırma ve 1 adet davetli derleme makalemiz kabul almıştır ve yayım aşamasındadır. 2022 yılında basılan yayınlar Brain (Q1), Orphanet Journal of Rare Diseases (Q1), European Journal of Neurology (Q1), Journal of Autism and Developmental Disorders (Q1) ve Biochimica et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms (Q1) gibi nöroloji ve genetik alanlarının en önde gelen dergilerinde yayımlanmıştır.

Bu projelerde tanımlanan yeni hastalık geninin ileri düzey fonksiyonel çalışmalarına bu yıl da devam edilmiştir. Bu çalışmalardan biri olan ve ilk defa ağır gelişimsel bir nörolojik hastalıkla ilişkilendirdiğimiz KATNAL2 genine dair iPSC temelli araştırmalar TÜBİTAK-1001 programı kapsamında 2020 yılından bu yana desteklenmektedir (120S404, Yürütücü: Prof. Semra Hız, Araştırmacı: Dr. Öğr. Üy. Yavuz Oktay) ve bu projeden şu ana kadar bir adet araştırma makalesi, ICNC 2022 Uluslararası Çocuk Nöroloji Kongresi'nde bir adet sözlü bildiri; Epilepsia'da özeti yayımlanan bir başka uluslararası kongre bildirisi yayımlanmıştır. Yine ilk defa bizim laboratuvarımızın tanımladığı hastalık genlerinden bir diğeri olan PTPMPT1 ile ilgili yapılacak fonksiyonel çalışmalar için ise TÜBİTAK-1002 desteği kazanılmış ve 2022 yılı içinde bu proje tamamlanarak sonuç raporu TÜBİTAK tarafından kabul edilmiştir. Birleşik Krallık'taki kollaboratörlerimizde bu gene dair bulgularımızı sunacağımız bir manuskript

hazırlama aşamasındadır.

Araştırmacı olarak yer aldığımız ve TÜSEB tarafından desteklenen (2019-TA-01 Sistem Biyolojisi ve Biyoinformatik Stratejik Ar-Ge Proje Çağrısı) "Omik verileriyle kişiye özgü kanser sürücü gen keşfine yönelik özgün hesapsal yaklaşımlar" başlıklı projenin (Yürütücü: Doç.Dr. Hilal Kazan, Antalya Bilim Üniversitesi) 2022 yılı içinde tamamlanmış olup sonuç raporu TÜSEB tarafından kabul edilmiştir. 2022 yılı içinde tamamlanan bir diğer proje ise yürütücülüğünü Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Şevket Erbil Ünsal'ın yaptığı "Juvenil idiopatik artritli hastalarda klinik bulguların periodontal mikrobiyota ile ilişkisi" projenin sonuç raporu DEÜ-BAP komisyonu tarafından kabul edilmiştir; bu projeden üretilen bir makalenin yazımı tamamlanmış olup uluslararası bir dergide hakem değerlendirme aşamasındadır.

2020 yılında tamamlanan Dokuz Eylül Üniversitesi BAP destekli bir başka projeden (Sendromik Olmayan, Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı İkisi de Etkilenmiş İkiz Çocuk ve Ergenlerin ve Anne Babalarının Genomlarının Tüm Genom Dizileme Yöntemi ile Analizi) üretilen tüm genom dizileme (WGS) verilerinin kullanıldığı bir çalışmayı ise danışmanlığını yürüttüğüm yüksek lisans öğrencisi Kaan Okay tamamlamış ve sonuçları Journal of Autism and Developmental Disorders (Q1) isimli dergide 2022 yılı içinde yayımlanmıştır.

"Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler (PANTER)" 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 (İng. Bridging) amaçlarına hizmet edecek yeni nesil DNA dizileme teknolojilerini kullanan bir genetik analiz kiti geliştirilmesi hedeflenmektedir. Ekim 2021 itibari ile başlanan projenin şu ana kadar tamamlanan kısmında hedeflenen genlerin ve mikrosatellitlerin büyük kısmının (%70-90) multipleks olarak çoğaltılması ve NGS dizilemelerine dair protokoller optimize edilmiştir. Gen füzyonlarını saptamaya yönelik RNA-seq protokolünün optimizasyonuna ve verilerin analizinde kolaylık sağlayacak yazılım platformunun geliştirilmesine devam edilmektedir.

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 progenitor 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. Devam eden kurtarma (İng. rescue) deneylerinde, varyantın patojenik etkisi doğrulanmış olacak ve etki mekanizmaları daha kapsamlı olarak anlaşılacaktır. Bu proje bir doktora tezine temel teşkil etmektedir ve tez savunma sınavı Şubat 2023’te gerçekleştirilecektir.

İlk Defa Ağır Nörogelişimsel Bir Fenotip ile İlişkilendirilen ‘Protein Tirozin Fosfatase Mitokondriyal 1 (Ptpmt1) Genindeki Patojenik Bir Kırpılma-Bölgesi Varyantının Mitokondriyal Enerji ve Hücrel 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 hücrel 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 sonuç raporu TÜBİTAK tarafından kabul edilmiştir. Elde edilen veriler ışığında hazırlanan ancak desteklenmeyen bir proje önerisi tekrar TÜBİTAK-1001 programına sunulacaktır.

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. RNA-seq analizleri tamamlanmış ve IDH mutasyonlarının NPC'lere etkilerine dair kritik genler belirlenmiştir. Bu genlerle birlikte MYC ve TERT genlerindeki epigenomdeğişimleri MeDIP-qPCR(metilasyon), ChIP-qPCR (H3K4me3 ve H3K27ac) ve 4C-seq yöntemleri ile analiz edilmektedir. Böylelikle bugüne kadar ilk kez nöral progenitör hücre epigenomunda gliom-spesifik erken değişimler haritalanmaktadır. Bu çalışmalar bir doktora öğrencisinin tezine temel teşkil etmektedir.

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 sonucunda literatürdeki yöntemlerden farklı ve daha verimli bir Cas9-aracılı Nanopore dizileme protokolü oluşturulmuştur.

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 ikibuçuk yılında hedeflenen sayıda (İzmir merkezli >100 aile) hasta çalışmaya dahil edilmiştir ve >50 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.

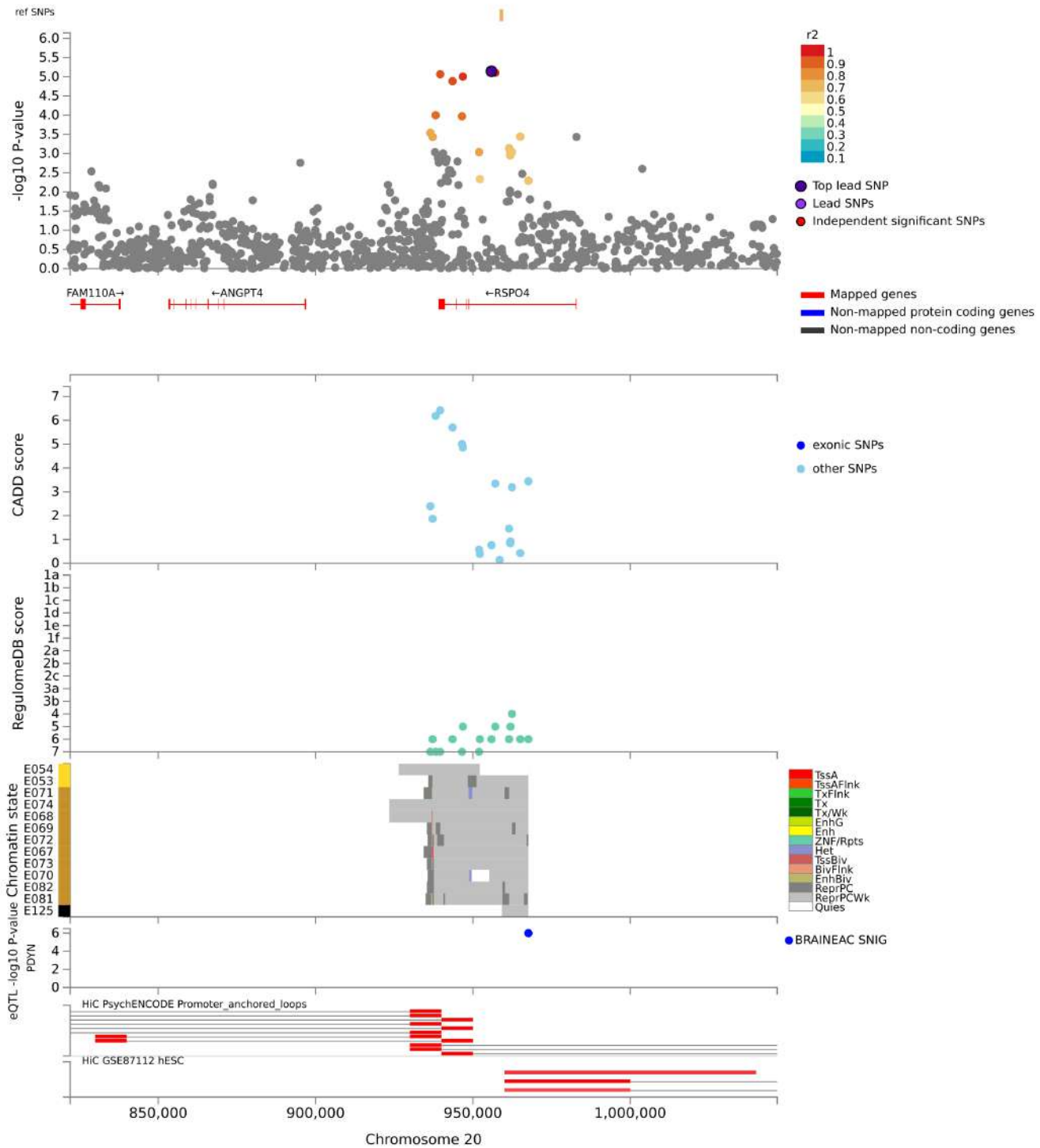
Obsesif-Kompulsif Bozuklukta İnflamazom Genlerinin Metilasyon Seviyelerinin Sağlıklı

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 başlanabilmektedir, ancak hedeflenen sayıda gönüllüye ulaşılmış olup kan örneklerinin alınmış ve DNA izolasyonları tamamlanmıştır. Devam eden çalışmalarda, hedefli metilasyon dizileme için Nanopore dizileme yöntemleri optimize edilmektedir.

“Kişiyi 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): Kişiyi özgü mikrobiyom, genom, ve davranış verilerini integratif biçimde analiz ederek kişiyi özgü optimal diyet örüntülerini sunan bir ürün (“NovaMe”) ortaya çıkarmayı hedefleyen bu proje 2022 yılı içinde tamamlanmıştır ve sonuç raporu kabul edilmiştir. Program kapsamında “Solaris Genomic Health” isimli startup firma Dr. Oktay ve Dr. Karakülah ortaklığında limited şirket olarak kurulmuştur.

“Genomik Araştırma ve Uygulamalar için

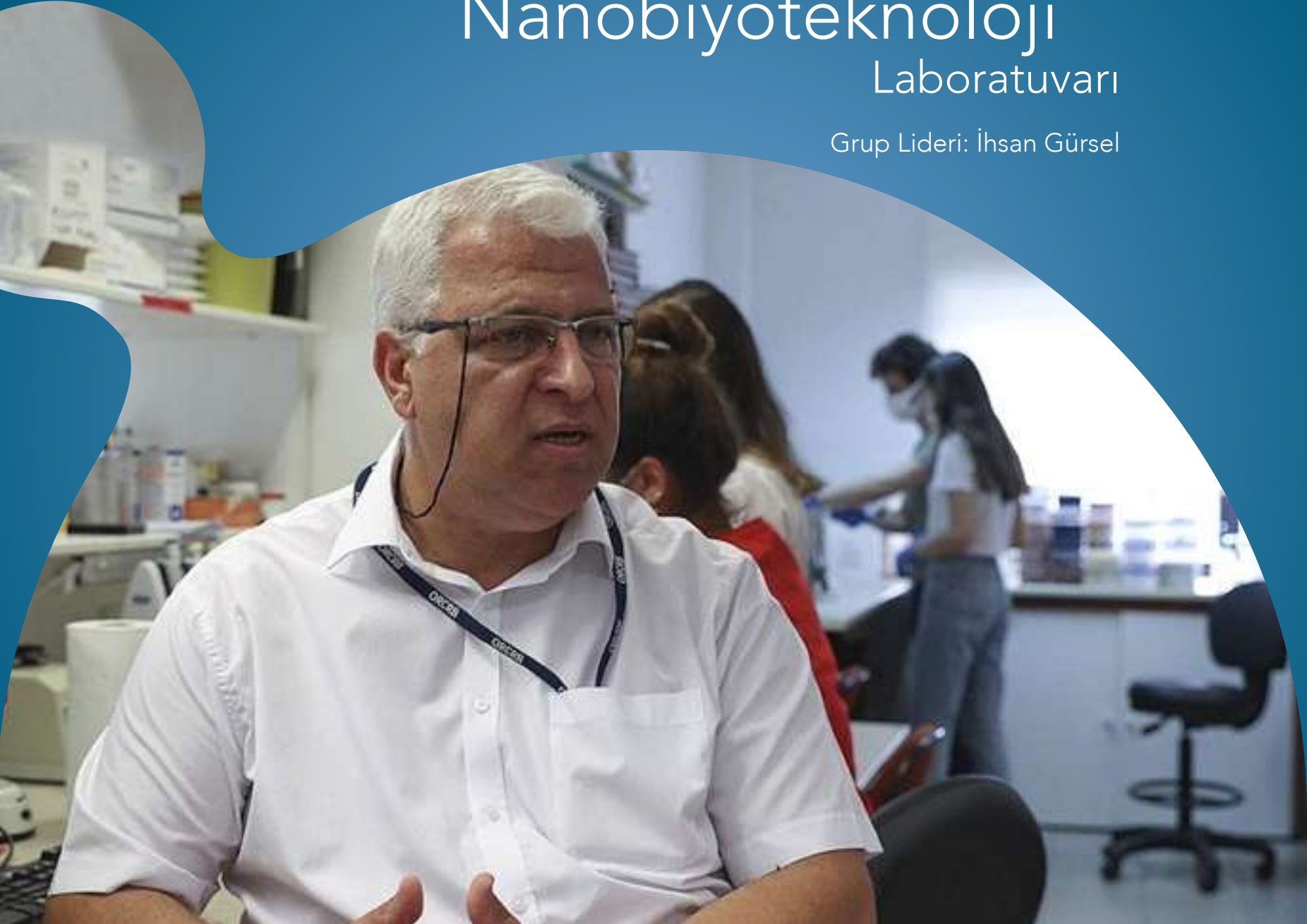
Dinamik Onam Destekli Mahrem Saygın Federe Arama ve Analitik Platformu (G-FED)” (Başvuru sahipleri: Gökhan Karakülah, Yavuz Oktay, Research Ecosystems-İYTE Teknopark, TÜBİTAK TEYDEB 1507 Programı): “Solaris Genomic Health” isimli startup firmamız ve İYTE Teknopark’ta yerleşimli Research Ecosystems startup ortaklığında yürüttüğümüz bu projede, Türkiye’de ilk defa genom verilerinin federe bir ağ üzerinde, mahremiyet-saygın ve dinamik onama izin verecek biçimde paylaşılmasını sağlayacak bir yazılım/platform geliştirmektediriz.



Thorlab

Adjuvant İnovasyonu ve Nanobiyoteknoloji Laboratuvarı

Grup Lideri: İhsan Gürsel



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):

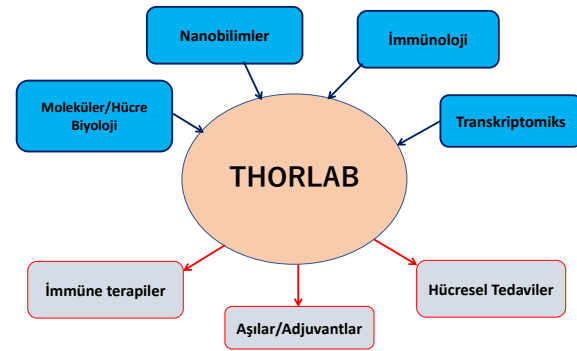
Thorlab adjuvant inovasyonu ve nanobiyoteknoloji araştırma grubu disiplinler arası translasyonel araştırmalar yürüterek yeni tedavi yöntemleri ve teknolojileri geliştirmeyi hedeflemektedir. Thorlab, moleküler hücre biyolojisi, İmmünoloji, Nanobiyobilimler ile transcritomiks alanlarındaki bilimsel bilgilerini harmanlayarak kanser immün terapiler, aşılar ve hücresel tedaviler alanlarında çözümler oluşturmayı hedeflemektedir (Şema I).

Araştırma Laboratuvarımızın bilimsel çalışmalarının evrensel bilime sağladığı en önemli katkı, doğal bağışıklık konusundadır. Ayrıca Thorlab aşı teknolojisinde uygulanmak üzere adjuvantlarla antijenlerin etkilerini ve kararlılıklarını koruduğu ve yüksek verimle hapsedilebildiği nano-taşıyıcı sistemlerin (lipozomal ve eksozomal sistemler gibi) ilk uygulayıcılarındandır. Özellikle çeşitli lipozom hazırlama yöntemleri ile Nanoring teknolojisinin buluşlarında kritik katkı sağlamıştır. Bilimsel çalışmalarımız hem bakteri, hem de memeli DNA'sının belli bölgelerinin immün düzenleyici karakteri bulunduğunu ve immünterapide kullanılabileceğini göstermiştir. Buna ek olarak immün yanıtın oluşmasında belli dizindeki nükleik asitlerin tehlike sinyali olarak algılanarak konağın savunmasında kritik katkı sağladıklarını açığa çıkarmıştır. Thorlab'daki bilim insanları, ilk defa memeli genomunun telomerik bölgesini oluşturan korunmuş

“TTAGGG motifinin” immünbaskılayıcı özelliğini keşfetmiştir. Bu buluş sayesinde süpressif motif içeren oligonükleotidlerin otoimmün ve otoenflamatuvar hastalıkların tedavisine yönelik klinikfazçalışmalarınbaşlamasınaöncülüketmiştir. Thorlab'da çalışan araştırmacılar COVID-19 pandemisi sürecinde “Virüs Benzeri Parçacık-VLP” teknolojisine dayalı aşının tasarlanıp geliştirilmesine ve klinik faz çalışmalarıyla ilk kez insanda denenerek etkinliğinin belirlenmesine öncülük etmişlerdir.

Thorlab, DNA ve RNA moleküllerini terapötik ajanlar olarak değerlendirerek değişik nanoyapıları tasarlayarak vücuda verildiğinde kolayca yıkılabilen ve etkinliklerini kaybeden bu moleküllerin stabilitelerini sağlayıp aynı zamanda ilgili hücrelere hedefleyerek biyoyararlanımlarını ve tedavi edici etkilerini artırmak üzere teknolojiler de geliştirmektedir (Şema II).

THORLAB: Disiplinlerarası uygulamalarla klinik yaklaşımlar



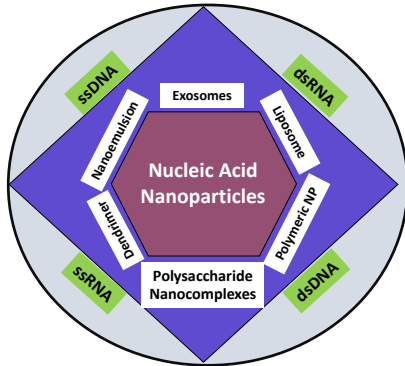
Şema I. Thorlab'ın gücü ve bilimsel hedefleri

Thorlab, genetik materyalleri (DNA/RNA), bulaşıcı ve otoimmün hastalıkların tedavisinde, kanser immüterapiğinde ve yeni nesil koruyucu ve terapötik aşı tasarımı için nanoteknolojik yöntemler sayesinde tasarlayarak evrensel bilime kritik katkılar sağlamaktadır. Ayrıca Thorlab, biyoyıkımlı doğal polimerlerin biyomalzeme olarak geliştirilip ilaç taşıyıcı ajan olarak kullanılmasına ve lipozomların aşı sistemlerine katılmasına yönelik özgün katkılar sağlayan bir geçmişe de sahiptir.

Yürütülen Projeler:

COVID-19'a karşı VLP aşısı: İnsanlarımızı pandemiden korumak amacıyla TÜBİTAK tarafından oluşturulan konsorsiyumda yer alan Virüs Benzeri Parçacık (VLP) teknolojisine dayalı COVID-19'dan korunmaya yönelik geliştirilen aşı Thorlab'ın da bulunduğu ekip tarafından tasarlanmıştır. Nobel İlaç firmasında teknoloji transferi sürecinin ardından GMP üretimi tamamlanmış ve yıllar sonra Türkiye'nin ilk yüksek

Nükleik asit yüklü nanoparçacıkların değişik yöntemlerle hazırlanışı



Şema II: Thorlab DNA ve RNA moleküllerini değişik nanotaşıyıcı sistemlere yükleyerek nükleik asit içeren nanoparçacık hazırlayarak terapötik uygulamalarda kullanmaktadır.

teknolojiye sahip inovatif aşı adayı olarak insan Klinik Faz I denemelerine başlamıştır. VLP aşısı Faz II sürecini tamamlamıştır ve Faz III için onay beklemektedir.

Korunma ve Tedavi Ulusal Platformu (Kor-Tup): 21. Yüzyılın pandemiler yüzyılı olacağını destekleyen en güçlü kanıt, 5 büyük salgının son 20 yılda gerçekleşmiş olmasıdır. Sırayla SARS, Domuz gribi, MERS, Ebola ve son olarak tüm insanlığı tehdit etmeye devam eden COVID-19 pandemisi insanlığın psiko-sosyal dengelerini ve ülkelerin ekonomilerini alt üst etmiştir. Salgının bulaşıcılığı, öldürücülüğü ve etki süresi ne kadar yüksekse ekonomik kaybının da o denli yüksek olduğu bilinmektedir. COVID-19 pandemisi insanlık tarihinin en ağır pandemileri arasında ilk sıralara yerleşmiştir. Bu pandemi döneminde Türkiye'deki aşı Ar-Ge çabaları göstermiştir ki deneyimli ekiplerle oluşturulan konsorsiyumların oyuncularını birlikte çalışıp güçlenerek kısa zamanda daha çok iş başarabilmektedirler. Bu kültürü ülkemizde yerleştirmek ve kalıcı kılmak gelecekte daha büyük projeleri başarmanın kilit unsuru olacaktır. İnsanlığı tehdit eden sağlık sorunlarında hazırlıklı ve deneyimli ekiplerle etkin korunma stratejileri geliştirerek can ve ekonomik kayıplar minimize edilebilecektir. Korunma ve Tedavi Ulusal Platformu, ülkemizin olası salgın ve pandemilerde hızla refleks gösterebilecek, sürekliliği sağlanmış, güçlü iş birliklerini oluşturmuş, altyapılarını teknolojinin gereksinimlerine uygun hazırlamış kritik oyuncuların birlikte hareket edebildiği bir ekosistemi oluşturmak için oluşturulmuştur. İBG'nin liderliğindeki bu platformda üç ana odak stratejik hedef bulunmaktadır. Ekosistemin paydaşları sayesinde A) viral, bakteriyel,

paraziter ajanlara karşı (birçoğunun halen ticari aşısı bulunmayan) koruyucu aşı geliştirmektir (toplam 7 adet). B) İleride olası bir pandemi veya salgın durumunda, evrensel bir iskeletin üzerine in-silico verileri kullanarak SpyCatcher/ SpyTag teknolojisi ile inşa edilecek ilgili salgın/ pandemi ajanına karşı hızla aşı geliştirebilecek bir teknolojinin geliştirilmesini sağlamaktır. (C) Aşılarda kullanılacak yeni nesil adjuvanların keşfiyle korunmayı daha kalıcı kılabacak formülasyonlar geliştirmek hedeflenmiştir.

Seçilmiş Yayınlar:

1. V. Yazar, IC. Yilmaz, A. Bulbul, DM. Klinman, I Gursel, Gene Network Landscape of Murine Splenocytes Reveals Integrin Complex as the A151 Oligodeoxynucleotide-Responsive Hub Molecule in the Immune Cell Transcriptome, Molecular Therapy-Nucleic Acids, (in press)
2. E. Ciftci-Dede, N. Bozbeyoğlu, I Gursel, F. Korkusuz, F. Bakan-Misirlioglu, P. Korkusuz, Comparative Analysis of Magnetically Activated Cell Sorting and Ultracentrifugation for Exosome Isolation from Human Mesenchymal Stem Cell Culture Supernatant, PLOS ONE, (accepted)
3. S.H Bal, E. Sağıdilek, M. Karaçay, M. A. Kızmaz, L. T. Kumaş, F. E. Can, M. Yildirim, T. Canavar-Yildirim, D.Koşay-Gülkaya, D. Yöyen-Ermiş, F. Budak, Y. Heper, I. Gursel, H. B. Oral. The Effect of Exosomes Released from Apheresis Platelet Concentrates Under the Impact of Gamma Irradiation and Storage Time upon the Platelet Aggregation and Hemostasis. Blood Transfusion Aug 9. doi: 10.2450/2022.006-22., 2022.
4. Sérgio P Camões, O. Bulut, V. Yazar, M

Gaspar, S. Simões, R. Ferreira, R. Vitorino, J M. Santos, I. Gursel, JP. Miranda, 3D-MSCs A151 ODN-Loaded Exosomes are Immunomodulatory and Reveal a Proteomic Cargo that Sustains Wound Resolution, J Advanced Research, 41:113-128, 2022.

5. IC.Yilmaz, EM. Ipekoglu, A. Bulbul, N. Turay, M. Yildirim, I. Evcili, NS. Yilmaz, N. Guvencli, Y. Aydin, B. Gungor, B. Saraydar, AG. Bartan, B. Ibibik, T. Bildik, I. Baydemir, HA. Sanli, B. Kayaoglu, Y. Ceylan, T. Yildirim, I. Abras, IC Ayanoglu, SB. Cam, EC. Dede, M. Gizer, O. Erganis, F. Sarac, S. Uzar, H. Enul, C. Adiyay, G. Aykut, H. Polat, IS. Yildirim, S. Tekin, G. Korukluoglu, HE. Zeytin, P. Korkusuz, I. Gursel, M. Gursel, Development and Preclinical Evaluation of Virus Like Particle Vaccine Against COVID-19 Infection, Allergy, 77:258-270, 2022
6. F. Eroglu, V. Yazar, U. Guler, M. Yildirim, T. Yildirim, T. Gungor, E. Celikkaya, D. Karakaya, N. Turay, E. C. Dede, P. Korkusuz, B. Salih, M. Bulbul, I. Gursel, Extracellular Vesicles of Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome Patients have Higher RAC1 and Induce Recapitulation of Phenotype in Podocytes, A.J.Physiol-Renal Physiol., (with an Editorial Comment), 321 (5):F659-F673, 2021
7. M. Yildirim, T.C. Yildirim, N. Turay, T. Bildik, B. Ibibik, I. Evcili, P.G. Ersan, U.M. Tokat, O. Sahin, I. Gursel, TLR Ligand Loaded Exosome Mediated Immunotherapy of Established Mammary Tumor In Mice, Immunol. Letts, 239:32-41, 2021

Alotaibi

Transkripsiyonel Düzenleme

Laboratuvarı

Grup Lideri: Hani Alotaibi



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

114Z245 ve 117Z223 numaralı tamamlanmış TÜBİTAK projelerimiz kapsamında elde ettiğimiz veriler bazı transkripsiyon faktörlerini ön plana çıkarmaktadır: Elf3, Grhl3, Cebpa, Ahr, ve Nfya gibi.

Bu faktörler tarafından yönetilen epigenetik yeniden düzenlenmenin kapsamını anlamak için seçilen transkripsiyon faktörlerinin bazılarının hedeflerinin belirlenmesi ve MET sürecinde hücrenin kromatin altyapısında meydana gelen değişimlerin RNA-Seq ve ChIP-Seq yöntemleriyle incelenmesi gerçekleştik. Buna göre belirli transkripsiyon faktörleri (Grhl3 gibi) MET sürecinin ilk 24 saatlik zaman dilimi içerisinde üretilen H3K4me3, H3K27me3 ve H3K9Ac yönetme potansiyeline sahip olduklarını gördük.

2022 yılında, çalışmalarımız lncRNA ve DNA metilasyonu üzerinde yoğunlaşmıştır. Elde ettiğimiz RNA-Seq verileri sonucunda keşfettiğimiz yeni ve daha önce tanımlanmamış lncRNA'ların gen ifadelerini analiz etmiştik. Bu çalışmalar aynı zamanda, MET ile ilişkili bu yeni genlerin önemini ve hangi yolları

etkileyebileceklerini gösterecektir. Öte yandan aynı verilerden MET ile ilişkili bulduğumuz bilinen lncRNA'ların bazıları MET için kilit roller oynadıklarını tespit etmiştik. Bundan sonraki analizlerde bu lncRNA'lara odaklanarak biyolojik rolü ve metastaz için önemli olan MET için diagnoz veya ilaç hedeflemek açısından uygunluklarını araştıracağız.

İBG'den, Ege ve Hacettepe Üniversitelerinden ortaklaşa yapılan ve yürütülen projelerde yer almaktayız ve bu çalışmalar kapsamında histon varyantları, transpozonlar ve mikroRNA'ları analiz etmeye başlamıştık. Tüm bu analizleri MET odaklı olup ortak bir çerçevede yer almaktadır.

2022 yılında 3 araştırma makalesi yayınlamıştık.

2022 yılında iki adet 1001 projemiz (219Z034 ve 122Z886), 1 adet ikili işbirliği (Bosphorus 120N556) projemiz devam etmektedir. Ayrıca, yeni kabul edilen TÜSEB ve ADEP projelerimiz sözleşme hazırlığındadır.

2022 yılında ekibimizde doktora ve yüksek lisan öğrencileri yanı sıra, DEÜ lisans öğrencileri de yer almaktadır.

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 bağlanmıştır. Sentezlenen AİK'nın fizikokimyasal ve biyolojik karakterizasyonu ve sitotoksik etkisinin in vitro çalışmaları tamamlanmış ve projeye ilişkin sonuç raporu TÜBİTAK' a gönderilmiştir.

Kanser ve Osteoporoz Tedavisi için 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

üretile 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. Projenin sanayi ayağında devam eden çalışmalara ilişkin sonuçlar ile İBG tarafında elde edilen sonuçlar tutarlı olup bu kapsamda çalışmalar başarı ile devam etmektedir. 01.03.2023 tarihinde projeye ait sonuç raporu tamamlanarak TÜBİTAK' a gönderilmesi kararı alınmıştır.

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 antikorlardır. Bu proje kapsamında yumurtalık kanserini hedefleyen; potensi, kalite ve güvenlik bakımından referans antikora yüksek düzeyde benzerlik gösteren biyobenzer monoklonal antikorun üretilmesi ve üretilen antikor biyobenzeri, fiziko-kimyasal ve biyolojik olarak karakterize edilmesi hedeflenmiştir. Bu kapsamda gerçekleştirilen çalışmalar ile projenin 2. Dönemi tamamlanmış olup çalışmalar proje iş-zaman çizelgesine uygun olarak devam etmektedir.

Ovaryum Kanseri Yönelik Yeni Nesil

Terapötik Antikor-İlaç Konjugatı Sentezi ve Karakterizasyonu (Yürütücü, TÜSEB, Ref: #7042, 2021- 2023):

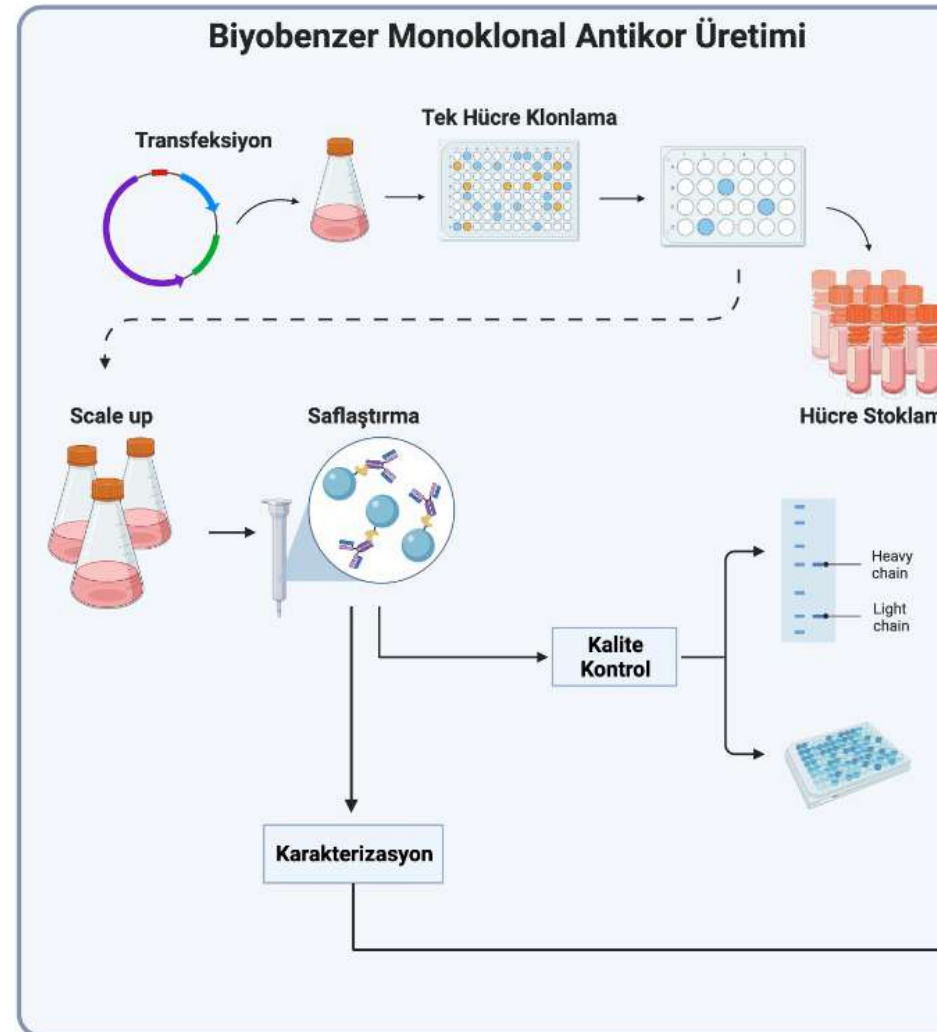
Jinekolojik kanserler içerisinde yüksek mortaliteye sahip ovaryum kanserinde, hastalığa özgü semptomların erken evrelerde gözlenmemesi, tedavi için kullanılan platin bazlı kemoterapötik ilaçlar hastanın yaşam kalitesini ciddi derecede etkileyen yan etkilere sahip olması ve çoklu ilaç direnci oluşturmaları 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 antikor kullanılmaktadır. Konjugasyon çalışmalarında kullanılan sitotoksik ilaç mikrotübül-hedefli bir sitotoksik ilaç olup, ADC sentezi sitotoksik ilacın bir bağlayıcı ile monoklonal antikora konjuge edilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen olan ADC'nin fizikokimyasal karakterizasyonu tamamlanmış olup, terapötik etkinliğinin farklı karakterlere sahip ovaryum kanseri hücre hatları üzerinde in vitro olarak araştırılması devam etmektedir.

Yayınlar

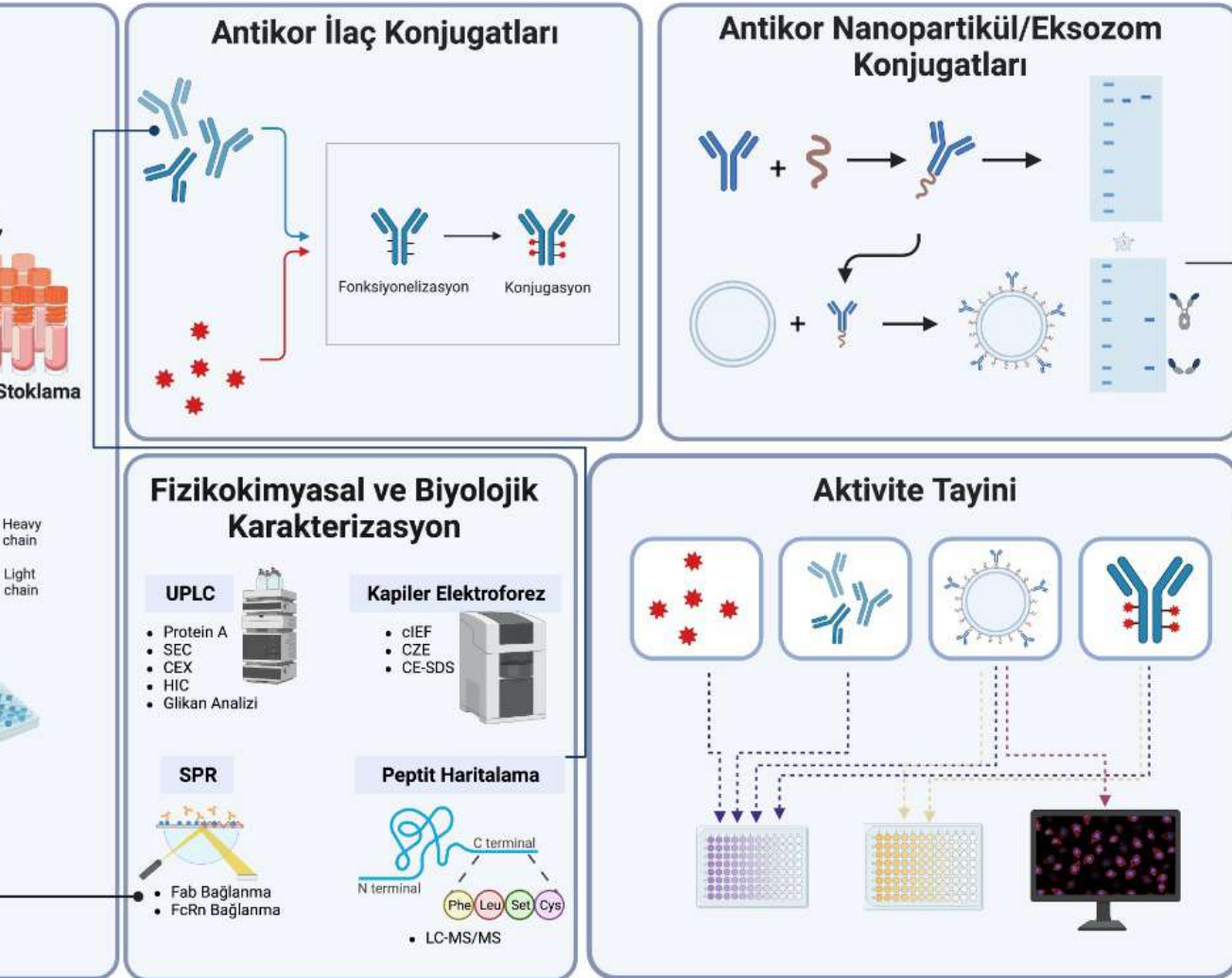
- Exosomes released from cisplatin-resistant ovarian cancer cells modulate the reprogramming of cells in tumor microenvironments toward the cancerous cells. G Yilmaz, Z Tavsan, E Cagatay, G Kursunluoglu,

H Ayar Kayalı Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023.

- The elevated D-2-hydroxyglutarate level found as a characteristic metabolic change of colon cancer in both in vitro and in vivo models. E Bulut Atalay, H Ayar Kayalı. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2022.



- Half-Sandwich Arene Ruthenium (II) Thiosemicarbazone Complexes: Evaluation of Anticancer Effect on Primary and Metastatic Ovarian Cancer Cell Lines. S Güler, H Ayar Kayalı, EO Sadan, B Sen, E Subaşı. Frontiers in pharmacology, 2022.



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 Örneklemeye 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 örneklemeye temelinde çalışan, orijinal Optik Eş-fazlı Tomografi (Optical Coherence Tomography) cihazının geliştirilmesi ve prototip cihazın inşası amaçlanmaktadır. Bu yeni nesil görüntüleme cihazı ile Volümler Arası Doppler-OCT tekniği ve Volümler Arası Faz Değişimi OCT Anjiyografi tekniği kullanılarak, uzatılmış derinlikten video hızında, mikro 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. PCT patent başvurusuna gelen olumlu rapora istinaden USPTO 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-ısısal 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 ve bir adet PCT başvurusu tamamlandı; iki adet SCIE araştırma makalesi; dört 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; SPIE 2022 Photonics West, San Francisco); dört adet Proceedings yayın; bir adet ULAKBİM araştırma makalesi; beş adet ulusal

özet konferans bildirisi.

Optik Eş-fazlı Tomografi için Tamamen Fiber Optik Öğelerden Kurulu Çoklu-Megahertz Hızında Optik Dalgaboyu Tarayan Lazer (Yürütücü: Serhat Tozburun, TÜBİTAK 3501, Ref: #116F192, 2017-2020): Araştırma projesi ile yeni bir dalgaboyu filtreleme tekniği kullanılarak, yaklaşık 90-nm genişliğinde bir optik bant aralığını çoklu-hertz seviyesinde tarayabilen bir dalgaboyu-tarayan lazer ışık kaynağı geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Geliştirilen lazer, 80 nm optik bant genişliği, >16 MHz A-çizgi tarama tekrar hızı, 16.1-µm eksen çözünürlüğü ve 0.6 mm eş-faz boyu üretir. Proje, 08/05/2021 tarihinde başarıyla tamamlanmıştır. Şimdiye kadarki proje çıktıları: bir adet SCIE araştırma makalesi; üç adet uluslararası konferans sunumu (SPIE 2020 Photonics West, San Francisco; SPIE/OSA 2021 European Conferences on biomedical Optics, Munich; SPIE 2022 Photonics West, San Francisco); üç 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-µm 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 çalışma Yüksek Lisans tezine konu teşkil etmektedir. Önerilen hibrit sistem, LSU tekniğinin başarıyla klinik uygulamalara ve özellikle, vagus sinir uyarımı uygulamalarına etkin bir şekilde taşınması için yeni ısısal hasar kontrol yaklaşımlarına olan ihtiyacı karşılamaya yönelik olduğu değerlendirilmiştir. Şimdiye kadarki proje çıktıları: bir adet uluslararası konferans sunumu (SPIE 2022 Photonics West, San Francisco); bir adet Proceedings yayın; iki adet ulusal özet konferans bildirisi.

Hassas Fototermal Koagülasyon Derinliği Üreten ve Konumlamaya İmkân Veren Bir Endoskop Başlığı (Yürütücü: Serhat Tozburun, TÜBİTAK 1001, Ref: #122E157, 2022-2025): Araştırma projesi ile; iyi sınırlandırılmış terapötik derinlik, konumlamaya imkân veren tasarım ve tek seansta geniş bir mukoza yüzeyini tarama yeteneği gibi yenilikçi noktalar üzerine temellendirilen bu araştırma önerisi, fototermal koagülasyon için yeterli derinlikte hedef mukoza tabakasına lokal lazer kaynaklı ısısal hasar sağlayan, endoskop ucuna monte edilebilir ve optik olarak şeffaf endoskopik sonda başlığı

tasarımı geliştirilmesini amaçlanmaktadır. Proje kapsamındaki çalışma Doktora tezine konu teşkil etmektedir.

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



Biyoinformatik

Platformu

Platform Direktörü: Gökhan Karakölah



Düzenleyici Roller 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 rolleri 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 aracılıklı ilişkilerin moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik proje kapsamında üretilen yeni nesil dizileme temelli veriler, farklı kanser tiplerinin transpozon aracılıklı 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.

G-FED: Genomik Araştırma ve Uygulamalar için Dinamik Onam Destekli Mahrem Federe Arama ve Analitik Platformu (Yürütücü: Gökhan Karakülah, Araştırmacı: Yavuz Oktay):

Son yıllarda, tüm popülasyonlarda yaygın ve nadir hastalıklara neden olan genetik nedenlerin keşfinin desteklenmesi için araştırmacıların, farklı soygeçmişlere sahip bireylerden elde edilen ve farklı kurumlar tarafından üretilmiş genomik verilere erişebilmesini kolaylaştıran sistemlerin kurgulanmasına yönelik bir eğilim bulunmakta ve bu alandaki standartların oluşturulması için yoğun çabalar göze çarpmaktadır. Bununla beraber genomik araştırmalar için veri paylaşım

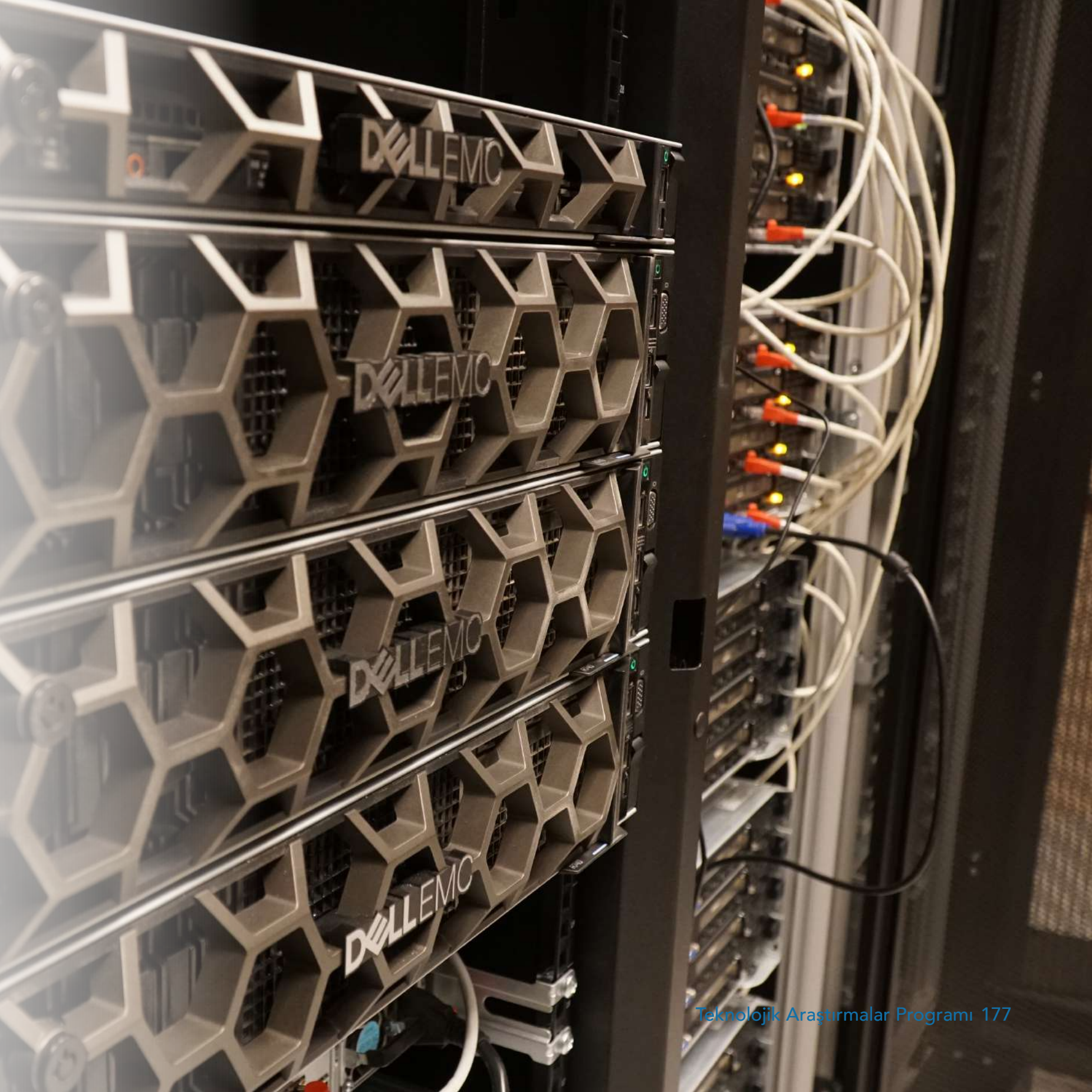
ve kullanımının karmaşık etik, yasal ve sosyal yönleri bulunmaktadır. Projemiz kapsamında geliştireceğimiz G-FED isimli platform ile federe yapıya sahip, hem araştırma hem de sağlık hizmetleri genelinde klinik ve genomik verilerin mahremiyet-saygın ve sorumlu bir şekilde paylaşılmasını sağlayacak, veri sağlayıcı olarak bireylere dinamik onam imkanı sunabilen bir altyapı platformunun geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Projemiz kapsamında geliştirilecek platformun (i) geleneksel veri paylaşımı, aktarımı veya depolanmasının aksine, katılımcı kurumların verileri birbirinden bağımsız olarak barındırabildikleri ve üzerinde anlaşmaya vardıkları bir teknik dil aracılığıyla birbirine entegre edebildikleri federe bir ağ yapısının ülkemizde ilk defa oluşturulması, (ii) hassas veri niteliğindeki genetik ve sağlık verileri üzerinde mahremiyet-saygın veri tarama ve erişim sağlayabilmesi, (iii) blokzincir teknolojileri ile açık rıza beyanının dinamik olarak alınmasını sağlayabilmesi ve (iv) kurumsal düğümlerde anonimleştirilmiş verilerden analitiklerin elde edilmesini olanaklı hale getirmesi yönleriyle yenilikçidir.

2022 yılı süresince yukarıda belirtilen araştırmalara ek olarak kurum içi ve dışı araştırmacılar ile iş birlikleri geliştirilmeye devam edilmiş ve TÜBİTAK destekli yedi ARDEB ve 2 TEYDEB projesine araştırmacı/uzman ve danışmanlık düzeyinde doğrudan katkı sağlanmıştır. Bunlara ek olarak, TÜSEB ve BAP birimi tarafından desteklenmeye hak kazanmış 5 projenin geliştirilmesi süreçlerinde bulunulmuştur. Bu projelere araştırma katkısının sunulmasına önümüzdeki süreçte devam edilecektir. Platform altında hizmet vermekte olan yüksek performanslı hesaplamalı birimi

ile İBG bünyesinde hesaplamalı araştırmalarını yürütmekte olan 40'a yakın araştırmacıya hesaplama ortamı sunulmakta ve bu ortamının geliştirilmesi, güncellenmesi ve bakımı sürdürülmektedir. Biyoinformatik ve özellikle genom analizleri konusunda araştırmacılarımıza bireysel eğitimler veren platformda, geçtiğimiz yıl içerisinde iki lisansüstü tezi tamamlanmıştır.

Seçilmiş Makaleler:

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



Erdal

Kök Hücre ve Organoid Teknolojileri

Laboratuvarı

Grup Lideri: Esra Erdal



Kök Hücre ve Organoid Teknolojileri Laboratuvarı'nın temel olarak araştırma alanları, organoid teknolojilerinin geliştirilmesi ve kanser kök hücrelerin karaciğer kanseri gelişimi ve ilaç dirençliliğindeki rollerinin belirlenmesidir. 2022 yılında laboratuvarımız, TÜBİTAK tarafından fonlanan çeşitli projelerde yürütücü ve ortak olarak yer almış ve aşağıda belirtilen faaliyetlerde bulunmuştur.

p53 geninin mikroçevre modifiye organoid modelinde karaciğer kanser kök hücre alt popülasyonları üzerindeki etkisinin incelenmesi (Yürütücü: M. Karabiçici, Danışman: S. Akbari, TÜBİTAK 1002, Ref: # 221Z357; 2022-2023):

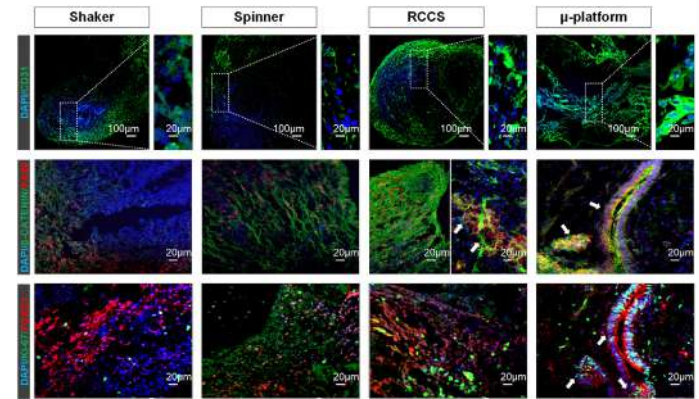
Bu proje, atasal ve Crispr/Cas9 ile p53 geni susturulmuş (konck-out (KO)) organoidlerde, pro-karsinogenik inflamatuvar mikroçevre koşullarında, kanser kök hücre popülasyonlarındaki değişimlerin belirlenmesi, sağlıklı hepatositlerin tümör başlatıcı progenitor hepatosit hücrelere dönüşümünün modellenmesi, p53 ün bu süreçteki rolünün anlaşılmasını hedeflemiştir. Grubumuzca tamamlanan TÜBİTAK 1001 (#117Z585) projesinin devam niteliğinde olan bu projede, 2022 yılı içerisinde, modelin karakterizasyonu ve mekanizmaların anlaşılması için bulk RNAseq transkriptomik analizlerin yapılmasına başlanmıştır.

Araştırmanın ön verileri 2022 yılı içerisinde, 9-14 Temmuz tarihleri arasında Portekiz, Lizbon'da gerçekleşen, 25th IUBMB, 46th FEBS Congress'inde sunulmuş ve en iyi poster sunumu ödülü almıştır.

In vitro Üç Boyutlu Serebral Organoid Kültür Temelli Çip-Üstü-Rett Sendromu Modelinin Geliştirilmesi (Yürütücü: Ö. Yeşil-Çelikaş, Araştırmacı: Ş. Şentürk, Danışman: E. Erdal,

TÜBİTAK 1001, Ref: # 115M578; 2019-2022):

Projenin genel amacı biyomühendislik yaklaşımlar ile daha olgun serebral organoidler oluşturmak ve CRISPR/Cas9 teknolojisi ile genomları değiştirilen Uyarılmış plurotent kök hücre (UPKH) hücreleri kullanılarak henüz tedavisi bulunmayan ve bir nadir genetik hastalık olan Rett sendromunu (RTT) modellemektir. Konvansiyonel serebral organoid geliştirme yönteminde vaskularizasyon olmadığı için organoidlerde besinlerin difüzyonu gerçekleşemeyip apoptotik zonlar oluşmaktadır. Bu bağlamda kullanılan "shaker" ve "spiner" gibi biyomühendislik yaklaşımlar yeterli olmamaktadır. Proje kapsamında microgravity ve gravity-driven laminar akışlar yardımı ile serebral organoidlerde öne çıkan sorunları çözerek organoidleri büyötmeye ve daha olgun hale getirmeye çalışılmıştır. Bu projeden elde ettiğimiz sonuçlar Communications Biology dergisinde yayınlanmaya değer bulunmuştur. Ek olarak, Rett sendromunu modellemek için de CRISPR/Cas9 yöntemi ile MECP2 genini nonsense hale getirerek başarılı bir şekilde serebral organoidlerini oluşturuldu. Buradan elde ettiğimiz verileri yayınlamak üzere düzenlemeler yapılmaktadır.

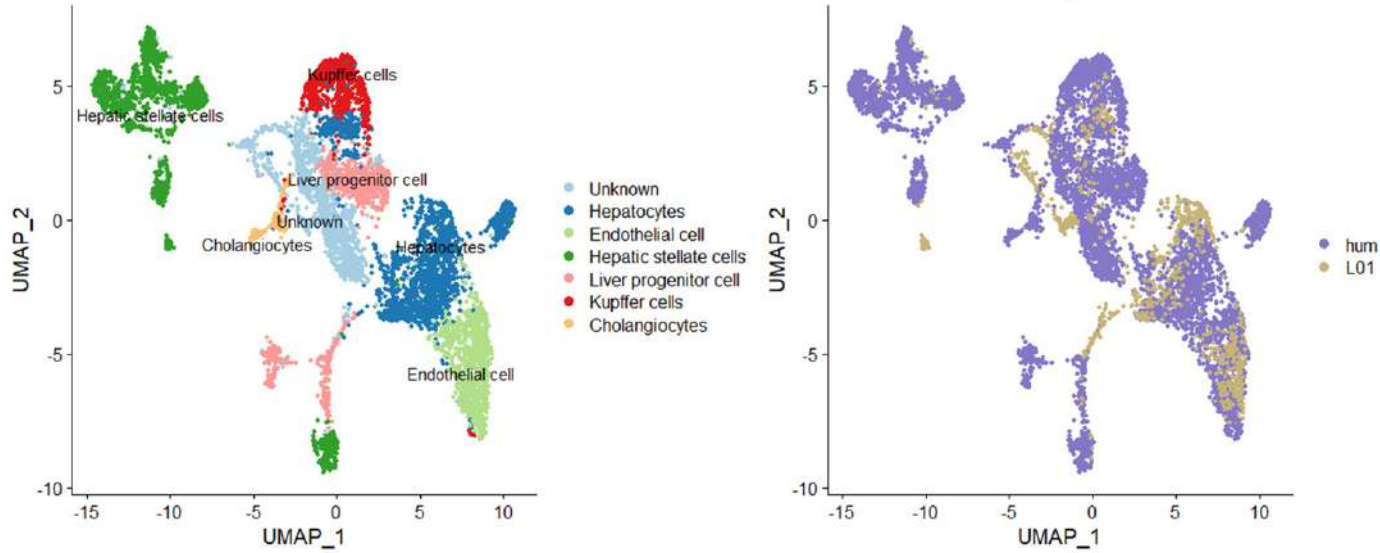


Farklı dinamik sistemlerde Cerebral organoid modelleri

Hepatik organoidlerde, kültür mikroçevre modifikasyonlarının, fonksiyon ve matürasyona etkilerinin tek hücre seviyesinde incelenmesi (Yürütücü: E. Erdal, Araştırmacılar: A. Bağrıyanık, Ö. Yeşil Çeliktaş, S. Akbari, Danışmanlar: U. Sezerman ve H. Orhan, TÜBİTAK 1001, Ref: # 221S447; 2021-2024):

Projede hedefimiz, kültür ortamında yapılacak değişiklikler ile hepatic organoidleri, hücre çeşitliliği ve işlevselliği bakımından, erişkin insan karaciğerine benzer düzeye gelecek kadar farklılaşmasını sağlamaktır. Ayrıca, proje kapsamında, geliştirdiğimiz karaciğer organoidlerin hücresel içeriklerini belirlemek için

tek hücre düzeyinde transkriptom analizlerinin yapılması da hedeflenmiştir. Bu bağlamda, 2022 yılı içerisinde projenin ilk iş paketleri tamamlanmış olup, modifiye ve orijinal protokoller karşılaştırılmış ve modifiye protokollerde fetal dönemi tanımlayan AFP belirtecini azaldığı belirlenmiştir. Ek olarak, scRNAseq analizleri bize eHEPO modelimizin karaciğerdeki parankim hücre grupları olan hepatosit ve kolanjiyositlerinin yanı sıra, hepatic stellate hücreleri, karaciğer progenitor hücreleri de içerdiğini ve bu içeriğin miktarlarının kültür ortamı modifikasyonları ile değişebildiğini göstermiştir.



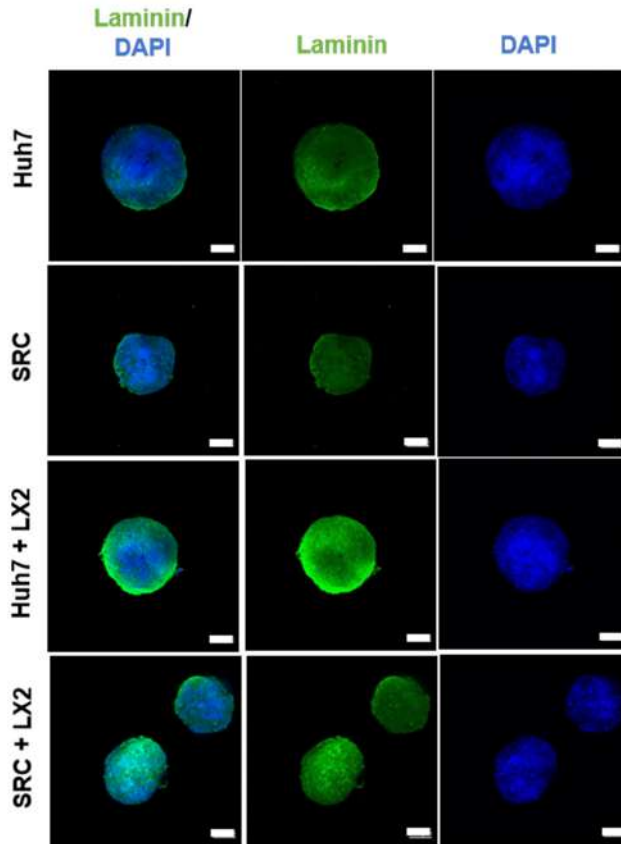
Hepatic organoidlerde (eHEPO) Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq),

Sorafenib Dirençli Hücreler ve Parental Hücreler ile Oluşturulan Çok Hücreli 3-D Tümör Sferoid Modelinde Sorafenib Dirençli Hücrelerin Regorafenib Cevabının İncelenmesi (Yürütücü: Z. Fırtına Karagonlar, Danışman: E. Erdal TÜBİTAK 1001 Ref: #118S542; 2018-2022): Proje kapsamında ilk olarak, ikinci

basamak tedavi seçeneklerini test etmek için kullanılabilecek sorafenib dirençli 3D tümör sferoid modeli oluşturulmuştur. Bunun için, sorafenib dirençli Huh7 hücre hattı ve ilaç dirençliliğinde önemli role sahip Hepatic Stellate Hücre grubunu temsilen LX2 hücreleri ko-kültür edilerek hanging-drop yoluyla sferoidler elde edilmiş ve canlılık

analizi sonucunda, sorafenib dirençli sferoidlerin ikinci basamak olan regorafenib'e karşı dirençli olduğu gösterilmiştir. Bunun yanısıra, yüksek CD24 ve EpCAM pozitif kanser kök hücre popülasyonlarına sahip olan sorafenib dirençli sferoidlerde, EGFR ve Lyn kinazın kombine inhibisyonu ile, hücre ölümünün indüklendiği bulunmuştur. Sonuç olarak, bu modelin, HCC'de ilaca dirençli tümör mikro ortamını taklit etmek için uygun, kolay, verimli ve kullanışlı bir model olduğu ortaya konmuştur.

Araştırma verileri 2022 yılı içerisinde Cellular Signalling dergisine sunulmuş ve yayınlanmasına kabul verilmiştir (Sarıyar E., ve ark., "EGFR and Lyn inhibition augments regorafenib induced cell death in sorafenib resistant 3D tumor spheroid model" Cell Signal. 2023 Jan 21:110608.)



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

2022 yılında Kök hücre ve Organoid Teknolojileri Laboratuvarının grup lideri Prof. Dr. Esra Erdal, yürütücüsü olduğu 2 TÜBİTAK 1001, 1 TUSEB A-ARGE projesi ve 1 TUSEB-B-ARGE projesine başvuruda bulunmuştur. Ayrıca Prof. Dr. Esra Erdal'ın kurucusu olduğu ORGANO-ID girişim şirketi yürütücülüğünde 1 adet TÜBİTAK- TEYDEB 1507 ve 1 adet "European Innovation Council and SMEs Executive Agency (EISMEA) Women TechEU" proje başvurusu yapmıştır.

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 hassasiyette belirleyerek yapabildiği başarıyla gösterilmiştir. Teknolojinin prototipi üretilmiştir. Çalışmanın sonuçları ACS Nano dergisinde yayınlanmıştır. Teknolojinin yüksek çıktılı ikinci versiyonu için makale gönderilmiştir. Ortaya çıkarılan yöntem ve teknoloji ile ilgili patent başvurusu yapılmıştır. Teknolojinin patenti alınmıştır (TR Patent 2020/19537 ve PCT WO/2022/119530).

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 hassasiyette 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 test edilerek, uygulanabilirliği kanıtlanmıştır. Ayrıca, teknolojinin koruma altına alınması için patent başvurusu yapılmıştır.

Hücre Sayım Uygulamaları İçin Opto-Akışkan Platform (Yürütücü: Dr. Arif Engin ÇETİN, 1002 TÜBİTAK, 2022-2023, Ref: 121E620):

Bu projede, yaşam bilimleri ve tıp alanında sıklıkla kullanılan opto-akışkan bir platform geliştirilmiştir. Sistemin testleri tamamlanmış ve prototipi üretilmiştir.

Optical-based sensor for virus detection: platform for future optical sensing applications (Proje Partneri: Dr. Arif Engin ÇETİN, Uluslararası Proje, 2021-2024): Bu projede, virüs temelli hastalıkların teşhisi için bir optik biyosensör platformu geliştirilmiştir. Teknolojinin ilk prototipi üretilmiş ve çalışma prensibinin tanıtıldığı bir makale yazımına başlanmıştır. Bu proje aynı zamanda; FCD-2022-2326 numaralı ve “Virüs Tespiti için Optik Tabanlı Sensör: Gelecekteki Optik Algılama Uygulamaları için Platform Geliştirilmesi” başlıklı, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi BAP Projesi tarafından da desteklenmektedir. Bu projede, Dr. Arif Engin Çetin araştırmacı olarak yaralamaktadır.

Yüksek Alan Derinlikli ve İnkübatörlü Odak İstifleme Mikroskobu (Danışman: Dr. Arif Engin ÇETİN, 1507 TÜBİTAK, 2020-2022, Ref: 7201148): Bu projede; kolorektal kanserli hastaların primer tümör organoidlerinde, farklı kemoterapi rejimlerinin organoid morfolojileri üzerine etkilerinin görüntülenerek değerlendirilmesini sağlayan bir platform geliştirilmiştir. Teknolojinin ilk prototipi ortaya çıkarılmıştır.

TÜBİTAK 2209-B projeleri: Bu dönemde ayrıca; Dr. Arif Engin ÇETİN’in Sanayi Danışmanı olduğu lisans projeleri tamamlanmıştır.

- Proje No: 1139B412100962. Hava Baloncuğu Takip Mekanizmasına Sahip Devamlı Aktarım Sağlayan Şırınga Pompası Sistemi. Teknolojinin prototipi tamamlanmıştır.

- Proje No: 1139B412103145. SSVEP Tabanlı Beyin Bilgisayar Arayüzü Destekli Robotik Kol Tasarımı ve Prototipinin Üretilmesi. Teknolojinin prototipi tamamlanmıştır.
- Proje No: 1139B412102977. Doku ve Hücre Görüntülerinin İyileştirilmesi. Yazılım tamamlanmıştır.
- Proje No: 1139B412102119. Doku Örneklerini Sınıflandırma ve Malignant Hücre Tespiti. Yazılım tamamlanmıştır.
- Proje No: 1139B412101128. İşaret Dilinin ve Ses Sinyallerinin Metinlere Dönüştürülmesi işlevini yürüten Mobil Uygulamanın Geliştirilmesi. Yazılım tamamlanmıştır.

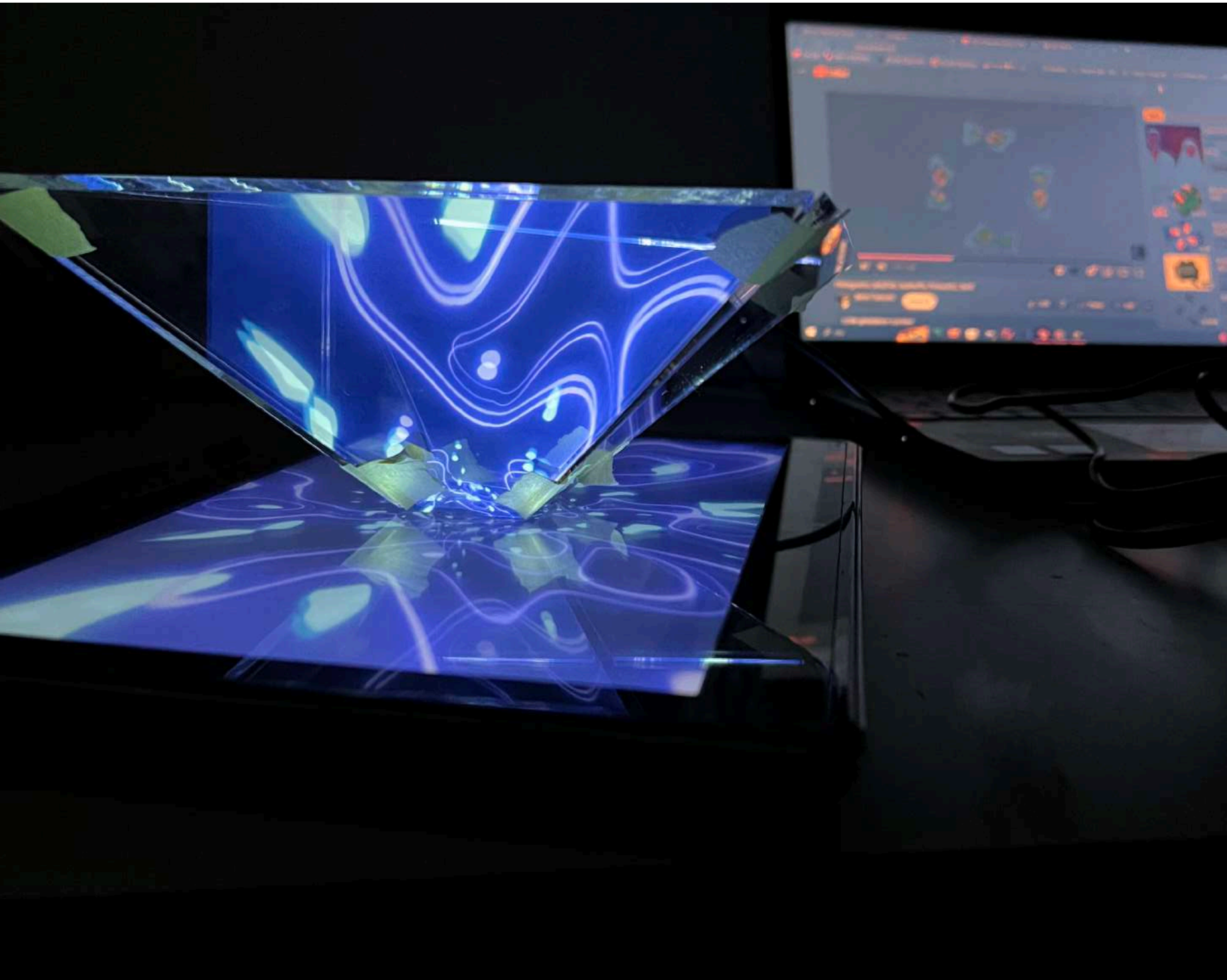
Dikkate değer 3 makale

1. Arif E. Cetin, Seda Nur Topkaya, Ozden Yalcin-Ozuysal, Ali Khademhosseini, "Refractive Index Sensing For Measuring Single Cell Growth", ACS Nano, Vol. 15, No 6, pp. 10710–10721 (2021).
2. Arif E. Cetin, Ahmet F. Coskun, Betty C. Galarreta, Min Huang, David Herman, Aydogan Ozcan, and Hatice Altug, "Handheld High-Throughput Plasmonic Biosensor using Computational On-Chip Imaging", Light: Science & Applications (Nature Publishing Group), Vol. 3, No e122, pp. 1-10 (2014).
3. Arif E. Cetin, Mark Stevens, Nicholas Calistri, Mariateresa Fulciniti, Selim Olcum, Robert Kimmerling, Nikhil Munshi, and Scott Manalis, "Determining Therapeutic Susceptibility in Multiple Myeloma by Single-Cell Mass Accumulation", Nature Communications, Vol. 8, No 1613, pp. 1-12 (2017).

Patentler:

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





Güven

Terapötik Biyomühendislik

Laboratuvarı

Grup Lideri: Sinan Güven



Fonksiyonel Lakrimal Organoid Eldesi İçin Morfogenez Odaklı Mikrofizyolojik Çevre Geliştirilmesi (TÜBİTAK 2247A Ulusal Lider Araştırmacı No: 121C313 Yürütücü: Doç. Dr. Sinan Güven, 2022-2025): Lakrimal bez tubulo-asinar ekzokrin bir salgı bezidir ve göz yaşı filminin sıvı tabakasında bulunan Oküler yüzeyin homeostazını koruyan elektrolitler ve proteinlerin salgılanmasından sorumludur. Bu bezde meydana gelen aşamalı bir fonksiyon kaybı kuru göz sendromu (KGS) denilen "oküler yüzeye potansiyel hasarı olabilecek, rahatsızlık hissi, görsel bozukluk ve gözyaşı filminin dayanıksızlığına neden olan, gözyaşı ve oküler yüzeyin çok-faktörlü bir hastalığı" olarak tanımlanan bir hastalığa sebep olmaktadır. KGS bulunan kişiler öncelikli olarak yapay göz damlaları ile şikayetlerini azaltmalarına rağmen uzun vadede hastalığın tedavisine lakrimal bezin rejenerasyonu önem kazanmaktadır. Lakrimal bezin yapay olarak geliştirilmesi çalışmaları son yıllarda büyük önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada insan uyarılmış pluripotent kök hücreler kullanarak 3B kültür ortamında lakrimal organoidlerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Proje yürütücüsünün daha önceki bağımsız çalışmalarında 2B için geliştirilmiş olduğu lakrimal organoid farklılaşma protokolü ve mikroakışkan platformları temel alınarak lakrimal bez morfogenezi biyolojik, fiziksel ve biyokimyasal açıdan ele alınmaktadır. Bu doğrultudaki hedefler şu şekilde sıralanabilir; i) lakrimal bez morfogenezinde mekanotransdüksiyonun etkisinin belirlenmesi, ii) lakrimal bez tomurcuklanmasının LGR5 ve büyüme faktörleri gradyanının mekanizmalarının 3B kültür ortamında belirlenmesi, iii)

Hormonel regülasyonun ve otofajinin lakrimal bez dallanma morfogenezindeki rolünün belirlenmesi. Geliştirilen iuPKH kaynaklı lakrimal organoidlerinin ilk defa 3B kültür koşullarında elde edilmesinin yanında çalışma kapsamında sunacakları diğer yenilikler i) ilk defa farelere ortotopik implante edilerek in vivo performansları belirlenecektir, ii) geliştirilen organoidler omik analizler kapsamında transkriptomik ve metabolomik profillemeleri gerçekleştirilecektir.

Proje sonunda elde edilecek veriler insan lakrimal bezin gelişim biyolojisinin anlaşılmasına katkı sunmakla birlikte, kaynaklı kuru göz sendromunun hücresel tedavisine yönelik yeni yöntemlerin geliştirilmesine imkân sağlayacaktır. Aynı zamanda organ-çip teknolojilerinin kullanılmasıyla yeni ilaç aktif maddelerinin test edilmesine bir platform sağlayacaktır.

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.

Aak-Insight_Aniridia - Kornea Opaklaşmasının Önlenmesine Yada Tedavi Edilmesine Yönelik Yenilikçi Terapötik Yöntemler (European Joint Programme on Rare Diseases TÜBİTAK No: 121N276, 2021-2024, Yürütücü: Doç. Dr. Sinan Güven):

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.

Mikro akışkan sistem üzerinde manyetik levitasyon yöntemi ile sferoit kültürü ve ilaç testi (TÜBİTAK 1004 No: 22AG032, Yürütücü: Doç. Dr. H. Cumhur Tekin, Araştırmacı: Doç. Dr. Sinan Güven, Prof. Dr. Engin Özçivici, 2022-2026):

Biyofiziksel ve biyokimyasal hücresel yanıtı anlamak için genellikle iki boyutlu (2B) hücre kültürü yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak, hücrelerin yüzey üzerine tek katmanlı olarak yerleştiği bu kültür yöntemleri, hücre-hücre ve hücre-hücre dışı matris (ECM) etkileşimlerini doğru olarak ifade edemez. Üç boyutlu (3B) hücre kültürü yöntemlerinde ise hücreler ve mikro ortamları arasında besin, gaz ve büyüme faktörlerinin eşit taşınmasını sağlar. Bu nedenle, 3B hücre kültürleri, in vivo ile benzer hücre proliferasyonu, apoptoz ve farklılaşma özellikleri gösterir. Sferoit, kendiliğinden oluşan üç boyutlu hücre kümeleri olarak tanımlanır ve hücre-hücre ve hücre-matris etkileşimi sayesinde hücre mikro ortamını in vitro olarak yakından taklit eder. Hücre mikro çevresini taklit eden ve in vivo olarak fonksiyonel doku benzeri özellikler gösteren sferoitler, tıbbi ve klinik araştırmalar için kullanılmaktadır. Sferoit üretiminde çok farklı yöntemler kullanılmakta olup, özellikle mikro akışkan sistemlerde üretim teknikleri yüksek

verimlilikte sferoit üretimine olanak sağlar. Bu proje kapsamında ilk defa mikro akışkan sistemlerde manyetik etkileri kullanarak yüksek verimlilikte sferoit üretimi gösterileceği gibi, aynı zamanda bu sistem üzerinde sferoitlere uygulanan ilaçların etkisi gerçek zamanlı ve işaretli olarak sferoit öz kütlesi ve büyüklükleri gerçek zamanlı ölçülerek tespit edilecektir. Manyetik levitasyon tekniği ile 3B hücre kümeleri oluşturulup ve 3B hücre kümelerinin ilaçlara verdiği tepkiler önceki çalışmalarımızda gösterilmiştir. Bu projede ise, yenilikçi bir mikro akışkan sistem içinde bütüncül bir yaklaşımla sferoitler üzerinde ilaç testlerinin yüksek verimde yapılabilirdiği bir cihaz ortaya konulacaktır. Projenin başarılı bir şekilde tamamlanması ile ortaya çıkacak bütüncül ilaç testi cihazı prototipi ile 3B dokularda ilaçların yüksek verimlilikte ve kesinlikle test edilmesi sağlanabilecektir. Böylelikle ilaç geliştirme çalışmaları için uluslararası düzeyde rekabet edebilen milli bir teknoloji geliştirilecektir.

Spor yaralanmalarında kullanılacak hidrojel empregne edilmiş oksetik örme bandaj geliştirilmesi (TÜBİTAK 1001 No: 221M774, Yürütücü: Doç. Dr. Gözde Ertekin, Araştırmacı: Prof. Dr. Aslı Demir, Doç. Dr. Mustafa Ertekin, Dr. Mehmet Küçük, Danışman: Doç. Dr. Sinan Güven, 2022-2024): Sporun aktivite dolu doğasının en istenmeyen durumlarından birisi olan sportif sakatlanmalar, sporun içerisinde bulunan hemen hemen her bireyin maruz kaldığı bir durumdur. Fiziksel ve psikolojik etkileri ile sakatlanmalar hem profesyonel hem de rekreasyonel sporcuların yaşam kalitelerini ve spor konforlarını düşürmektedir. Sporcu sakatlanmaları/yaralanmaları incelendiğinde, en yüksek sakatlanma oranına diz, bilek (ayak

ya da el), ve dirsek bölgelerin sahip olduğu görülmektedir. Spor yaralanmalarında ani müdahale edebilmek amacıyla sıklıkla kullanılan ekipmanlardan biri bandajlardır. Bandajların görevi, yaralanma sonrası ani müdahalede şişliği ve/veya kanamayı azaltmak; yaraları kapatan gazlı bez, tampon gibi pansuman materyallerini sabitlemek; zedelenme ve burkulmalar gibi çeşitli alanlarda zarar görmüş doku, eklem, kas grubu ve organları hareketsiz tutarak iyileşmesine destek vermektir. Talep edilen fonksiyonu sağlamak üzere pamuk, viskon, lyocell, poliester, poliamid vb. gibi farklı lif tipleri ve karışımlarıyla dokuma, örme ve dokusuz yüzey üretim tekniklerinden biri seçilerek elastik veya rijit bir yapıda üretilmektedir. Bandajların kullanım yerine göre farklı elastikiyet özelliği gösterme gerekliliği, mevcut bandajların farklı genişliklerde ve farklı elastan miktar ve oranları kullanılarak üretilmesini gerektirmektedir. Ayrıca bandajla tedavi sürecinde mevcut bandajların sakatlanmış olan bölgedeki şişlikten ötürü her iki eksenel yönde gerekli esnemeyi sağlayamaması sonucunda hedef bölgeden kayma ve şişen bölgede şişmeden kaynaklanan düzensiz kompresyonu sorunu ile karşılaşmaktadır.

Bu projenin amacı, spor yaralanmalarında ani müdahale ekipmanı olarak kullanılacak lidokain ve naproksen yüklenmiş hidrojel empregne edilmiş oksetik örme bandajların geliştirilmesidir. Piyasadaki mevcut ürünlere göre geliştirilmesi ve tasarlanması planlanan ürünün,

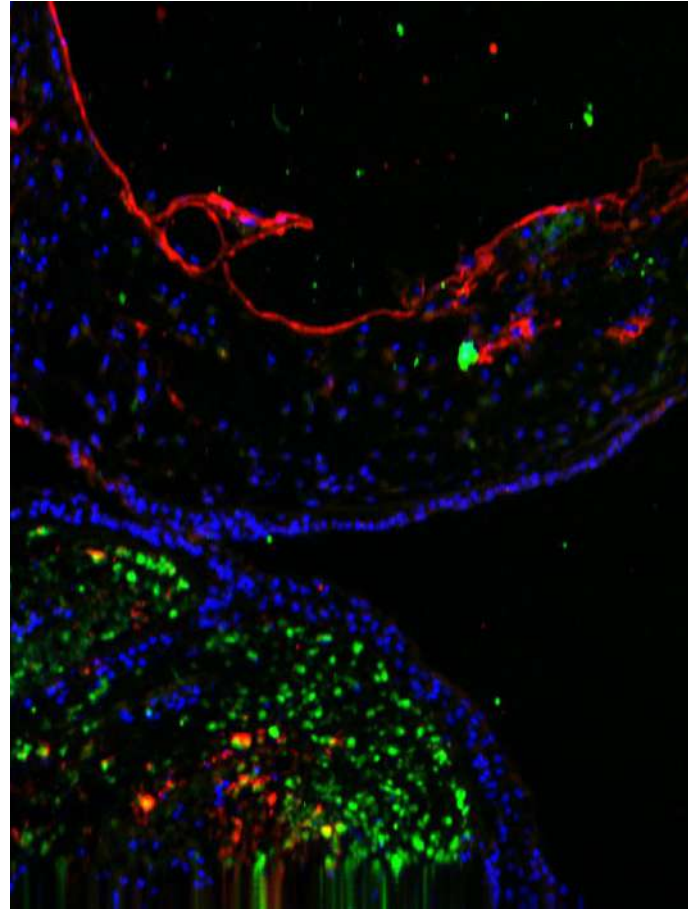
- Hidrojel aplikasyonu ile iyileştirici ve/veya iyileştirme sürecini hızlandırıcı etkiye sahip katma değeri yüksek fonksiyonel bandaj grubunda yer alması,

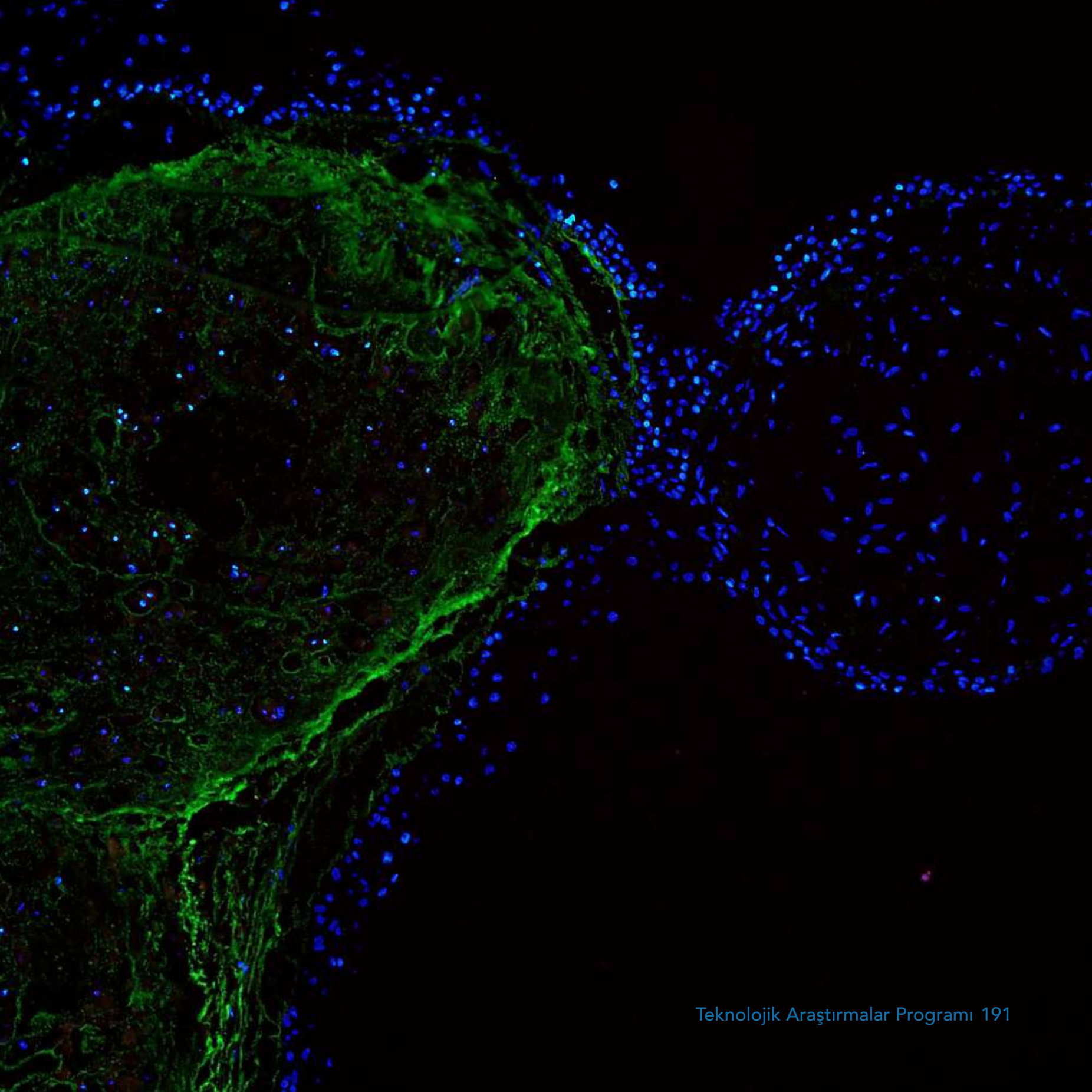
- Kumaş yapısı olarak oksetik düz örme yapılardan üretilmesi

- Hidrojel teknolojisi ile oksetik kumaş yapısını biraraya getiren bir yapıya sahip olması,

- Kullanılacak oksetik örme yapısının negatif poisson oranına sahip olması nedeniyle farklı elastikiyet seviyelerini tek bir bandajda barındırabilecek olması ve

- Fonksiyonel tasarımlar ile bandajlarda gözlenen hedef bölgeden sapma/kayma sorunun ortadan kaldırması hedeflenmektedir.





Koçer

Yeni Viral Hastalıklar

Laboratuvarı

Grup Lideri: Zeynep A. Koçer



Tortu örneklerinden moleküler ve kültür yöntemleri ile influenza 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.

Çevresel örneklerde bulunan virüslerin kültür ortamında izolasyonu genellikle kapsamlı bir optimizasyon gerektirmektedir. Mart 2021'de tamamlanan 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. Ayrıca, tatlı ve tuzlu sucul ortamlarda bulunan tortuların organik ve inorganik bileşenleri incelenerek bu bileşenlerin virüs ile etkileşimi araştırılmıştır. Bu proje kapsamında yapılan çalışmalar bir yüksek lisans tez çalışması olarak 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 "Marine and Life Sciences" dergisinde 30.06.2022 tarihinde yayınlanmıştır (<https://doi.org/10.51756/marlife.1091169>).

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. İnfluenza 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 edilebilen virüslerin genomundaki genetik değişiklikler taranarak toplum sağlığı açısından salgın oluşturma risklerinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

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, insanlarda influenza kaynaklı 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 toplanan 800 örneğe ek olarak, 2022 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 ait, 790 dışkı örneği daha başarılı bir şekilde toplanmıştır. 2024 yılında tamamlanması beklenen bu projede iki yıl boyunca toplanan bu örneklerin moleküler ve kültür yöntemleri ile tarama çalışmaları devam etmektedir. Moleküler yollarla IAV-pozitif olduğu saptanan örnekler, virüs izolasyon çalışmaları için seçilerek kültür sonucu elde edilebilen izolatların tüm genomu 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 ortaya çıkan 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 inaktiftrivalan mevsimsel gripaşı formülasyonunda ülkemizde endemik olan bir bitkiden elde edilen saponinin adjuvan olarak kullanımının etkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Ülkemiz mevsimsel grip vakalarından izole edilmiş iki influenza A tipi ve bir influenza B virüs tipinin, SPF ETY sisteminde üretilerek beta-propiyolaktone 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 ulusal 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 tamamlanmıştır. 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 edilen virüslerin tüm genomları çoğaltılmıştır. Virüs genomlarında oluşan adaptasyon mutasyonları tespit edilmiş ve aşı suşu için yüksek miktarda virüs çoğaltılacak pasaj numaraları belirlenmiştir. Yumurta adaptasyonunda sorunlar yaşandığı için H3N2 virüsleri hücre kültürü yöntemi ile İBG'de

çoğaltılarak uygun koşullarda İzmir Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsü'ne gönderilmiştir. Bu süreçten sonra aşı formülasyonun belirlenmesi ve test edilmesi adına mikronötralizasyon çalışmaları İBG'de gerçekleştirilmiştir. Proje sonucunda test edilen aşı formülasyonunun, bu yıl piyasada dolaşımda olan, Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen suşlar ile oluşturulmuş aşı ile kıyaslandığında benzer ya da daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Ocak 2023 tarihinde sona erecek projenin sonuç raporu hazırlıkları devam etmektedir.

2018-2019 ve 2019-2020 sezonlarında Ege Bölgesinde görülen mevsimsel influenza A virüslerinde ortaya çıkan genetik varyasyonların ve olası gen takası olgusunun değerlendirilmesi (Yürütücü: Zeynep A. Koçer, Araştırmacılar: 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 aşılarda 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 aşılarda 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) 190 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 HA geninin 634 bazlık bir kısmı çoğaltılabilen 37 H1N1 ve 13 H3N2 örneği arasından 10'ar adet H1N1 ve H3N2 örneği amplifikasyon verimleri baz alınarak seçilmiş, bu örneklerin tüm genomu başarıyla çoğaltılmıştır. Bu aşamadan sonra elde edilen genlerin çeşitli ekstraksiyon yöntemleriyle saflaştırılması yapılarak dizileme işlemlerine hazır hale getirilmiştir. Dizileme hizmeti için uygun konsantrasyona getirilerek standardize edilen amplikonlar, her amplikondan eşit miktarda olacak şekilde, her virüse ait 8 ayrı gen parçası tek tüp içerisinde birleştirilmiştir. Sonrasında oluşturulan gen kütüphanesi yeni nesil dizileme hizmeti alınan firmaya gönderilerek dizileme işlemi gerçekleştirilmiştir. Dizileme işlemleri sonucunda her bir virüsün tüm genom dizi okumalarını içeren fastq dosyaları CLC Genomics Workbench 22.0.1 programı kullanılarak birleştirilmiş ve seçilen referans genoma göre konsensus dizileri oluşturulmuştur. Sonrasında her bir dizi için varyasyon analizi yapılarak, majör ve minör varyasyonlar tespit edilmiştir. Elde edilen majör ve minör varyasyonlardan literatürde

tanımlanmamış olanlarından bir kısmı, üç boyutlu yapı analizi yapılmasına olanak sağlayan PyMOL programı ile, bulundukları genin üç boyutlu yapısı üzerinde meydana getirebilecekleri potansiyel etkiler açısından analiz edilmiştir. Ayrıca elde edilen genomlar üzerinde olası gen takası olgusunun değerlendirilmesi adına filogenetik analizler yapılmıştır. Proje kapsamında elde edilen veriler ile oluşturulan proje sonuç raporu 22.11.2022 tarihinde sisteme yüklenerek, değerlendirme komisyonunun onayı ile başarı ile sonuçlandırılmıştır. Bu projenin çıktılarını içeren makalenin hazırlıkları devam etmekte olup en yakın zamanda yayın başvurusu yapılacaktır.

Yeni nesil dizileme yöntemi ile Türkiyede bulunan yarasaların taşıdığı zoonotik virüs profilinin 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 yarsa 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 Kıyıköy 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. 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 inaktivasyon solüsyonuna aktarılmış, sonrasında filtrelerden (sırasıyla 0.45 μ m ve 0.22 μ m) 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. Hazırlanan örnekler yeni nesil dizilemeye tabi tutulmuş, dizileme işlemi sonrasında elde edilen fastq dosyaları üç farklı biyoinformatik yaklaşım ile analiz edilmiştir: CLC Genomics Workbench 22.0.1 yazılımının BLAST uygulaması kullanılarak dizi okumalarının taksonomik olarak tanımlanması, Kraken 2 aracılığıyla dizi okumalarının taksonomik tanımlaması (Wood vd., 2019), NCBI BLAST’ta virüs dizileri için seçilen veri tabanları kullanılarak de novo birleştirme ile elde edilen kontiglerin taksonomik tanımlaması. Bu proje, yapılan analizler sonucunda elde edilen veriler ile 22.10.2022 tarihinde sisteme yüklenen sonuç raporunun değerlendirme komisyonunun onayı ile başarıyla sonuçlandırılmıştır. Bu projenin çıktılarını içeren makale hazırlık aşamasındadır.

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 ölümle 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.

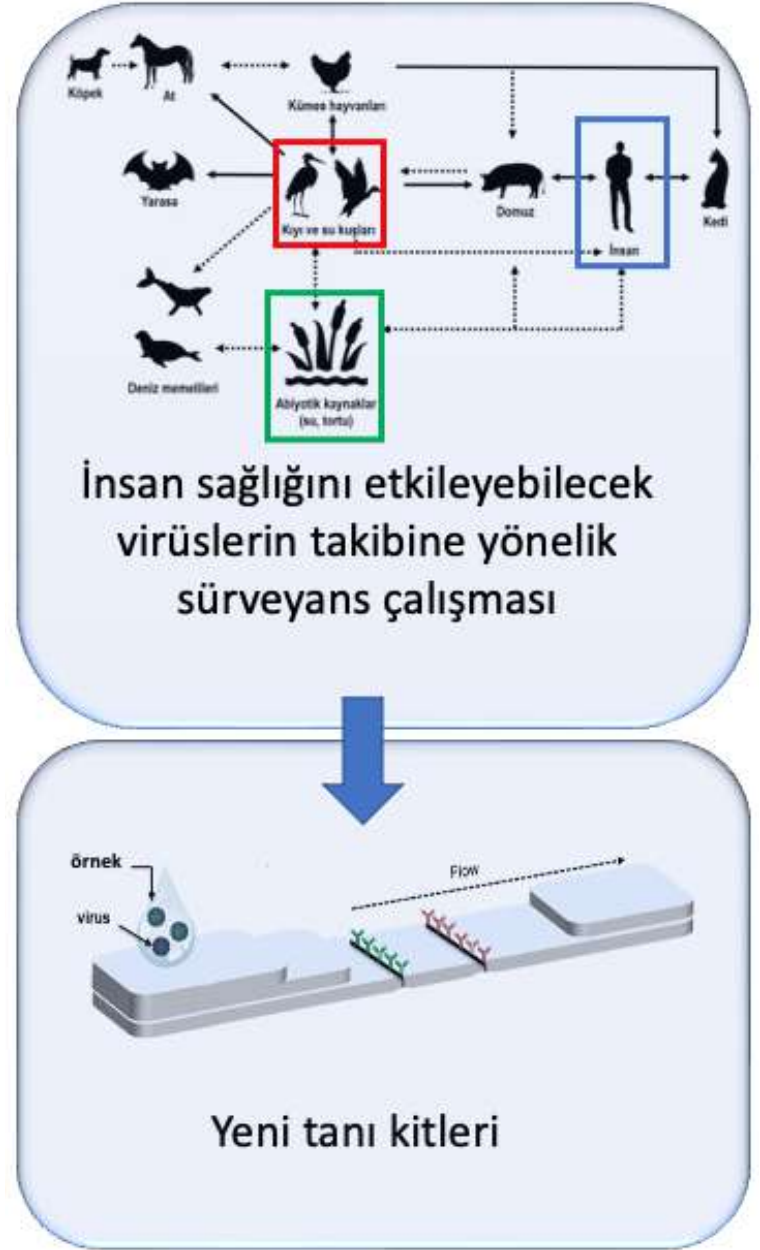
Bu çalışma kapsamında, beş yıllık (2018-2023) bir süreyi kapsayacak şekilde, ülkemizde dolaşımda olan mevsimsel influenza virüslerinin seçimi, izolasyonu, tiplendirilmesi, kriyopreservasyonu ve tüm genom dizilerinin elde edilmesi hedeflenmektedir. Ayrıca, elde edilen tüm genom dizi verilerinden virus genomlarında ortaya çıkan genetik varyasyonların saptanması amaçlanmaktadır. Son olarak, izole edilen virüslerin yüzey glikoproteinlerinde 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.

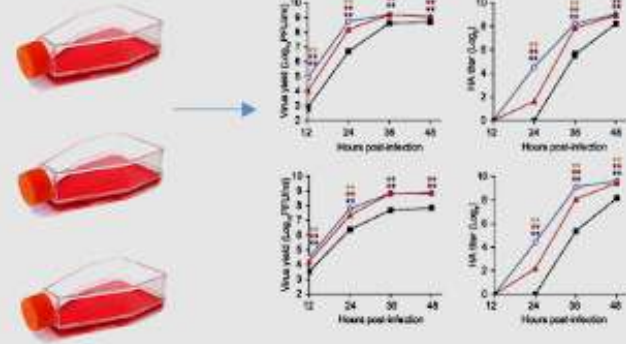
Projede sorumlu olunan iş paketi kapsamında, bu beş yıllık süreç içinde Ege Bölgesinde tespit edilen mevsimsel influenza A virüslerinin izolasyonu ve kriyopreservasyonu ile virüs stoklarının oluşturulması hedeflenmektedir. Mayıs 2021'de sözleşmesi başlayan projenin ilk aşamasında, 2018-2019 sezonuna 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) dizilerek, 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. Bu örnekler arasından, projede 2018-2019 yılı için Ege Bölgesi adına tüm virüs genomunun çoğaltılması hedeflenen 30 influenza A virüsü (24 H3N2, 6 H1N1), elimizdeki tüm virüslerin alt tip prevalansları göz önüne alınarak seçilmiştir. Bu virüslerin miktarları hücre kültürü çalışmaları ile artırılmış ve stoklama işlemleri tamamlanmıştır. Her bir virüs izolatından birer tüp dizileme işleminin gerçekleştirileceği Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'ne iletilmiştir. Virüslerin tüm genom dizileme işlemleri devam etmektedir. Ayrıca, 2017-2018 influenza sezonuna ait influenza-pozitif nazofarengeal sürüntü örnekleri, proje ekibinden Prof. Dr. Candan Çiçek aracılığı ile temin edilmiştir. Bu örneklerden ilk virüs canlandırma işlemleri tamamlanmıştır. Toplam 17 örnekte sitopatik etki (CPE) gözlemlenmiş, 2 örnekte CPE gözlemlenememiş ve kalan 3 örnek şüpheli olarak değerlendirilmiştir. İlk virüs canlandırma sırasında elde edilen virüs miktarları, örnek miktarının az olmasından dolayı düşük hacimlerde elde edilebilmektedir. Bu sebeple, tüm genomu çoğaltılacak virüslerin stoklama işleminin başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için, virüs miktarını artırmaya yönelik hücre kültürü çalışmaları devam etmektedir. Virüs stoklama işlemlerinin tamamlanmasının ardından 2017-2018 influenza sezonuna ait virüslerin de tüm genom dizileme işlemlerine başlanacaktır. 2017-2018 ve 2018-2019 sezonlarına ait virüsler üzerine yapılan çalışmaların tamamlanmasıyla bir sonraki sezonlar için de aynı işlem tekrarlanacak, virüslerin tüm genomları dizilenecek ülkemizde beş senelik bir dönemde dolaşımda olan mevsimsel influenza virüslerinde görülen mutasyonların dağılımı ve zaman içindeki evrimsel eğilimlerinin saptanması için çalışmalar yapılacaktır.



N1num	191	199	201	211
N1 NC99	LTIGISGPDN	GAVAVLKYNG	IITETIKSWK	
N1 PA01				
N1 PA02				
N1 SI06				
N1 BR007				
N1 NI008				
N2 TKY67	HVC.T.D.K	N.T.SFI.D.	RLVDS.G..S	
N2num	190	198	200	210

N1num	241	249	251	261
N1 NC99	IMTDGPSNGA	ASYKIFKIEK	GKVTKSIELN	
N1 PA01				
N1 PA02				
N1 SI06				
N1 BR007				
N1 NI008				
N2 TKY67	V...SAS.R	.DTR.LF..E	..IVHISP.A	
N2num	240	248	250	260



Virüslerin moleküler karakterizasyonu
ve risk değerlendirmesi (antiviral
direnci, çevresel dayanıklılık, geçişkenlik
yetişi vs.)

Tespit edilen genetik
değişikliklerin fonksiyonel
açıdan risk değerlendirmesi



Etkin aşı üretimi



Etkin antiviral üretimi

Kalyoncu

Antikor Mühendisliği

Laboratuvarı

Grup Lideri: Sibel Kalyoncu



Nrf2 Düzeyi ve Aktivitesini Belirlemek İçin Simoa Temelli Kit Geliştirilmesi (Yürütücü: Sibel Kalyoncu Uzunlar, Araştırmacılar: Şermin Genç, Görsev Yener (İzmir Ekonomi Üniv.), Didem Öz (DEU), Uluslararası COST-TÜBİTAK 2519, Ref: #122Z205, 2023-2025):

Bu proje kapsamında özgün bir hastalık tanı kiti geliştirilecektir. Oksidatif stresin ana kontrol noktası olan Nrf2 transkripsiyon faktörünün serumdan tespit edilebilmesi için çok hassas bir ELSA temelli tanı yöntemi oluşturulacaktır. Bu ELISA yöntemi Single Molecule Array (SIMOA) teknolojisi ile geliştirilecektir. Proje kapsamında Alzhemier hastalarında oluşturulan bu tanı kitinin performansı değerlendirilerek ürünleşme yönünde adımlar atılacaktır. CA20121 kodlu "Bench to bedside transition for pharmacological regulation of NRF2 in noncommunicable diseases" isimli uluslararası COST aksiyonunun bünyesinde yapılacak bu proje ile akademik ve endüstriyel ortaklı amaçlara yönelik çalışılacaktır. Ocak 2023 tarihinde başlayan bu proje 2 yıl sürecektir.

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 160'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 zebrafish anjiyogenez modelinde test edilmiştir. Bu antikorların kanser tedavisinde kullanımı için biyoüstün özellikleri araştırılmıştır. Ekim 2019 yılında başlayan proje Haziran 2022 tarihinde sonuçlanmış ve proje raporu TUBİTAK tarafından kabul edilmiştir.

Oftalmoloji alanında kullanılacak yeni biyofarmasötik ürün geliştirilmesi için bilimsel ve teknolojik iş birliği projesi (Yürütücü: Sibel Kalyoncu Uzunlar, Araştırmacılar: Mehmet İnan, Gülçin Çakan-Akdoğan, Ayşegül Demirtaş, VSY Biyoteknoloji, Ref: IBG-002, Birinci aşama: 2020-2022, İkinci aşama:2023-2024): Bu proje, İBG'nin tamamen endüstri özkaynaklarıyla desteklenen ilk projesidir. Projenin amacı, oftalmoloji (göz hastalıkları) alanında kullanılmak üzere yeni biyoüstün antikorlar geliştirmektir. Bu proje kapsamında, ilgili Ar-Ge çalışmaları İBG'de gerçekleştirilmekte olup proje sonunda teknoloji transferi ile endüstri partnerimiz VSY Biyoteknoloji'ye aktarılacaktır. 2019 yılında desteklenmesine karar verilen projenin kontratı 6 Ocak 2020 tarihinde imzalanmıştır. Toplam üç aşamadan oluşan ilk proje başarılı bir şekilde Ağustos 2022 tarihinde tamamlanmıştır. İlaç

dosyasının hazırlanması ve GLP testlerinin başlatılabilmesi için gerekli olan pre-klinik deneyler için bu projenin ikinci aşamasına başlanmasına karar verilmiştir. İkinci aşama için 15 aylık bir süre öngörülmüştür ve Şubat 2023 yılında başlayacaktır.

Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler (PAN-TER) (Yönetici: Mehmet İnan, Araştırmacı: Sibel Kalyoncu Uzunlar, TUBİTAK, Ref: 20AG006, 2021-2025): PAN-TER projesinin nihai amaçlarından biri, kanser tedavisinde kliniğe uygulanabilecek orijinal mAb-temelli ilaçlar geliştirmektir. Bu amaç doğrultusunda, bu proje kapsamında anti-AXL ve anti-PD-L1 monoklonal antikorlarının elde edilmesi ve ilaç olarak geliştirilmesi hedeflenmektedir. Proje kapsamında gerçekleştirilecek Ar-Ge faaliyetleri ile monoklonal antikor temelli özgün kanser ilaç adaylarının geliştirilmesi sağlanacak ve kazanılacak teknolojik ve bilimsel deneyim sayesinde yeni ilaç adaylarının akademi-sanayi işbirliği ile üretimi mümkün olabilecektir. Bu proje kapsamındaki endüstri partnerlerimiz Abdi İbrahim ve GenSenta'dır. 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-devam): COVID-19 pandemisine karşı aşı çalışmaları TÜBİTAK desteğiyle Nisan 2022 tarihinde başlamıştır. Pichia

pastoris ekspresyon sisteminde rekombinant olarak üretilen spike RBD proteini için 5 litre fermentasyon koşulları optimize edilmiş ve üretilen protein karakterize edilmiştir. İlk olarak Delta Plus suşu için proses geliştirilmiş olup, bunun için in vitro ve in vivo hayvan denemeleri (IgG titer, T-cell yanıtı, nötralizasyon, challenge deneyleri) tamamlanmıştır. Daha sonra Omicron suşuna geçilmiştir ve bu proste tamamlanmıştır. Şu anda 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, 2019-2022): 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 üretilmiş ve karakterize edilmiştir. Elde edilen MMP-1 ve MMP-13 enzimleri in vitro modellere uygulanıp, biyokimyasal/histokimyasal analizler ve görüntüleme metotlarıyla hedeflenen tedavinin etkisi test edilmiştir. Proje, Temmuz 2022 tarihinde sonuçlanmış ve proje raporu TUBİTAK tarafından kabul edilmiştir.

Tıbbi Patoloji Alanında Sıklıkla Kullanılan Akciğer Karsinomu Monoklonal

Antikorlarının Geliştirilmesi ve Üretilmesi (Yürütücü: Mehmet Öztürk (İzmir Tınaztepe Üniversitesi), Araştırmacılar: Sibel Kalyoncu Uzunlar, Özden Öz, TUBİTAK 1003, Ref: 318S063, 2019-2023): 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. Proje uzatmasıyla birlikte 2023 ortasında sonuçlanması beklenen proje için antikor karakterizasyon ve stabilite deneyleri halen devam etmektedir.

Makale/Patent

1. Arslan, M., Karadag, M., Onal, E., Gelinci, E., Cakan-Akdogan, G., Kalyoncu, S. Effect of non-repetitive linker on in vitro and in vivo properties of an anti-VEGF scFv. Scientific Reports 12, 5449 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09324-4>

2. Patent başvurusu: Başvuru no: "PCT/TR2022/050990",Başlık:"STABLEANDPOTENT ANTI-ANGIOGENIC SCFV FRAGMENTS AND USES AS VEGF ANTAGONIST THEREOF", Buluşçular: Efe Can, Sibel Kalyoncu Uzunlar, Şeyda Güllü, Ceren Özer Çokgezme, Gülçin Çakan Akdoğan, Mehmet Inan, Ebru Önal, Firma: "VSY Biyoteknoloji", Başvuru tarihi: 15/09/2022

3. Arslan, M., Karadag, D., Kalyoncu, S., Conformational changes in a Vernier zone region: Implications for antibody dual specificity. Proteins-Structure Function And Bioinformatics 88(11), 1447-1457 (2020). <https://doi.org/10.1002/prot.25964>

İBG-Biyobanka ve Biyomoleküler Kaynaklar

Platformu

Platform Direktörü: Neşe Atabey



Uluslararası İşbirlikleri:

- Avrupa Biyobanka ve Biyomoleküler Kaynaklar Araştırma Altyapısı (BBMRI-ERIC) kapsamında ulusal bilimsel koordinatörlüğü İBG’de yer almaktadır. İBG Biyobanka Direktörü 2015 den bu yana BBMRI-Türkiye Ulusal Bilimsel Koordinatörlüğünü yürütmektedir. Bu kapsamda 22 ülke ve bir uluslararası organizasyondan oluşan uluslararası işbirliği ağında (<https://www.bbmri-eric.eu/national-nodes/>) görev almaktadır. BBMRI-ERIC insan sağlığını korumak ve yeni tedaviler geliştirmek üzere yapılacak çalışmalarda verilere ve örneklerle ulaşımı kolaylaştırılması ve örnek/veri kalitesini artırmak için çalışmalar yapmaktadır, BBMRI-Türkiye bu iyi uygulamaların ülkemizde yaygınlaşması için gereken çalışmaları koordine etmektedir. İBG Biyobanka BBMRI-tr kalite grubu sorumlusu olarak yer almakta ve BBMRI-ERIC kapsamında verilen kalite eğitimlerinin ülkemize transferine yönelik çalışmalar sürdürmektedir.

- İBG Biyobanka Uluslararası çok merkezli Faz 2 klinik çalışmaları için biyobankalama hizmeti vermektedir. Bu kapsamda 2022 yılında, 2022-2026 yılları arasında gerçekleşecek olan üç farklı klinik Faz çalışması kapsamında toplanacak örneklerin prosesi için gereken eğitimler ve denetimler tamamlamıştır. İBG Biyobanka 2022 yılında Gent Üniversitesi Hastanesi-Aşı Merkezi/CEVAC sertifikasyon aşamaları tamamlayarak, kalite yeterlilik belgesini almıştır. Bu çalışmalar kapsamında toplanan klinik örneklerin işlenmesi ve bankalanmasına 2022 Mayıs ayından itibaren başlanmıştır.

- İBG Biyobanka Avrupa Birliği tarafından desteklenen COVID-19 salgınından başlayarak

Avrupa’nın (yeniden) ortaya çıkan ve salgın bulaşıcı hastalıkları kontrol etme kapasitesini geliştirmeyi hedefleyen “Integrated Services for Infectious Disease Outbreak Research (ISODORE)” başlıklı projede BBMRI-ERIC’in partner olarak yer aldığı ve “European Research Infrastructure on Highly Pathogenic Agents (ERINHA)”nın liderlik ettiği bu projede ECRIN, ELIXIR gibi Avrupa Birliği’nin değerli önemli araştırma altyapılarından oluşan bir ekip görev almaktadır. İBG-Biyobanka bu projede “third party” olarak yer almaktadır ve biyobankalama alanında hizmet verecektir.

Doku Örneklerinin Biyobankalanmasında Ar-Ge ve Kalite Kontrol Çalışmaları:

Doku örneklerinin biyobankalanmasına yönelik sürecin doku spesifik standardizasyonu ve oluşturulması çalışmaları doğrultusunda planlanan 222S754’numaralı “Biyobankalamada Doku Örneklerinin Kalitesini Etkileyen Preanalitik Faktörlerin Analizi” başlıklı TÜBİTAK 1002-A projesi kabul edilmiştir (Yürütücü: Sanem Tercan Avcı, Araştırmacı: Ceren Ülker, Danışmanlar: Neşe Atabey, Serap Birinci). 12 ay sürecek olan bu proje sonrasında standart çalışma protokolleri ile dokuya özgü ideal preanalitik süreçlerin, idealden sapmaların, bu sapmaların nasıl yönetilebileceğinin ve biyobankalama koşullarının tanımlandığı biyobanka kılavuzu oluşturulacaktır.

Hassas tıp/kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için klinik proje işbirlikleri:

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 TİTCK

onaylı Faz 3 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 örneklerin toplanması, transportu, işlenmesi ve saklanması yönelik oluşturulan SOP'ler doğrultusunda hasta örnekleri biyobankalanmaktadır.

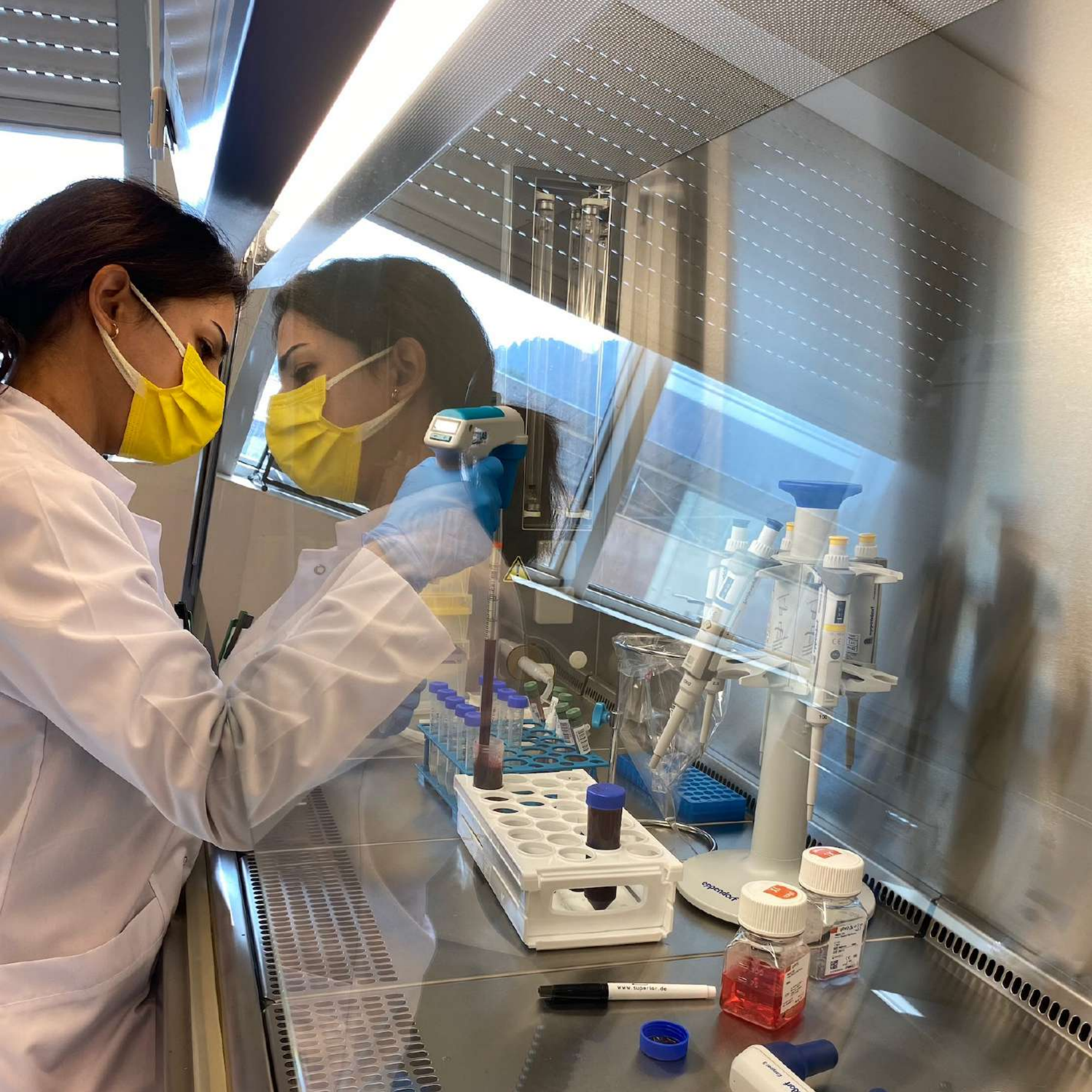
Ulusal Proje Ortaklıkları: İstanbul Tanısız ve Nadir Hastalıklara Çözüm Platformu Projesi (İSTisNA Yürütücü: Prof.Dr.Uğur Özbek, Acıbadem Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Proje ortakları: İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp ve Araştırma Enstitüsü, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB), İştirakçi: İBG Biyobanka, Destekleyen Kuruluş: İstanbul Kalkınma Ajansı): Bu proje kapsamında tanısız ve nadir hastalıklar alanında yetkinlik ve deneyim artırıcı bir altyapı tesis edilmesi, bu alanda multidisipliner ve yenilikçi çalışmalar yürütülmesi, tanısız ve nadir hastalıklar alanındaki paydaşların etkileşim ve bilgi paylaşımını artırılması ve nadir hastalıklar konusunda toplumun her kesiminde farkındalık yaratılması amaçlanmaktadır. BU proje kapsamında İBG-Biyobanka, Biyobanka Ulusal

Standartlarının oluşturulması, biyobankalar arası eşgüdümün sağlanması, biyobanka ağlarının oluşması, Biyobanka personeline ve sağlık çalışanlarına eğitim verilmesi konularındaki faaliyetlerde Prof.Dr.Neşe Atabey, Dr.Sanem Tercan Avcı) görev almaktadır.

ISO 20387 Biyobanka TÜRKAK akreditasyonu hazırlık çalışmaları: TÜRKAK ile işbirliği içerisinde ISO-Biyobanka standartlarının Türkiye ile uyumlandırılması çalışmalarına BBMRI-Türkiye adına katkı sağlanmıştır. Bu kapsamda Akreditasyon uzmanlarına, sağlık çalışanlarına ve biyobankalara eğitimler verilmiştir.

Kan ve Serum Örneklerinin Biyobankalanması Çalışmaları: 2021 yılında başlayan ve farklı merkezler ile SARS-CoV-2 tanı ve tedavisine yönelik aşı, ilaç ve tanı kiti geliştirilmesi amacı ile İBG Koordinatörlüğünde yürütülen projeler kapsamında iki farklı kohorttan biyolojik örnekler ve ilişkili veriler biyobankalanmıştır. 2022 yılında da bu projeler kapsamında biyobankalama çalışmaları ISO Biyobanka, BBMRI-QM, OECD, ISBER, TSE CEN/TS standartlarına uygun olarak devam etmiştir. Bu bilgileri Avrupa Biyobanka ve Biyomoleküler Kaynaklar Araştırma Altyapısı (BBMRI-ERIC) kataloğunda yer almaktadır (https://directory.bbmri-eric.eu/#/biobank/bbmri-eric:ID:EXT_IBG)





iBG-Farma

Platformu

Platform Direktörü: Mehmet İnan



İBG/OZBIO OZBIOSOL projesi: Bu projede bir dizi otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılan antikörün biyobenzeri geliştirilmiştir. Ozbio teknolojisi tarafından geliştirilen hücrelerden yüksek üretim yapan monoklonlar elde edilmiş ve bu monoklonlardan 6 g/L üretim miktarına ulaşılmıştır. Ürün karakterizasyonu için metot optimizasyon çalışmaları tamamlanmıştır ve yüksek üretim yapan üç klon ve teknoloji transferi Nobel İlaç firmasına büyük ölçek üretim çalışmaları için devredilmiştir.

Sars-Cov-2'ye Karşı Hayalet Reseptör Antikör Temelli İlaçların Geliştirilmesi: COVID-19 ilaç geliştirme çalışmaları kapsamında, İBG de hazırlanan ACE2 molekülünü ifade eden vektörler İBG lisanslı CHO DG44 hücrelerinde üretimi gerçekleştirilip, seçilen klon ile küçük ölçek (3L) biyoreaktör kullanılarak proses optimizasyonu yapılmıştır. Elde edilen ürün kromatografik saflaştırıldıktan sonra hayvan deneylerinde test edilmiştir.

1004 PAN-TER: Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler (Yürütücü: Mehmet İnan, 18AG012): 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. TUBITAK tarafından Ekim 2020 de onaylanan projenin birinci alt projesi kapsamında biyoaktif anti-AXL ve anti-PD-L1 fare monoklonal antikörlerinin elde edilmesidir. Projede fare çalışmalarında kullanılacak olan rekombinant AXL ve PD-L1 proteini CHO DG44 hücreleri kullanılarak elde edilmiş ve çalışmalarda kullanılmak üzere Gebze

Teknik Üniversite'sine gönderilmiştir. Fare bağışıklama çalışmaları sonrasında geliştirilen monoklonal antikör üreten hibridoma klonları İBG-Farma bünyesine gönderilmiş, bu hibridoma klonlarının monoklonal antikör dizilerinin belirlenmesi çalışmalarına başlanmıştır. Bu bağlamda hibridoma hücrelerinden toplam RNA izolasyonu ve cDNA sentezi yapılarak, bu hibridoma klonlarının cDNA'sı, üretilen antikörün değişken ağır (VH) ve değişken hafif (VL) alanlarını hedefleyen dejenere primerler ile bu bölgeler çoğaltılmıştır. Sanger yöntemi ile dizileme çalışmaları devam etmektedir. Aynı süre zarfında geliştirilen hibridoma klonlarından anti-AXL ve anti-PD L1 fare monoklonal antikörlerinin karakterizasyon çalışmalarına da başlanmıştır. Bu amaçla PD-L1'e özgül antikörlerin afinitesi Yüzey Plazmon Rezonans (SPR) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Afinite eşik değeri Kd 1 nM'ın altında olan yaklaşık 10 hibridoma aday klon elde edilmiştir. Anti-AXL için karakterizasyon çalışmalarına başlanmıştır.

PAN-TER projesinin ikinci alt projesi kapsamında ilk projede elde edilen AXL ve PD-L1 hibridoma klonlarından en iyileri seçilerek bu antikörlerin değişken zincir sekansları insanlaştırılacaktır. Üretilmek istenen insanlaştırılmış PD-L1 ve AXL antikörlerinin her iki amino asit zinciri (heavy chain ve light chain) uygun vektöre klonlanarak CHO hücrelerine entegre edilecektir ve bu hücrelerden küçük ölçekli üretimi sağlanacaktır. Bu çalışmalardan önce antikörlerin üretim miktarları hakkında genel bilgiye sahip olmak için hibridoma deneylerinde elde edilen anti PD-L1 klonlarından bir tanesi ve pozitif kontrol olarak kullanılan ticarileşmiş anti PD-L1 antikörleri (Avelumab ve Atelizumab) projede

kullanılması düşünölen vektöre klonlanmış, daha sonra Hek293T hücrelerine uygun transfeksiyon ajanları kullanılarak aktarılmıştır. Çalışmada elde edilen ürünün miktar analizi ve karakterizasyon çalışmaları devam etmektedir.

COVID-19’a Karşı Recombinant Protein Temelli Aşı Geliştirilmesi (TÜBİTAK MAM GMBAE koordinasyonunda “COVID-19 Türkiye Platformu” çatısı altında gerçekleştirilmektedir, TUBİTAK, Ref: 18AG020, 2020-devam ediyor): 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. Elde edilen araştırma hücre bankası ve üretim prosesi, klinik çalışmalarında kullanılmak üzere büyük ölçek üretim çalışmaları için Atabay İlaç’a teknoloji transferi ile aktarılmıştır. İlaç firmasında yapılan ön çalışmalarda farklı laboratuvar, ekipman ve personel olmasına rağmen aynı miktara ve kaliteye sahip ürün elde edilmiştir.

Bu süreç zarfında pandemide etkisini gösteren Omicron varyantı ile çalışmalar başlanmış, üretim klonu geliştirilmiştir. Araştırma hücre bankası oluşturulması ve karakterizasyonu devam ederken, seçilen üretim klonu ile 5 L fermentör ölçeğinde Üretim çalışmaları yapılmıştır. Daha önce geliştirilen 3 aşamalı Saflaştırma Prosesi ile RBD proteini elde edilmiştir. Saflaştırılan RBD proteinin Analitik Karakterizasyonu yapılmıştır. Alum ve CpG adjuvanları ile formülasyonu yapılarak elde edilen ürünün biyolojik aktivitesi (potensi) fare modeline uygulanan 2 doz imünizasyon protokolü ile elde edilen fare

serumunda toplam antikor titrelerinin tespiti ile ortaya konmuştur. Elde edilen sonuç delta plus varyantındaki sonuçla çok benzer bulunmuştur. Fare serumlarındaki toplam antikor miktar stabilite çalışmaları devam etmektedir.

Metabolik Mühendislik Yöntemleri ile Sanayi Ölçekli Biyofarmasötik Üretimi için Pichia Pastoris Suşlarının Geliştirilmesi (Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Mehmet İnan, 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, disüfit bağı oluşturma ve glikozilasyon modifikasyonları yapma kabiliyetine sahiptir. P. pastoris’te genetik manipölasyonların kolay olması, bu sistemin suş mühendisliği çalışmaları ile verimliliğinin arttırılmasına 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 proseslere uygun P. pastoris suşları geliştirme üzerine çalışmalar yürütölmektedir. Proje kapsamında ADH promotörünün biyoinformatik analizi ile tespit edilen, promotörün regölasyonunda 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, Ayşegül Demirtaş, VSY Biyoteknoloji, Ref: IBG-002, Birinci aşama: 2020-2022, İkinci aşama: 2023-2024): Bu proje, İBG'nin tamamen endüstri öz kaynaklarıyla desteklenen ilk projesidir. Projenin amacı, oftalmoloji (göz

hastalıkları) alanında kullanılmak üzere yeni biyoüstün antikorlar geliştirmektir. Bu proje kapsamında, ilgili Ar-Ge çalışmaları İBG'de gerçekleştirilmekte olup proje sonunda teknoloji transferi ile endüstri partnerimiz VSY Biyoteknoloji'ye aktarılacaktır. 2019 yılında desteklenmesine karar verilen projenin kontratı 6 Ocak 2020 tarihinde imzalanmıştır. Toplam üç aşamadan oluşan ilk proje başarılı bir şekilde Ağustos 2022 tarihinde tamamlanmıştır. İlaç dosyasının hazırlanması ve GLP testlerinin başlatılabilmesi için gerekli olan pre-klinik deneyler için bu projenin ikinci aşamasına başlanmasına karar verilmiştir. İkinci aşama için 15 aylık bir süre öngörülmüştür ve Şubat 2023 yılında başlayacaktır.



Çakan

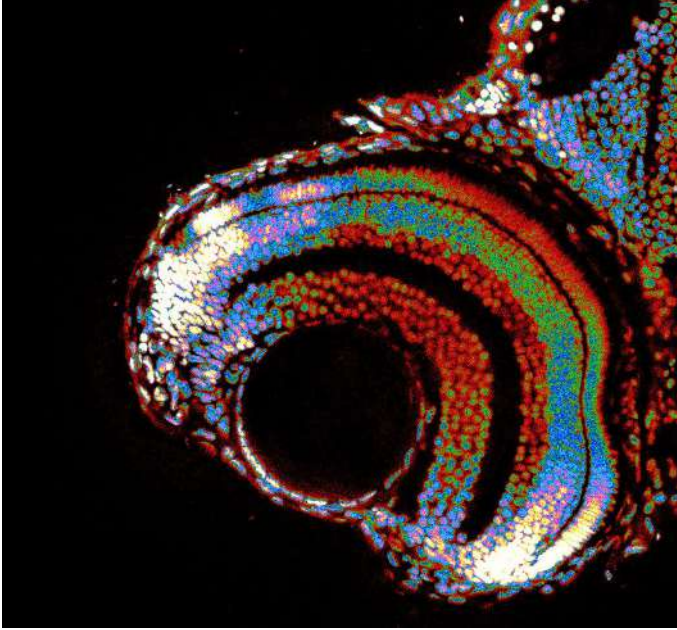
Zebra Balığı Modelleri

Laboratuvarı

Grup Lideri: Gülçin Çakan Akdoğan



Nadir Bir Kornea Hastalığının in vivo Modellemesi: (Yürütücü: Gülçin Çakan Akdoğan, Danışmanlar: Sibel Kalyoncu Uzunlar, Canan Aslı Yıldırım, TÜBİTAK 1001, #219S943, 2020-2023): Göz kornea tabakasında birikimlerin oluşmasına bağlı ilerleyici görüş kaybına sebep olan, tedavisi henüz geliştirilmemiş bir hastalık bu proje kapsamında modellenmiştir. Zebrabalığı mutantları CRISPR/Cas9 yöntemiyle oluşturulmuş, hastalık fenotipi gösterilmiştir. Bu hastalığın ilk in vivo modeli geliştirilmiş olup 2022/021668 ulusal patent başvurusu yapılmıştır. Proje kapsamında bir yüksek lisans tezi tamamlanmıştır.

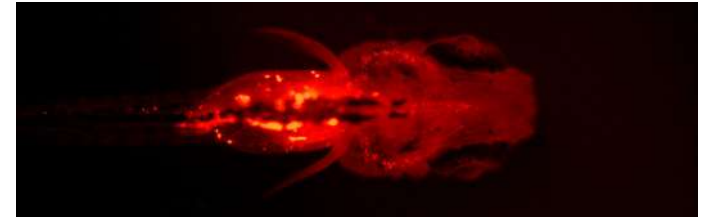


Kanser tedavisi için VEGF'e bağlanan yeni nesil rekombinant antikor parçacıklarının geliştirilmesi (Araştırmacı: Gülçin Çakan Akdoğan, Yürütücü: Sibel Kalyoncu Uzunlar, TÜBİTAK 3501, Ref: #119Z161, 2019-2022): Proje kapsamında kanser tedavisinde kullanım

potansiyeli olan anti-Vasküler Endotelyal 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 tamamlanmış, bir makale Scirentific Reports dergisinde yayınlanmıştır.

Karaciğer metastazı gelişiminde HGF/c-Met yolağının rolünün tümör mikroçevresini içeren koşullarda incelenmesi (Araştırmacı: Gülçin Çakan Akdoğan, Yürütücü: Neşe Atabey, TÜBİTAK 1001, Ref: #119S698, 2020-2022):

Bu proje kapsamında hepatoselüler karsinomada (HCC) vasküler invazyon ve kolorektal kanserinde (CRC) karaciğer metastazı gelişiminde c-Met aktivasyonunda karaciğer mikroçevresinin rolü ve karaciğerdeki mikroçevre değişikliklerinin c-Met aktivasyonuna etkisi 3D-kokültür sistemlerinde, zebra balığı modelinde ve hasta dokularında yüksek çıktılı protein analizleri (RPPA) ile incelenmesi hedeflenmiştir. Proje kapsamında kanser hücrelerinin karaciğer hedef organına metastazı zebrabalığı modelinde incelenmektedir.

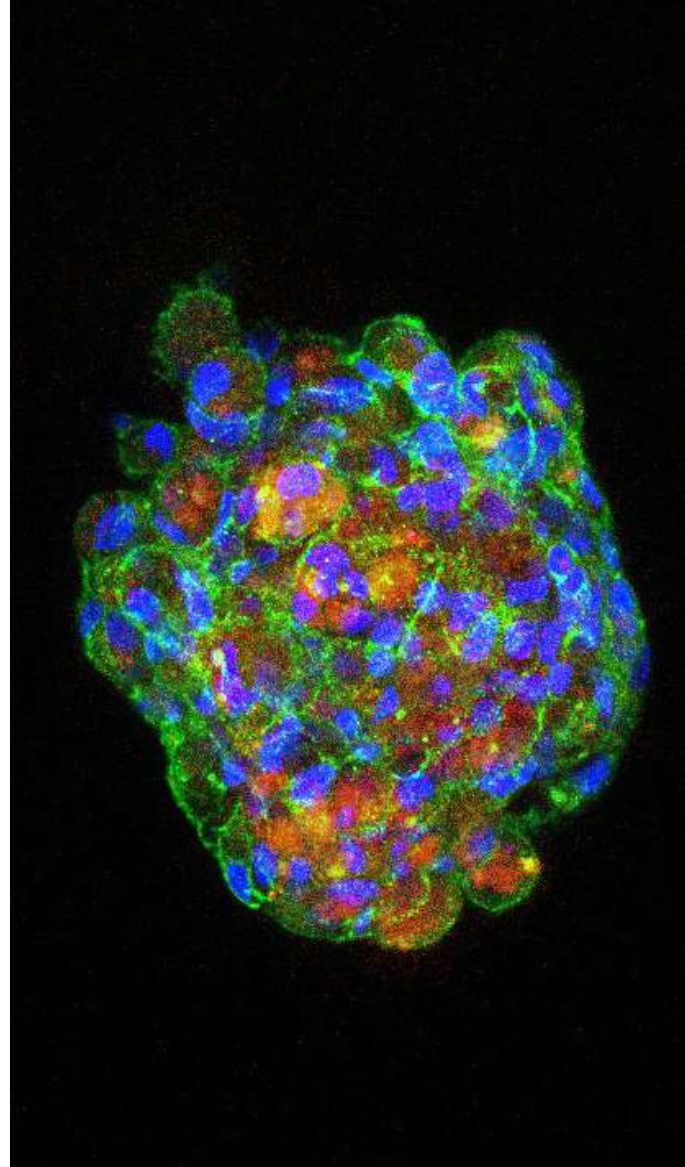


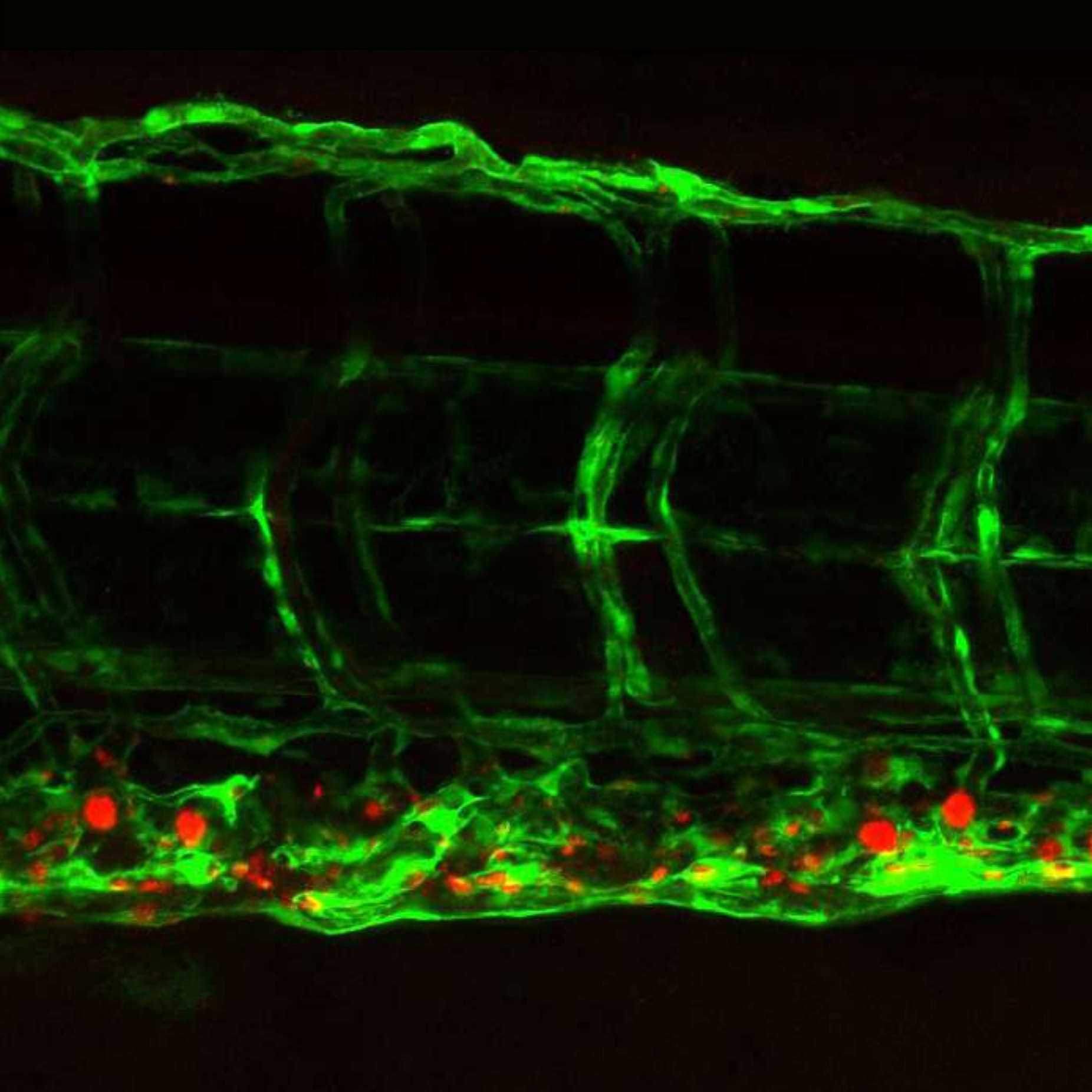
Oftalmoloji alanında kullanılacak yeni biyofarmasötik ürün geliştirilmesi için bilimsel ve teknolojik iş birliği projesi (Araştırmacı: Gülçin Çakan Akdoğan, Yürütücü: Sibel Kalyoncu Uzunlar, VSY Biyoteknoloji, Ref: #IBG-002, 2020-2022): İBG'nin tamamen endüstri özkaynaklarıyla desteklenen ilk projesidir. Projenin Ar-Ge çalışmaları tamamlanmış olup geliştirilip karakterize edilen ve in vivo etkinliği zebrafalığı modelinde gösterilen 3 orijinal molekül için uluslararası patent başvurusu yapılmıştır.

İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı (DILI) Test Platformu Olarak Özgün Zebrafalığı 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. Proje kapsamında DILI biyobelirteçlerinin seviyesini erken haber verecek sensör transgenik balıklar geliştirilmiştir. Bu balıkları kullanarak bir test platformu oluşturulması çalışmaları devam etmektedir.

Over Kanseri Tedavisinde Kişiselleştirilmiş Tıp Uygulamaları için Zebra Balığı Hasta Kökenli Ksenograft Testi (Yürütücü: Gülçin Çakan Akdoğan, TÜSEB 2022-B-01-17175, Araştırmacı: Sefa Kurt 12/2021-12/2023):

Proje kapsamında ileri seviye over kanseri hastalarının cerrahi operasyon sırasında alınan tümör dokularından zebrafalığı hastaya özgü kanser modelleri geliştirilmekte ve kanser dokusunun kemoterapi direnci olup olmadığı test edilmektedir. Proje kapsamında bir in vivo test platformu geliştirilmesi amaçlanmaktadır.





İBG-NEVCELL

Platformu

Platform Direktörü: Esra Erdal

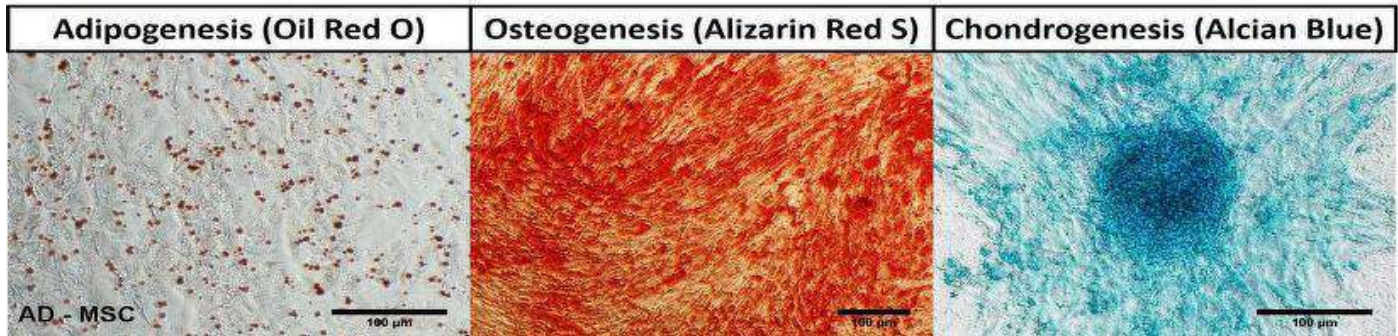


İBG-NEVCELL Hücresel Tedaviler Platformunun misyonu mevcut iyi üretim uygulamaları (cGMP) klavuzları kapsamında, klinik uygulamalarda kullanılmak üzere, çeşitli hücresel tedavi ürünlerinin güvenli ve kaliteli şekilde üretilmesi, işlenmesi, paketlenmesini ve dağıtımını sağlamaktır. Bu misyon doğrultusunda tüm 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 T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından, Resmi Gazetede 2010 yılında 27742 no ile yayınlanan "İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik" kapsamında değerlendirilmiş ve 13.04.2022 tarihinde faaliyet iznini almış bulunmaktadır. İBG-NEVCELL bünyesinde, 2022 Ağustos tarihinden itibaren, otolog ve allojenik kullanıma yönelik kemik iliği kaynaklı, adipoz doku kaynaklı ve Warton jeli kaynaklı Mezankimal Kök Hücre, Kondrosit, Kondro-Membran, Fibroblast, Stromal Vasküler Fraksiyon, Kemik İliği Mononükleer Hücre üretilmesi, depolanması ve kontrat bazlı satışının yapılması faaliyetlerine başlamıştır. İBG-NEVCELL bu faaliyetleri, "Eudralex Volume 4 Good Manufacturing Practice Guidelines", "ISO 9001:2018 Kalite Yönetim Standartı" ve "ICH

Q10 modeli" göz önüne alınarak oluşturulan Kalite Yönetim Sistemi ile yönetmektedir.

(Bkz. <https://www.ibg.edu.tr/research-programs/groups/ibg-nevcell>).

İBG-NEVCELL 2022 yılı içerisinde, "TÜBİTAK 1004 – Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler (PAN-TER) projesi kapsamında yer alan, yürütücüsü olduğu "CAR Vektörlerinin Geliştirilmesi ve Deneysel Gösterimi" başlıklı alt projenin çalışmalarına başlamıştır. Proje kapsamında, Boğaziçi Üniversitesi ve Dokuz Eylül Üniversitesi işbirliğinde kanser nedenli ölümleri azaltmak için tümör antijenlerine spesifik kimerik antijen reseptör (CAR) ile modifiye edilen T hücrelerinin kullanımına dayalı bir tedavi geliştirilmesini amaçlamaktadır. 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 kalitede viral vektörler elde edilmesi, in vitro ve in vivo etkinliklerinin belirlenmesi hedeflenmektedir.



İlaç Analiz ve Kontrol

Laboratuvarları

Test Birim Yöneticisi: Alev Aliyev Taşçıoğlu

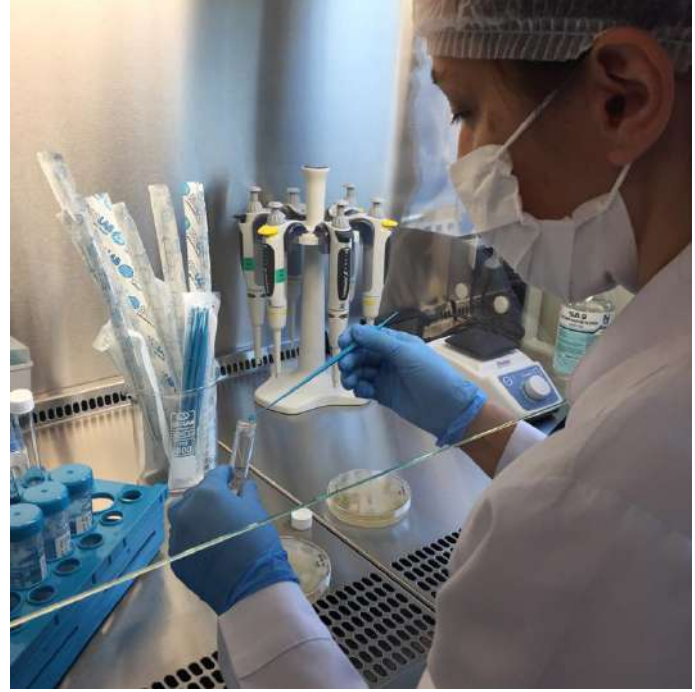


Türkiye'nin ilaç alanında; GLP regülasyonlarına uyumlu çalışan ilk prelinik laboratuvarı 2019 yılında kurulmuş ve 16.03.2020 tarihi itibari ile uluslararası geçerli OECD-GLP sertifikasını almıştır.

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.

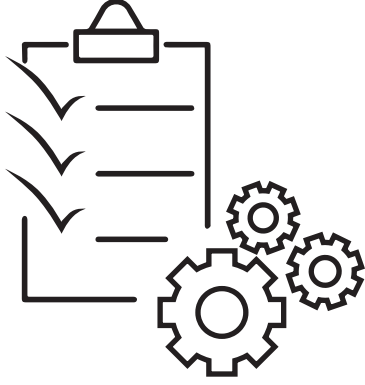
2022 yılı içerisinde 4 farklı ilaç firmasına prelinik testler konusunda hizmet verilmiş olup, biyofarmasötik karakterizasyon ve mikrobiyoloji laboratuvarlarımızda toplam 50 çalışma tamamlanmıştır.

2021 yılında gerçekleştirdiğimiz işbirlikleri ile farmakokinetik ve farmakodinamik analizler



2022 yılı itibari ile tamamlanmış olup, TÜRKAK tarafından gerçekleştirilen denetim başarı ile tamamlanmıştır. Böylece GLP akreditasyonunda 2 parametrede daha kapsam genişletme gerçekleştirilmiştir.

İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi



Farklı alanlardaki altyapısının verdiği güç ve insan kaynaklarının araştırma yetkinliği ile bilimsel ve uygulamaya yönelik araştırmalar İBG çatısı altında sürdürülmektedir. Bu çalışmalar sonucunda 6550 Kanununda da belirtilen yüksek katma değerli ürün ve hizmetlerin ekonomiye kazandırılması İBG'nin en önemli hedeflerinden birini oluşturmaktadır. Bu hedef doğrultusunda İBG aşağıda belirtilen süreçleri ve yapıları bünyesinde oluşturarak, araştırma sonuçlarının doğru ve etkin bir şekilde fikri haklar kapsamında korunması ve ekonomiye hızlı ve doğru bir şekilde aktarılması hedeflenmektedir.

Merkez Müdürü'ne doğrudan bağlı olarak çalışan birim 2022 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 4 tam zamanlı personel, 1 danışmanın yanı sıra FMH süreçleri için dışarıdan hizmet alınan 1 personel ile hizmet vermektedir.

Birim, İBG içerisindeki tüm fikri haklar sürecinin yönetiminden ve koordinasyonundan sorumlu olup Dokuz Eylül Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Bölgesi AŞ (DEPARK) 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 araştırmalarının yapılması ve patentlerin ticarileştirilmesi konularında aktif görev almaktadır.

2021 yılında İBG ile DEPARK arasında imzalanmış işbirliği anlaşması ile iki kurum araştırma sonuçlarının ticarileştirilmesi sürecinde birlikte çalışmaya başlamıştır, bu işbirliği 2022 yılında da devam etmiştir. Özellikle araştırmacılar arasında fikri haklar farkındalığının artırılması ve buluş bildirimlerinin toplanarak patentlenmesi sürecinde DEPARK'dan hizmet alınmaktadır. Bu kapsamda İBG bünyesinde DEPARK'a bir ofis tahsis edilmiş olup, DEPARK personeli günlük faaliyetlerinde bu ofisi kullanarak İBG İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi 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 akademisyeni Doç. Dr. Serdal TEMEL görevlendirilmiştir. Doç. Dr. Serdal TEMEL, birimin yetkinliğinin artırılması, ulusal ve uluslararası proje kaynaklarına erişim ve sanayi işbirliği konusunda destek vermektedir.

İBG Fikri Haklar Politikası: İBG çatısı altında geliştirilen ve patente konu olan ürünlerin fikri

haklarının yönetim süreci, ticarileşme süreçlerinin kritik noktaları arasındadır. Bu çerçevede 2021 yılında 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) çalışmalarına 2022 yılında da devam etmiştir.

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 İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi tarafından ön patentlenebilirlik araştırmasına tabi tutulmaktadır. Bu araştırmalarda “espacenet” gibi ücretsiz araçlar kullanılmaktadır. Yeterli bilgi edinilememesi durumunda konuyla ilgili uzman kurumlardan hizmet alınmaktadır. Elde edilen veri ve bilgilere göre eğer patentlenebilirlik kriterlerini sağlıyorsa ikinci olarak ticarileşme potansiyeline bakılmaktadır. Bu aşamada İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi, DEPARK ile işbirliğinde çalışmakta olup bu süreçte ihtiyaç duyduğunda profesyonel hizmet alabilmektedir.

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

İBG hak sahipliğinde patent başvurusunun yapılacağına, hangilerinin serbest buluş olarak kalması gerektiğine 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 İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi patentin ticarileştirme potansiyeline yönelik müşteri ve yatırımcı görüşmeleri yapmaktadır. 12 ayın sonucunda ticarileşme potansiyeli düşük olan patentler için PCT kararı alınmamasına yönelik görüş, yüksek olan patentler için de PCT yapılmasına ilişkin görüş İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi tarafından İBG Yönetimine aktarılmakta ve nihai karar bu değerlendirmeye göre verilmektedir. PCT kararı alınan patentler için İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi pazar ve rakip analizleri yaparak ve/veya yaptırarak ülke seçimlerine karar verilmektedir.

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

Fikri haklar politikası yanında 2021 yılında “İBG Yayın Politikası” ve “İBG Veri Güvenliğine İlişkin İlkeler” yayınlanmış ve 2022 yılında da uygulanmaya devam etmiştir. Bununla birlikte 2022 yılında Cinsiyet Eşitliği Planı hazırlanmış ve Yönetim Kurulu onayı ile yayınlanmıştır.

Teknolojik Üretim ve Ekonomik Katkı

İBG İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi, İBG içerisindeki tüm fikri haklar sürecinin yönetiminden ve koordinasyonundan sorumlu olup DEPART ve DETTO ile de etkin işbirliği içerisinde çalışmaktadır. Bu birim İBG'nin Fikri Haklar Politikasının yönetiminden bire bir sorumlu olmakla beraber, araştırmacıların fikri hakları konusundaki bilgi ve kapasitesinin artırılması, buluş bildirimlerinin toplanması, ön patent araştırmalarının yapılması ve patentlerin ticarileştirilmesi konularda aktif görev almaktadır. Buna ek olarak 2021 yılında üniversite-sanayi işbirliği, teknoloji transferi, Ar-Ge ve inovasyon projeleri konusunda uzman ve aynı zamanda Avrupa Komisyonu tarafından 2008-2021 yılları arasında desteklenen Ege Bilgi ve Yenilik Merkezi (EBIC-Ege)'nin Müdürü olarak görev yapan bir kişi İBG'de yarı zamanlı görevlendirme ile Danışman olarak çalışmaya başlamış ve 2022 yılında da görevine devam etmiştir.

2022 başında 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 Sınai Mülkiyet Kanunu
3. 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu

Bu üç kanunun hangi durumlarda geçerli olacağı uzmanlar yardımıyla belirlenmiş ve buna göre bir "Fikri Haklar İş Akışı" 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.

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG) bünyesinde yer alan araştırmacı ve öğrencilerin buluşlarına ait patent, faydalı model, tasarım, ticari sır, marka ve teknik bilgi ve bilgi birikimi ile ilgili sınai mülkiyet haklarının hak sahipliğine, korunmasına, ticarileştirilmesine (devir, lisanslama ve spin-off şirketkurma),ticarileştirmegelininpaylaşılmasına ve bu konular ile ilgili yasal ilkelere ilişkin kuralları belirlemek üzere bir politika (prosedür maddeleri dahil) dokümanı oluşturulmuş, "Sınai Mülkiyet Hakları - Ticarileştirme Yönetimi Usul ve Esasları" 2021 yılında Yönetim Kurulu kararı ile yürürlüğe girmiş ve 2022 yılında da uygulanmıştır.

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

2022 yılında 5 uluslararası yeni patent başvurusu ve 2 ulusal yeni patent başvurusu gerçekleştirilmiştir. bunun yanı sıra daha önce başvurusu yapılan 2 ulusal patent tescil edilmiştir. 2021 yılında gerçekleştirilen lisanslama anlaşması kapsamında 177 Bin Euro lisans geliri elde edilmiştir.

Özel sektör işbirliklerinin kazandığı ivmenin en önemli göstergesi TÜBİTAK 1004, TÜBİTAK BİGG ve AB projelerine yapılan başvurularda

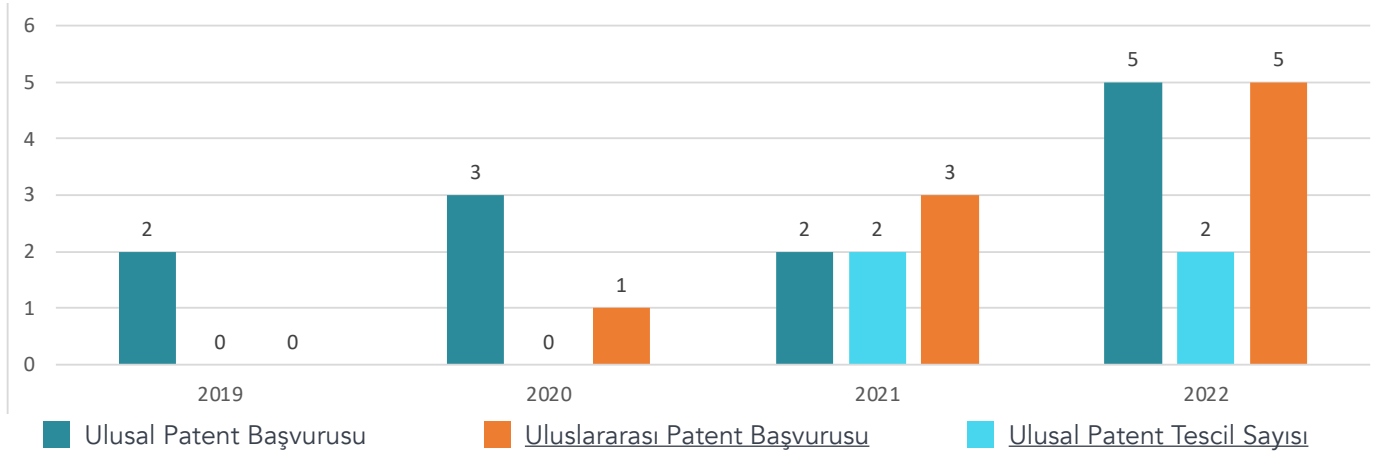
görülmektedir. İBG, 1'iyönetici olmak üzere toplam 4 adet TÜBİTAK 1004 projesinde yer almıştır. İBG olarak sunulan TÜBİTAK 1004 projesinde Atabay Kimya ve Petroyağ ve Kimyasalları sanayi ortakları olarak yer almaktadır. Bunun yanı sıra DEPARK'ın yöneticiliğinde TÜBİTAK BİGG uygulayıcı kuruluş başvurusunun sağlık biyoteknoloji alanında önemli paydaşı ve altyapı sağlayıcısı olarak yer alınmıştır. Proje kapsamında Türkiye'nin önde gelen firmaları Atabay Kimya, Vestel Beyaz Eşya ve Volt Motor diğer ortaklar olarak yer almaktadır. Bununla birlikte Türkiye'nin önde gelen araştırma altyapılarından SUNUM, TÜBİTAK MAM ve Koç Üniversitesi işbirliğiyle MSCA Cofund başvurusu gerçekleştirilmiştir. Tüm bunların yanı sıra Enerji Sanayicileri İş Adamları Derneği, İstanbul Sanayi Odası gibi meslek örgütleriyle işbirlikleri görüşülmüş. Bölge firmalarından Molkim Kimya, Epsilon Ege ile görüşmeler gerçekleştirilmiştir.

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 kaldırılmıştır. 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.

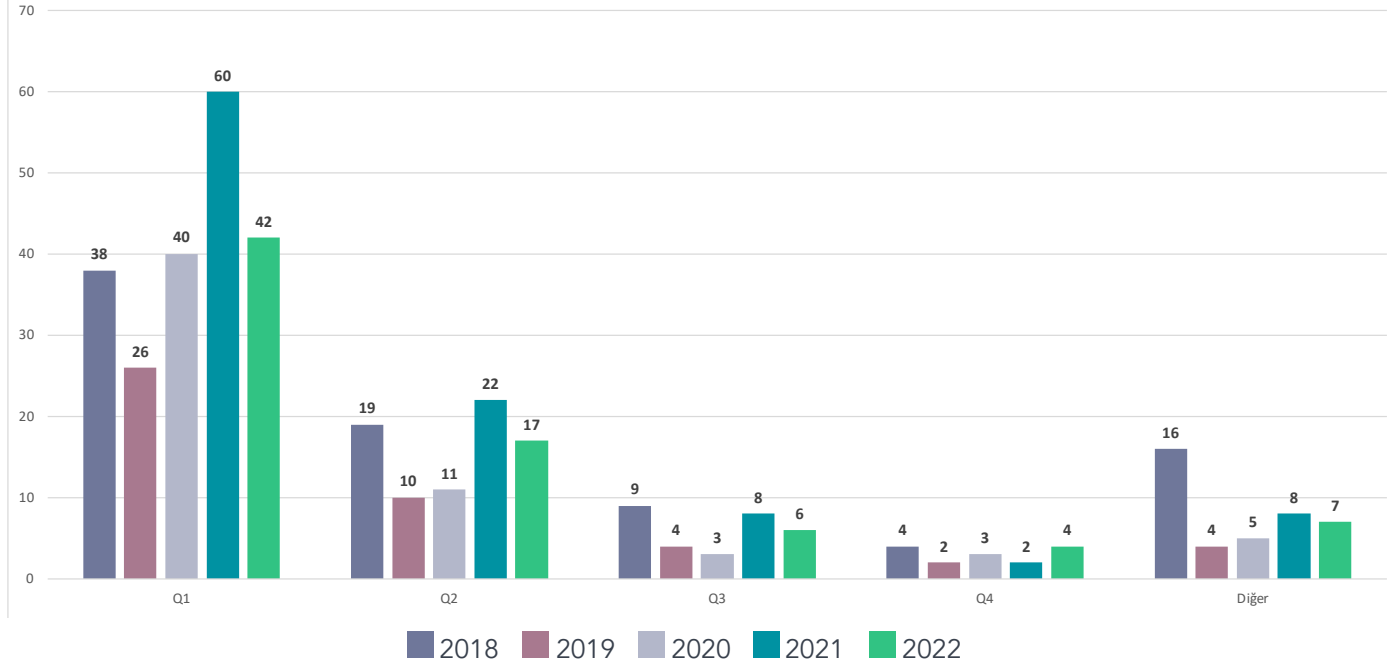
Yine TÜBİTAK Mükemmeliyet Merkezi Destekleme Programı (1004 Programı) kapsamında açılan "Yüksek Teknoloji Platformları Çağrısı" başlıklı çağrıya sunulan "Korunma ve Tedavi Ulusal Platformu" projesi bütçe paneli aşamasına gelmiştir. COVID-19 pandemisinin beraberinde getirdiği hızlı adapte olabilen bilim anlayışıyla, insanlık için ilerleyen yıllarda büyük risk taşıyacağına inanılan pandemi riski olan hastalıklara karşı 5'i aşı, 2'si adjuvant ve 2'si tanı kiti olmak üzere 9 teknolojinin geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Patent Başvuru ve Tescil Sayıları

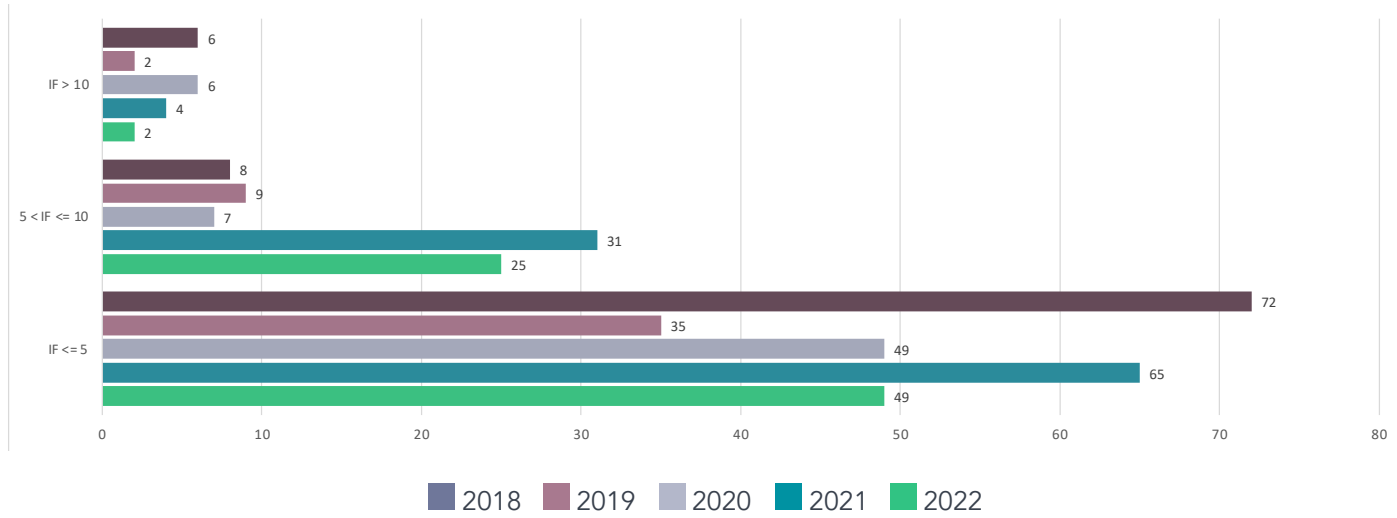


Yayın Faaliyetleri

Wos-JCR Kategorisine Göre Uluslararası Yayın Sayıları



Etki Değerlerine Göre Uluslararası Yayın Sayıları



1. Yasar Akdogan, Sumeyra Cigdem Sozer , Cansu Akyol , Merve Basol , Cigdem Karakoyun, Gulcin Cakan-Akdogan*. Synthesis of albumin nanoparticles in a water-miscible ionic liquid system, and their applications for chlorambucil delivery to cancer cells. *Journal of Molecular Liquids*. 2022 December; 367 (Part B): 120575. doi:10.1016/j.molliq.2022.120575.
2. Erguven M, Cornelissen NV, Peters A, Karaca E, Rentmeister A. Enzymatic Generation of Double-Modified AdoMet Analogues and Their Application in Cascade Reactions with Different Methyltransferases. *Chembiochem : a European journal of chemical biology*. 2022 December; 23 (24): e202200511. doi:10.1002/cbic.202200511.
3. Teke Kısa P, Güzel O, Arslan N, Demir K. Positive effects of ketogenic diet on weight control in children with obesity due to Prader-Willi syndrome. *Clinical endocrinology*. 2022 December. doi:10.1111/cen.14864.
4. Düzenli-Öztürk S, Hünnerli-Gündüz D, Emek-Savaş DD, Olichney J, Yener GG, Ergenç Hİ. Taxonomically-related Word Pairs Evoke both N400 and LPC at Long SOA in Turkish. *Journal of psycholinguistic research*. 2022 December; 51 (6): 1431-1451. doi:10.1007/s10936-022-09907-2.
5. İbrahim Halilullah Erbay, Elifsu Polatlı, Ali Can Koç, Resul Özbilgiç, Ozan Karaman, Sinan Güven. Bioengineering bone-on-a-chip model harnessing osteoblastic and osteoclastic resolution. *Advanced Engineering Materials*. 2022 December. doi:10.1002/adem.202201063.
6. Özbek M, Toy Hİ, Takan I, Asfa S, Arshinchi Bonab R, Karakülah G, Kontou PI, Geronikolou SA, Pavlopoulou A. A Counterintuitive Neutrophil-Mediated Pattern in COVID-19 Patients Revealed through Transcriptomics Analysis. *Viruses*. 2022 December; 15 (1). doi:10.3390/v15010104.
7. Demir AB, Benvenuto D, Karacicek B, Erac Y, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M, Tosun M. Implications of Possible HBV-Driven Regulation of Gene Expression in Stem Cell-like Subpopulation of Huh-7 Hepatocellular Carcinoma Cell Line. *Journal of personalized medicine*. 2022 December; 12 (12). doi:10.3390/jpm12122065.
8. Mengyuan Dai, Miao Liu, Hua Yang, Can Küçük, Hua You. New insights into epigenetic regulation of resistance to PD-1/PD-L1 blockade cancer immunotherapy: mechanisms and therapeutic opportunities. *Experimental hematology & oncology*. 2022 November. doi:10.1186/s40164-022-00356-0.
9. Sagkrioti E, Biz GM, Takan I, Asfa S, Nikitaki Z, Zanni V, Kars RH, Hellweg CE, Azzam EI, Logotheti S, Pavlopoulou A, Georgakilas AG. Radiation Type- and Dose-Specific Transcriptional Responses across Healthy and Diseased Mammalian Tissues. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2022 November; 11 (11). doi:10.3390/antiox11112286.
10. Yilmaz IC, Dunuroglu E, Ayanoglu IC, Ipekoglu EM, Yildirim M, Girginkardesler N, Ozbel Y, Toz S, Ozbilgin A, Aykut G, Gursel I, Gursel M. Leishmania kinetoplast DNA contributes to parasite burden in infected macrophages: Critical role of the cGAS-STING-TBK1 signaling pathway in macrophage parasitemia. *Frontiers*

in immunology. 2022 November; 13: 1007070. doi:10.3389/fimmu.2022.1007070.

11. Fide E, H nerli-Gündüz D,  ztura  , Yener GG. Hyperconnectivity matters in early-onset Alzheimer's disease: a resting-state EEG connectivity study. Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology. 2022 November; 52 (6): 459-471. doi:10.1016/j.neucli.2022.10.003.

12. K kt rk M, Yıldırım S, Yigit A, Ozhan G, Bolat I, Alma, MH, Menges N, Atamanalp M and Alak G.. What is the eco-toxicological level and effects of Graphene oxide-Boramic Acid (GO-ED-BA NP)? : In vivo study on Zebrafish embryo/ larvae. Journal of Environmental Chemical Engineering. 2022 October; 10 (5): 108443. doi:10.1016/j.jece.2022.108443.



Etki değeri **10**  zeri
2 makale

13. Arshinchi Bonab R, Asfa S, Kontou P, Karak lah G, Pavlopoulou A. Identification of neoplasm-specific signatures of miRNA interactions by employing a systems biology approach. PeerJ. 2022 October; 10: e14149. doi:10.7717/peerj.14149.

14. Turker Burhan M, Ersoy N, Bagriyanik HA, Tozburun S. Guide mapping for effective superficial photothermal coagulation of the esophagus using computer simulations with ex vivo sheep model validation study. Lasers in surgery and medicine. 2022 October; 54 (8): 1116-1129. doi:10.1002/lsm.23595.

15. Bedir Irem Eltutan, Cagla Kiser,  lkcan Ercan, Kemal Ugur Tufekci, Defne Engur, Sermin Genc, Abdullah Kumral. In vitro effects of H2O2 on neural stem cell differentiation. In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal. 2022 October. doi:10.1007/s11626-022-00723-5.

16. Erguven M, Kilic S, Karaca E, Diril MK.. Genetic complementation screening and molecular docking give new insight on phosphorylation-dependent Mastl kinase activation. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 2022 October. doi:10.1080/07391102.2022.2131627.

17. Atalay EB, Kayali HA. The elevated D-2-hydroxyglutarate level found as a characteristic metabolic change of colon cancer in both in vitro and in vivo models. Biochemical and biophysical research communications. 2022 October; 627: 191-199. doi:10.1016/j.bbrc.2022.08.019.

18. Esmeray S nmez, Esra, Tevfik Hatipoğlu, Deniz Kurşun, Xiaozhou Hu, Burcu Akman, Hongling Yuan, Ayça Erşen Danyeli,  nci Alacacioğlu, Sermin  zkal, Aybüke Olgun, Taner

Kemal Erdağ, Hua You, and Can Küçük. Whole Transcriptome Sequencing Reveals Cancer-Related, Prognostically Significant Transcripts and Tumor-Infiltrating Immunocytes in Mantle Cell Lymphoma. *Cells*. 2022 October; 11 (21): 3394. doi:10.3390/cells11213394.

19. Pizzamiglio C, Pitceathly RDS, Lunn MP, Brady S, De Marchi F, Galan L, Heckmann JM, Horga A, Molnar MJ, Oliveira ASB, Pinto WBVR, Primiano G, Santos E, Schoser B, Servidei S, Sgobbi Souza PV, Venugopalan V, Hanna MG, Dimachkie MM, Machado PM, Neuromuscular Diseases and COVID-19 Study Group. Factors associated with the severity of COVID-19 outcomes in people with neuromuscular diseases: Data from the International Neuromuscular COVID-19 Registry. *European journal of neurology*. 2022 October. doi:10.1111/ene.15613.

20. Toy HI, Yildiz AB, Tasdemir Kahraman D, İlhan S, Dikensoy O, Bayram H. Capsaicin suppresses ciliary function, while inducing permeability in bronchial epithelial cell cultures of COPD patients. *Frontiers in pharmacology*. 2022 October; 13: 996046. doi:10.3389/fphar.2022.996046.

21. Manda G, Milanesi E, Genc S, Niculite CM, Neagoe IV, Tastan B, Dragnea EM, Cuadrado A. Pros and cons of NRF2 activation as adjunctive therapy in rheumatoid arthritis. *Free radical biology & medicine*. 2022 September; 190: 179-201. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.012.

22. Gulcin Cakan-Akdogan*, Esra Ersoz, Emine Gelinci. An in vivo zebrafish model reveals circulating tumor cell targeting capacity of serum albumin nanoparticles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022 September; 75: 103658. doi:10.1016/j.jddst.2022.103658.

23. İbrahim Akkaya; Serhat Tozburun. A 1060 nm stretched-pulse mode-locked wavelength-swept laser source providing an A-scan rate of 20 MHz. *Optik*. 2022 September; 266: 169648. doi:10.1016/j.ijleo.2022.169648.

24. Kahyaoglu S, Tarik Atmaca H. Experimental infection of Mongolian gerbils with *Toxoplasma gondii*: pathological and immunohistochemical evaluations. *Veterinary research forum : an international quarterly journal*. 2022 September; 13 (3): 293-299. doi:10.30466/vrf.2020.126993.2937.

25. Atalay N, Akcan EK, Gul M, Ayan E, Destan E, Ertem FB, Tokay N, Cakilkaya B, Nergiz Z, ..., Karaca E, Turkoz BK, Kabasakal BV, Kati A, Demirci H. Cryogenic X-ray crystallographic studies of biomacromolecules at Turkish Light Source "Turkish DeLight". *Turkish Journal of Biology*. 2022 September; 47: 1-13. doi:10.55730/1300-0152.2637.

26. Logotheti S, Pavlopoulou A, Marquardt S, Takan I, Georgakilas AG, Stiewe T. p73 isoforms meet evolution of metastasis. *Cancer metastasis reviews*. 2022 August. doi:10.1007/s10555-022-10057-z.

27. Kокturk M, Yıldırım S, Atamanalp M, Calimli MH, Nas MS, Bolat I, Ozhan G, and Alak G. Assessment of oxidative DNA damage, apoptosis and histopathological alterations on zebrafish exposed with green silver nanoparticle. *Chemistry and Ecology*. 2022 August; 38 (7): 655-60. doi:10.1080/02757540.2022.2108808.

28. Kasal K, Güven S, Utine CA. Current methodology and cell sources for lacrimal gland tissue engineering. *Experimental eye research*. 2022 August; 221: 109138. doi:10.1016/j.

exer.2022.109138.

29. Engin Köse 1, Elçin Çağatay 2, Tutku Yaraş 3, Pelin Teke Kısa 4, Seminay Güler 5, Zümrüt Arslan Gülten 4, Mesut Akarsu 5, Yavuz Oktay 6, Hülya Ayar Kayalı 7, Nur Arslan 4. Could lysosomal acid lipase enzyme activity be used for clinical follow-up in cryptogenic cirrhosis?. Turkish Journal of Medical Sciences. 2022 August; 52 (4): 1075-1084. doi:10.55730/1300-0144.5410.

30. Fide E, Yerlikaya D, Öz D, Öztura İ, Yener G. Normalized Theta but Increased Gamma Activity after Acetylcholinesterase Inhibitor Treatment in Alzheimer's Disease: Preliminary qEEG Study. Clinical EEG and neuroscience. 2022 August: 15500594221120723. doi:10.1177/15500594221120723.

31. Bal SH, Sağıdilek E, Karaçay M, Kızmaz MA, Kumaş LT, Can FE, Yıldırım M, Canavar-Yıldırım T, Koşay-Gülkaya D, Yöyen-Ermiş D, Budak F, Heper Y, Gürsel İ, Oral HB. The effect of exosomes released from apheresis platelet concentrates under the impact of gamma irradiation and storage time upon platelet aggregation and hemostasis. Blood transfusion = Trasfusione del sangue. 2022 August. doi:10.2450/2022.006-22.

32. Menteş M, Karakuzulu BB, Uçar GB,

Yandım C. Comparative molecular dynamics analyses on PIK3CA hotspot mutations with PI3K specific inhibitors and ATP. Computational biology and chemistry. 2022 August; 99: 107726. doi:10.1016/j.compbiolchem.2022.107726.

33. Ceylan M, Erbak Yılmaz H, Narin F, Tatakis DN, Sağlam M. Gingival crevicular fluid lipocalin-2 and semaphorin3A in stage III periodontitis: Non-surgical periodontal treatment effects. Journal of periodontal research. 2022 August; 57 (4): 724-732. doi:10.1111/jre.12995.

34. Tarakcioglu E, Tastan B, Arioz BI, Tufekci KU, Genc S. Melatonin Alters the miRNA Transcriptome of Inflammasome Activation in Murine Microglial Cells. Neurochemical Research. 2022 July. doi:10.1007/s11064-022-03674-1.

35. Fontaine E, Papin C, Martinez G, Le Gras S, Nahed RA, Héry P, Buchou T, Ouararhni K, Favier B, Gautier T, Sabir JSM, Gerard M, Bednar J, Arnoult C, Dimitrov S, Hamiche A. Dual role of histone variant H3.3B in spermatogenesis: positive regulation of piRNA transcription and implication in X-chromosome inactivation. Nucleic acids research. 2022 July; 50 (13): 7350-7366. doi:10.1093/nar/gkac541.

36. van der Knoop MM, Maroofian R, Fukata Y, van Ierland Y, Karimiani EG, Lehesjoki AE, Muona M, Paetau A, Miyazaki Y, Hirano Y, Selim L, de França M, Fock RA, Beetz C, Ruivenkamp CAL, Eaton AJ, Morneau-Jacob FD, Sagi-Dain L, Shemer-Meiri L, Peleg A, Haddad-Halloun J, Kamphuis DJ, Peeters-Scholte CMPCD, Kurul SH, Horvath R, Lochmüller H, Murphy D, Waldmüller S, Spranger S, Overberg D, Muir AM, Rad A, Vona B, Abdulwahad F, Maddirevula S, Povolotskaya IS, Voinova VY, Gowda VK, Srinivasan VM, Alkuraya FS, Mefford HC, Alfadhel M, Haack TB,

42 WOS Q1

Grubu Dergi

Striano P, Severino M, Fukata M, Hilhorst-Hofstee Y, Houlden H. Biallelic ADAM22 pathogenic variants cause progressive encephalopathy and infantile-onset refractory epilepsy. *Brain : a journal of neurology*. 2022 July; 145 (7): 2301-2312. doi:10.1093/brain/awac116.

37. Yener G, H nerli-Gündüz D, Yildırım E, Akt rk T, Ba ar-Ero lu C, Bonanni L, Del Percio C, Farina F, Ferri R, G ntekin B, Haj s M, Ibáñez A, Jiang Y, Lizio R, Lopez S, Noce G, Parra MA, Randall F, Stocchi F, Babiloni C. Treatment effects on event-related EEG potentials and oscillations in Alzheimer's disease. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 2022 July; 177: 179-201. doi:10.1016/j.ijpsycho.2022.05.008.

38. Hatipo lu T, Esmeray S nmez E, Hu X, Yuan H, Danyeli AE,  eyhanlı A,  nal-S zek T, Zhang W, Akman B, Olgun A,  zkal S, Alacacio lu  ,  zcan MA, You H, K   k C. Plasma Concentrations and Cancer-Associated Mutations in Cell-Free Circulating DNA of Treatment-Naive Follicular Lymphoma for Improved Non-Invasive Diagnosis and Prognosis. *Frontiers in Oncology*. 2022 June; 12: 870487. doi:10.3389/fonc.2022.870487.

39. Okay K, Varı  P , Miral S, Pavlopoulou A, Oktay Y, Karak lah G. Whole Genome Analysis of Dizygotic Twins With Autism Reveals Prevalent Transposon Insertion Within Neuronal Regulatory Elements: Potential Implications for Disease Etiology and Clinical Assessment. *Journal of autism and developmental disorders*. 2022 June. doi:10.1007/s10803-022-05636-6.

40. Cing z S, Soydemir D,  ner T , Karaca E,  zden B, Kurul SH, Bayram E, University of Washington Center for Mendelian Genomics,

Coe BP, Nickerson DA, Eichler EE. Novel biallelic variants affecting the OTU domain of the gene OTUD6B associate with severe intellectual disability syndrome and molecular dynamics simulations. *European journal of medical genetics*. 2022 June; 65 (6): 104497. doi:10.1016/j.ejmg.2022.104497.

41. M. Ekin Azbazdar, G rkem Akıncı, Erkan Güler, Zeynep Ahsen Ko er. The effect of sediment composition and polyethylene glycol precipitation on the detection limit of H6N2 influenza virus in sediment samples. *Marine and Life Sciences*. 2022 June; 4 (1): 53-62. doi:10.51756/marlife.1091169.

42. Ozkur M, Benlier N, Takan I, Vasileiou C, Georgakilas AG, Pavlopoulou A, Cetin Z, Saygili El. Ginger for Healthy Ageing: A Systematic Review on Current Evidence of Its Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Anticancer Properties. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022 May;2022:4748447.doi:10.1155/2022/4748447.

43. Yandım C, Karak lah G. Repeat expression is linked to patient survival and exhibits single nucleotide variation in pancreatic cancer revealing LTR70:r.879A>G. *Gene*. 2022 May; 822: 146344. doi:10.1016/j.gene.2022.146344.

44. Guler S, Kayali HA, Sadan EO, Sen B, Subasi E. Half-Sandwich Arene Ruthenium(II) Thiosemicarbazone Complexes: Evaluation of Anticancer Effect on Primary and Metastatic Ovarian Cancer Cell Lines. *Frontiers in pharmacology*. 2022 May; 13: 882756. doi:10.3389/fphar.2022.882756.

45. Ert rk Zararsız G, Bolat S, Cephe A, Kochan N, Yerlita  S , Do an HO, Zararsız G. Validation of Friedewald, Martin-Hopkins and Sampson low-

density lipoprotein cholesterol equations. *PLoS one*. 2022 May; 17 (5): e0263860. doi:10.1371/journal.pone.0263860.

46. Cadet J, Angelov D, Wagner JR. Hydroxyl radical is predominantly involved in oxidatively generated base damage to cellular DNA exposed to ionizing radiation. *International journal of radiation biology*. 2022 May; 1-7. doi:10.1080/09553002.2022.2067363.

47. Yilmaz HE, Yilmaz M, Tangirala VA, Spring K. Awareness of surgical smoke risks and assessment of safety practices during the Covid-19 pandemic. *The National medical journal of India*. 2022 May; 35 (3): 189-190. doi:10.25259/NMJI-35-3-189.

48. Angelov D, Lone IN, Menoni H, Cadet J. Interstrand Crosslinking Involving Guanine: A New Major UVC Laser-Induced Biphotonic Oxidatively Generated DNA Damage. *Photochemistry and photobiology*. 2022 May; 98 (3): 662-670. doi:10.1111/php.13587.

49. Yagmur Toktay, Bengisu Dayanc, Serif Senturk. Engineering and Validation of a Dual Luciferase Reporter System for Quantitative and Systematic Assessment of Regulatory Sequences in Chinese Hamster Ovary Cells. *Scientific Reports*. 2022 April; 12. doi:10.1038/s41598-022-09887-2.

50. Guneri-Sozeri PY, Erkek-Ozhan S. Identification of the gene expression changes and gene regulatory aspects in ELF3 mutant bladder cancer. *Molecular biology reports*. 2022 April; 49 (4): 3135-3147. doi:10.1007/s11033-022-07145-2.

51. Faustino D, Brinkmeier H, Logotheti S,

Jonitz-Heincke A, Yilmaz H, Takan I, Peters K, Bader R, Lang H, Pavlopoulou A, Pützer BM, Spitschak A. Novel integrated workflow allows production and in-depth quality assessment of multifactorial reprogrammed skeletal muscle cells from human stem cells. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2022 April; 79 (5): 229. doi:10.1007/s00018-022-04264-8.

52. Hesarakı M, Bora U, Pahlavan S, Salehi N, Mousavi SA, Barekat M, Rasouli SJ, Baharvand H, Ozhan G, Totonchi M. A Novel Missense Variant in Actin Binding Domain of MYH7 Is Associated With Left Ventricular Noncompaction. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022 April; 9: 839862. doi:10.3389/fcvm.2022.839862.

53. Durur DY, Tastan B, Ugur Tufekci K, Olcum M, Uzuner H, Karakulah G, Yener G, Genc S. Alteration of miRNAs in Small Neuron-Derived Extracellular Vesicles of Alzheimer's Disease Patients and the Effect of Extracellular Vesicles on Microglial Immune Responses. *Journal of Molecular Neuroscience : MN*. 2022 April; 72: 1182-1194. doi:10.1007/s12031-022-02012-y.

54. Korkmaz A, Sag D. Medicinal Plant *Tinaspora Cordifolia* Polarizes Primary Human Macrophages into an M1 Phenotype. *Turkish Journal of Immunology*. 2022 April; 10 (1): 34-45. doi:10.4274/tji.galenos.2022.70783.

55. Seda Nur Topkaya, Idil Karaca Acari, Huseyin Oguzhan Kaya, Imren Ozcan, Suleyman Koytepe, and Arif E. Cetin. Interaction of Nickel Ferrite Nanoparticles with Nucleic Acids. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2022 March; 211: 112282. doi:10.1016/j.colsurfb.2021.112282.

56. Toyran N. Alotaibi H.. Evaluating The Transcriptional Regulation of Cdh1 by Grhl3 in

Different Cellular Models. Journal of The Institute of Science and Technology. 2022 March; 12 (1): 446-454. doi:10.21597/jist.963916.

57. Unuvar Purcu D, Korkmaz A, Gunalp S, Helvacı DG, Erdal Y, Dogan Y, Suner A, Wingender G, Sag D. Effect of stimulation time on the expression of human macrophage polarization markers. PloS one. 2022 March; 17 (3): e0265196. doi:10.1371/journal.pone.0265196.

58. Geronikolou SA, Takan I, Pavlopoulou A, Mantzourani M, Chrousos GP. Thrombocytopenia in COVID-19 and vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. International Journal of Molecular Medicine. 2022 March; 49 (3): 1-19. doi:10.3892/ijmm.2022.5090.

59. Bora Tastan, Burak I. Arioğlu, Sermin Genc. Targeting NLRP3 Inflammasome With Nrf2 Inducers in Central Nervous System Disorders. Frontiers in Immunology. 2022 March. doi:10.3389/fimmu.2022.865772.

60. Arslan M, Karadağ M, Onal E, Gelinci E, Cakan-Akdogan G, Kalyoncu S. Effect of non-repetitive linker on in vitro and in vivo properties of an anti-VEGF scFv. Scientific reports. 2022 March; 12 (1): 5449. doi:10.1038/s41598-022-09324-4.

61. Karaca E, Prévost C, Sacquin-Mora S. Modeling the Dynamics of Protein-Protein Interfaces, How and Why?. Molecules (Basel, Switzerland). 2022 March; 27 (6): 1841. doi:10.3390/molecules27061841.

62. Utine CA, Arıkan G, Yardım E, Güneş Ü. Management of glaucoma with Boston type 1 keratoprosthesis. Arquivos brasileiros de oftalmologia. 2022 March. doi:10.5935/0004-

2749.20230026.

63. Iscan E, Karakulah G, Ekin U, Ozturk M, Uzuner H, Suner A. [TAp73α is Upregulated in the Most Common Human Cancers]. Molekuliarnaia biologii. 2022 March; 56 (2): 320. doi:10.31857/S0026898422020082.

64. Medine Zeynep Gungor, Merve Uysal, Serif Senturk. The Bright and the Dark Side of TGF-β Signaling in Hepatocellular Carcinoma: Mechanisms, Dysregulation, and Therapeutic Implications. Cancers. 2022 February; 14 (4): 940. doi:10.3390/cancers14040940.

65. Demirci Y, Heger G, Katkat E, Papatheodorou I, Brazma A, Ozhan G. Brain Regeneration Resembles Brain Cancer at Its Early Wound Healing Stage and Diverges From Cancer Later at Its Proliferation and Differentiation Stages. Frontiers in cell and developmental biology. 2022 February; 10: 813314. doi:10.3389/fcell.2022.813314.

66. M. Kokturk, S. Yıldırım, M. H. Calimli, M. S. Nas, F. Ibaokurgil, G. Ozhan, M. Atamanalp & G. Alak. Perspective on green synthesis of RP-Pd/AC NPs: characterization, embryonic and neuronal toxicity assessment. International Journal of Environmental Science and Technology. 2022 February. doi:10.1007/s13762-022-04005-1.

67. Ezber A, Taşdemir İ, Yılmaz HE, Narin F, Sağlam M. Different application procedures of Nd:YAG laser as an adjunct to scaling and root planning in smokers with stage III grade C periodontitis: a single-blind, randomized controlled trial. Irish journal of medical science. 2022 February. doi:10.1007/s11845-022-02940-z.

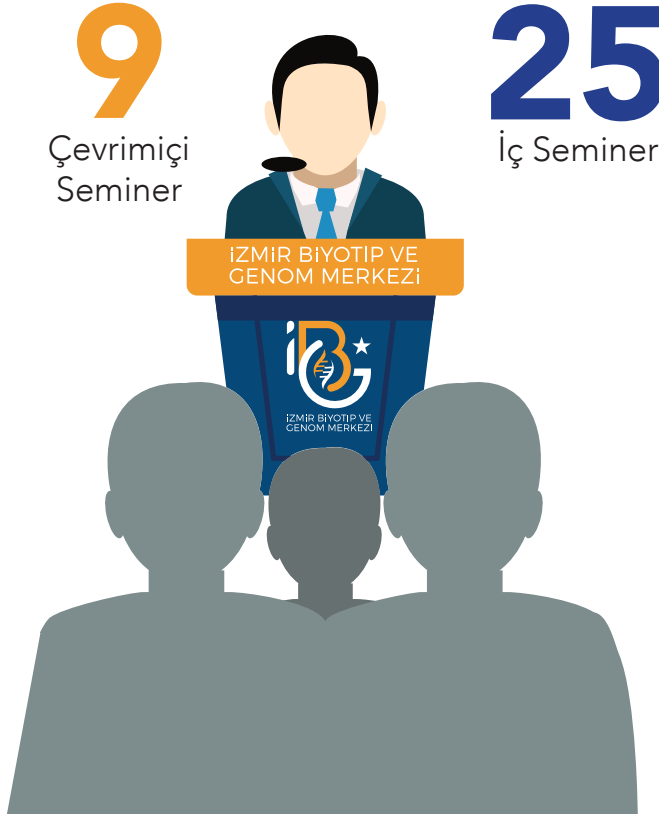
68. Erden-Karaoğlu F, Karaoğlu M, Yılmaz G, Yılmaz S, İnan M. Deletion analysis of *Pichia pastoris* alcohol dehydrogenase 2 (ADH2) promoter and development of synthetic promoters. *Biotechnology journal*. 2022 February; 17 (2): e2100332. doi:10.1002/biot.202100332.
69. Zhiliang Zhang, Feng Zhao¹, Renxian Gao, Chih-Yu Jao, Churong Ma, Jie Li¹, Xiangping Li, Bai-Ou Guan, Arif E. Cetin, Kai Chen. Rayleigh Anomaly-Enabled Mode Hybridization in Gold Nanohole Arrays by Scalable Colloidal Lithography for Ultra-sensitive Biosensing. *Nanophotonics*. 2022 January. doi:10.1515/nanoph-2021-0563.
70. Martin Kuiper, Joseph Bonello, Jesualdo T.Fernández-Breis, Philipp Bucher, Matthias E.Futschik, Pascale Gaudet, Ivan V. Kulakovskiy, Luana Licata, Colin Logie, Ruth C.Lovering, Vsevolod J.Makeev, Sandra Orchard, Simona Panni, Livia Perfetto, David Santo, Stefan Schulz, Steven Vercruysse, Daniel R. Zerbino, Astrid Lægreid, The GRECO Consortium. The gene regulation knowledge commons: the action area of GREEKC. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*. 2022 January; 1865 (1): 194768. doi:10.1016/j.bbagrm.2021.194768.
71. Sengez B, Carr BI, Alotaibi H. EMT and Inflammation: Crossroads in HCC. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2022 January. doi:10.1007/s12029-021-00801-z.
72. Posani E, Dilucca M, Forcelloni S, Pavlopoulou A, Georgakilas AG, Giansanti A. Temporal evolution and adaptation of SARS-CoV-2 codon usage. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. 2022 January; 27 (1): 13. doi:10.31083/j.fbl2701013.
73. Hani Alotaibi. Crif1 is Required for Proper Mesenchymal to Epithelial Transition. *Cumhuriyet Science Journal*. 2022 January; 43 (2): 165. doi:10.17776/csj.1062126.
74. Meryem Beyza Avcı, Rabia Hamurcu, Ozge Ada Bozbas, Ege Gurman, Arif E. Cetin, Ebru Sayilgan. Design of Steady-State Visually-Evoked Potential Based Brain-Computer Interface System. *Journal of Intelligent Systems With Applications*. 2022 January; 5 (2): 86-89. doi:10.54856/jiswa.202212214.
75. Arlt A, Kohlschmidt N, Hentschel A, Bartels E, Groß C, Töpf A, Edem P, Szabo N, Sickmann A, Meyer N, Schara-Schmidt U, Lau J, Lochmüller H, Horvath R, Oktay Y, Roos A, Hiz S. Novel insights into PORCN mutations, associated phenotypes and pathophysiological aspects. *Orphanet journal of rare diseases*. 2022 January; 17 (1): 29. doi:10.1186/s13023-021-02068-w.
76. HIZ, AYŞE SEMRA; KILIÇ, SEVAL; BADEMCİ, GÜNEY; KARAKULAK, TULAY; ERDOĞAN, AYBIKE; YÜCEL, BURCU ÖZDEN; YAZICIOĞLU, ÇİĞDEM ERESEN; BAĞRIYANIK, ŞERİFE ESRA ERDAL; YİŞ, ULUÇ; TEKİN, MUSTAFA; KARAKÜLAH, GÖKHAN; EREK, EZGİ KARACA; and ÖZTÜRK, MEHMET. VARS1 Mutations Associated with Neurodevelopmental Disorder Are Located on A Short Amino Acid Stretch of The Anticodon-Binding Domain. *Turkish Journal of Biology*. 2022 January; 46 (6): 458-464. doi:10.55730/1300-0152.2631.

Etkinlik Faaliyetleri

Eğitim ve İletişim birimi tarafından 2022 yılı içerisinde İBG’de gerçekleşen önemli bilimsel gelişmeler ve etkinlikler ile ilgili toplam 34 adet haber yayınlamıştır.

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

2022 yılında 9 adet dış seminer düzenlenmiştir.



Bunlardan 4 tanesi yurtdışı kurumlarda çalışan alanında deneyimli araştırmacılar tarafından verilmiştir. İBG araştırmacılarının gerçekleştirdikleri çalışmaların İBG içerisindeki diğer araştırmacılar ile paylaşılması amacıyla 2022 yılında 25 iç seminer düzenlenmiştir.

2022 yılında İBG, “7th Turkish-US Cytometry Workshop” etkinliğine ev sahipliği yapmıştır. Yerli ve yabancı konuşmacıların ve dinleyicilerin katılımıyla gerçekleşen etkinliğe 120 kişi katılmıştır.

Bu yıl 20-22 Ekim arasında 5. Uluslararası MIMIC Kongresi (5th Molecular Immunology and Immunogenetics Congress-V (MIMIC-V)) düzenlenmiş, bu etkinliğe 196 kişi aktif katılımcının yanı sıra davetli konuşmacı ve firma temsilcileriyle 248 kişi katılmıştır.

2022 yılının en büyük etkinliği İBG Bilim Günü olmuştur; bu yıl hibrit olarak düzenlenen etkinliği toplam 1301 kişi izlemiştir. Etkinliğin sonunda alanında çığır açıcı çalışmalar yapmış genç araştırmacıları desteklemek üzere İBG Bilim Madalyası verilmiştir. Bu yılki madalyanın sahibi Hacettepe Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü’nden Doç. Dr. Tunca DOĞAN olmuştur.

İBG’yi gelecek nesil araştırmacılara tanıtmak amacıyla 2022 yılında üniversite ve lise öğrenci grupları İBG gezi günü yapılması öngörülmüştür. Bu bağlamda 2 ortaokul, 1 lise ve 4 üniversite öğrenci grubu için İBG ziyaret günü, araştırmacıların katılımı ile planlanmıştır.

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 2022 yılında da European Molecular Biology Organization (EMBO) ve European Molecular Biology Laboratories (EMBL) temsilcileri ile aktif iletişimi sürdürmüştür. 2022 yılında ulusal düzeyde 7, uluslararası düzeyde 9 kongre, konferans, seminer, sempozyum ya da çalıştayda konuşmacı olarak İBG'yi temsilen toplam 16 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 altyapılarda Türkiye'nin temsilinin devamını ve geliştirilmesini sağlamak için süreç TÜBİTAK-ARGES'in katkıları ile devam etmektedir.

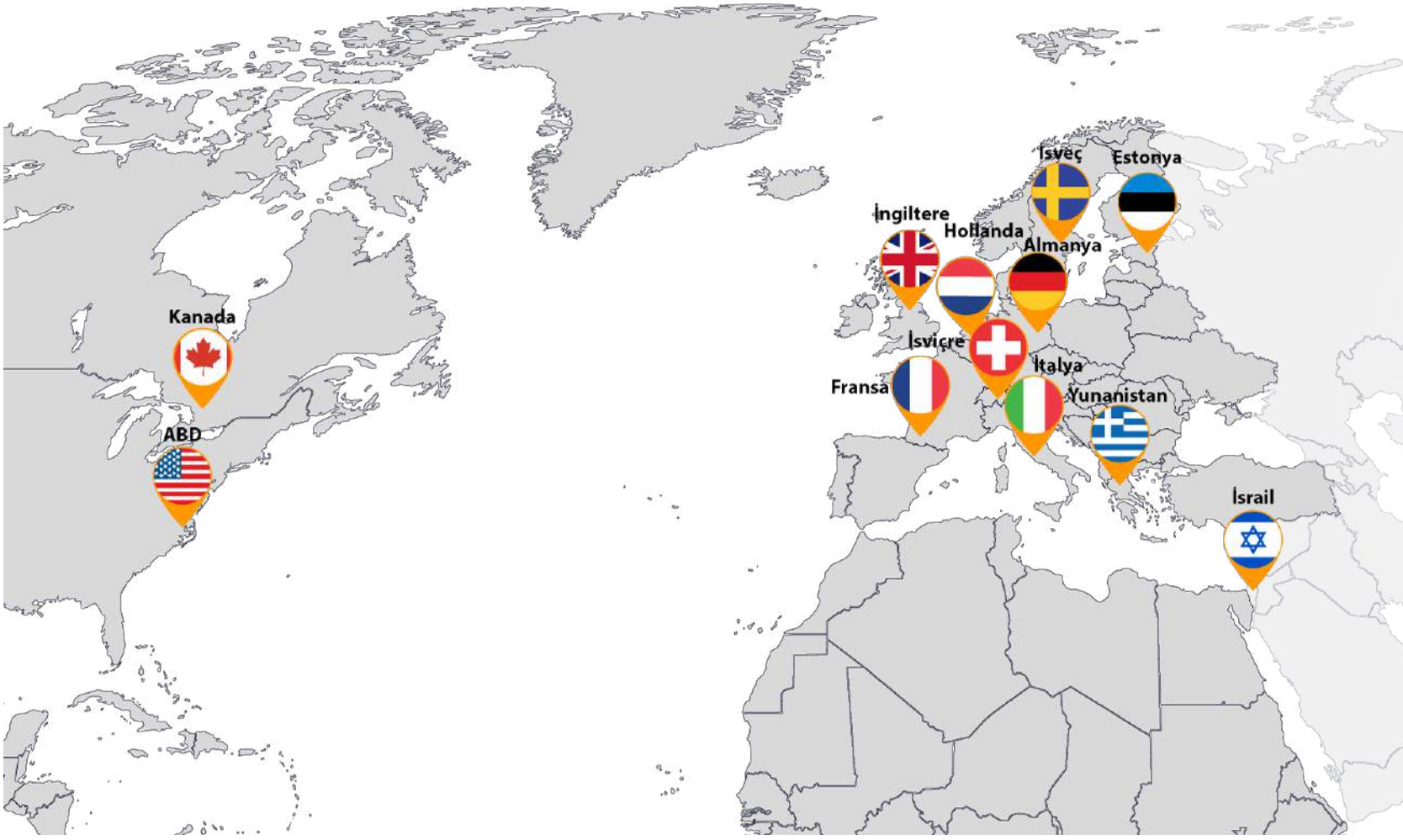
İkinci grupta ise proje temelli işbirlikleri yer almaktadır. Bu işbirlikleri sonucunda İBG'de aktif olarak sürmekte olan ulusal ve uluslararası fonlardan desteklenen çok sayıda proje bulunmaktadır. İBG araştırmacıları ulusal düzeyde proje temelli olarak Türkiye'nin birçok bölgesinden üniversite/araştırma kurumları (Dokuz Eylül Üniversitesi, Ege Üniversitesi, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Katip Çelebi Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hacettepe Üniversitesi, Acıbadem Üniversitesi, Ankara Üniversitesi, Koç Üniversitesi, Bilkent Üniversitesi, Gebze Teknik Üniversitesi, İstanbul Medipol Üniversitesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, İnönü Üniversitesi, Boğaziçi Üniversitesi, Sabancı Üniversitesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Konya Selçuk Üniversitesi, İstanbul Teknik Üniversitesi, TÜBİTAK MAM, SUNUM), hastaneler (Tepecik Eğitim ve Araştırma

Hastanesi, Memorial Diyarbakır Hastanesi, İstanbul Memorial Hastanesi Bahçelievler Organ Nakli Merkezi, DEÜ Hastanesi, EÜ Hastanesi, Acıbadem Hastanesi, Ankara Şehir Hastanesi) ve özel sektör kuruluşları (DEVA Holding, VSY Biyoteknoloji, Multigen Sağlık Hizmetleri, Atabay Kimya, Nobel İlaç, Abdi İbrahim, Gensenta, Novagenix, Vestel Beyaz Eşya, VOLT Motor, Petroyağ ve Kimyasalları) ile gerçekleştirdikleri 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, Kings Collage 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

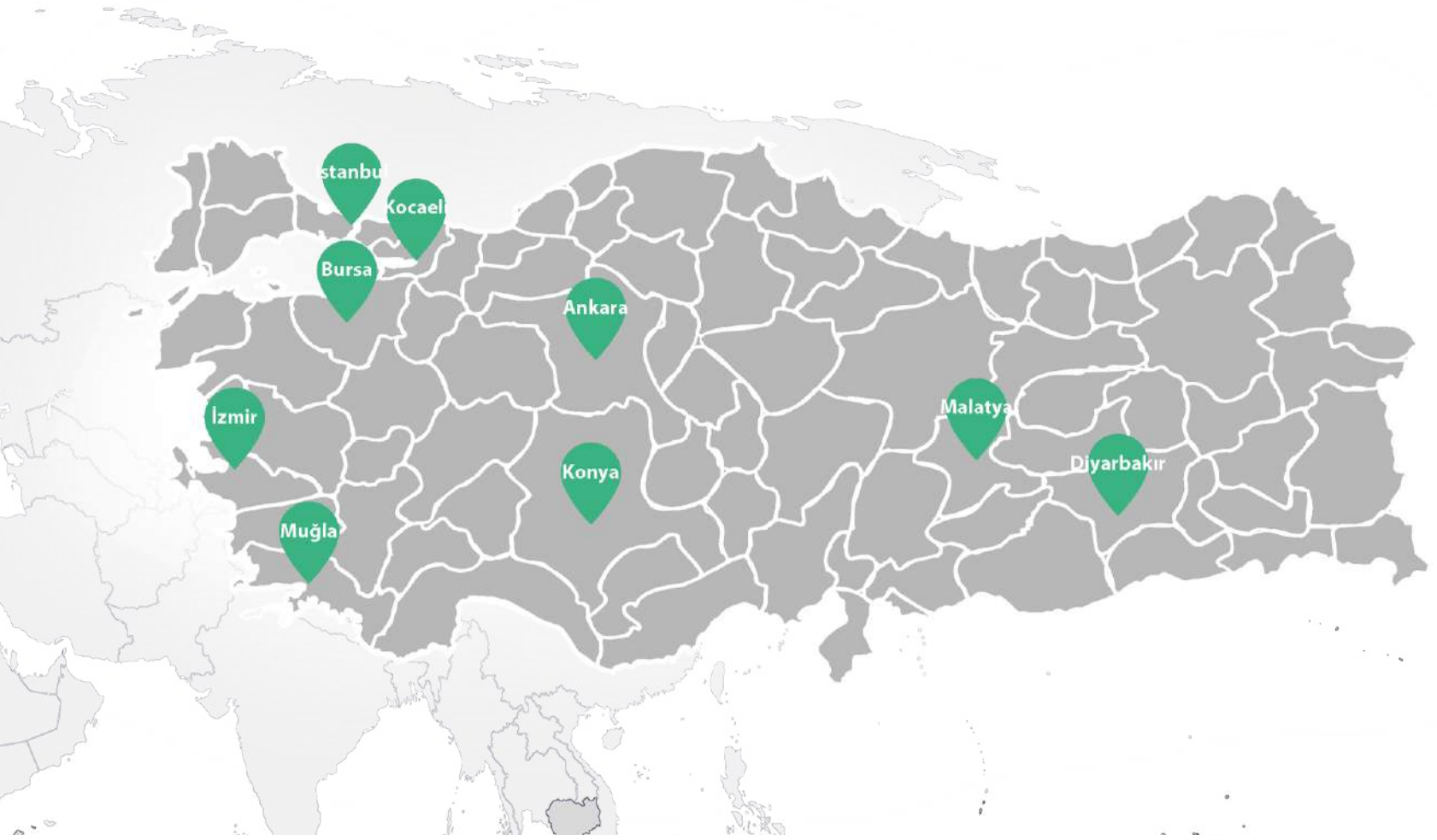


Jude Children's Research Hospital, University of Virginia, University of Wisconsin-Madison; Hollanda'da Utrecht Üniversitesi ve Estonya'da Estonian University of Life Sciences sayılabilir.

Bu işbirliklerinin geliştirilmesi için İBG tüm grup liderlerine ulusal düzeyde araştırma temelli seminerler, proje ortaklık toplantıları düzenlenmesine ve bu toplantılara katılımın sağlanmasına yönelik işbirliği seyahatleri için destek fonu sağlamakta, güncel araştırma çalışmalarını dinleyebilmeleri ve araştırmacılar ile birebir yüz yüze görüşmeler yapmalarına destek olmak için davetli konferans, seminer ve çalıştaylar düzenlenmesine destek vermektedir.

Ayrıca İş Geliştirme ve Ticarileştirme Birimi aracılığı ile güncel proje çağrılarının takibine, ortak arayan ekiplerin bir araya gelmesini kolaylaştırıcı faaliyetler sürdürmektedir.

İBG'nin bölgesel ve ulusal bir merkez olma yönündeki bir diğer girişimi İzmir'deki ve Ege bölgesindeki Üniversiteler ile ortak projeler ve ürünler geliştirmek üzere yapmakta olduğu çalışmalardır. Bu çerçevede bölge üniversiteleri ile farklı başlıklarda görüşmeler gerçekleştirilmiş ve gerçekleştirilmeye devam etmektedir. TÜBİTAK 1004 çerçevesinde yapılan yeni proje başvurusu ortakları arasında Ege Üniversitesi ve ve Dokuz Eylül Üniversitesi yer almaktadır. Ayrıca



Ege Üniversitesi tarafından yapılan TÜBİTAK 1004 başvurusunda da ortak kurumlar arasında yer alınmıştır. Bunun yanı sıra TÜBİTAK BIGG Uygulayıcı kuruluş çağrısına DEPARK ile ortak girilmiş ve proje desteklenmeye hak kazanmıştır. Ayrıca İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü tarafından yürütülmekte olan MSCA Cofund destekli projede İBG proje ortağı olarak yer almaktadır. İBG'nin bölge üniversiteleri ile işbirlikleri sadece bunlarla da sınırlı kalmamaktadır. Yeni işbirliklerinin gerçekleştirilmesi yönünde bölge üniversiteleriyle yoğun bir çalışma devam etmekte olup, Üniversite yönetimlerinin de destekleriyle, ilgili üniversitelerdeki çalışma gruplarıyla

toplantılar gerçekleştirilmeye başlanmıştır. Bu toplantılar aracılığıyla hedeflenen, yeni proje ve iş fikirlerinin ortaya konarak gerek bölge gerekse de ülke ekosistemine katkı sunulmasıdır.

İBG'nin uluslararası araştırma merkezleri ağında layık olduğu yerini alabilmesi, özellikle AB ülkeleri, MENA ülkeleri ve Orta Asya ülkeleri arasında bir buluşturucu rol oynayabilmesi için, daha özel uygulamalar geliştirilmesi kapsamında Özbekistan İnovasyon Bakanlığı tarafından kurulmakta olan Teknopark Yapılanmasının ilki olan INNO Teknopark farklı alanlarda yapılabilecek çalışmalara ilişkin ikili işbirliği görüşmeleri gerçekleştirilmiştir.

Performans Sonuçları Tablosu

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 2022

	Planlanan	Gerçekleşen	Gerçekleşme Yüzdesi
Yeni Proje Sayısı	21	32	%152
Yeni Projelerin Toplam Bütçesi (Bin TL)	26.500	31.067	%117
Aktif Proje Sayısı	60	88	%147
Aktif Projelerin Yıllık Geliri (Bin TL)	23.362	37.146	%159
Aktif Projelerin Toplam Bütçesi (Bin TL)	70.000	178.099	%254
Kamu Destekli Aktif Proje Sayısı	50	76	%152
Kamu Destekli Aktif Proje Geliri (Bin TL)	14.821	32.788	%221
Yurt İçi Özel Sektör Aktif Proje Sayısı	5	7	%140
Yurt İçi Özel Sektör Aktif Proje Geliri (Bin TL)	4.000	1.533	%38
Uluslararası Boyutlu Aktif Proje Sayısı	12	20	%167
Uluslararası Boyutlu Aktif Proje Geliri (Bin TL)	4.541	2.825	%62
Doktoralı Araştırmacı Başına Aktif Proje Sayısı	1,11	1,83	%165
Doktoralı Araştırmacı Başına Aktif Proje Geliri (Bin TL)	432,64	773,88	%179
TZE Doktoralı Araştırmacı Başına Aktif Proje Sayısı	1,58	2,51	%159
TZE Doktoralı Araştırmacı Başına Aktif Proje Geliri (Bin TL)	614,80	1.061,33	%173
Etki Değeri Yüksek Makale Sayısı (Q1)	66	40	%61
Doktoralı Araştırmacı Başına Etki Değeri Yüksek Makale Sayısı	1,22	0,83	%68
TZE Doktoralı Araştırmacı Başına Etki Değeri Yüksek Makale Sayısı	1,74	1,14	%66

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 HEDEFLERİ 2022

	Planlanan	Gerçekleşen	Gerçekleşme Yüzdesi
Toplam Makale Sayısı	110	73	%66
Doktoralı Araştırmacı Başına Makale Sayısı	2,04	1,52	%75
Tescil Edilen Uluslararası Yeni Patent Sayısı	1	0	%0
Uluslararası Yeni Patent Başvuru Sayısı	2	5	%250
Tescil Edilen Ulusal Yeni Patent Sayısı	2	2	%100
Ulusal Yeni Patent Başvuru Sayısı	4	5	%125
Lisanslanan Yeni FSMH Sayısı	1	0	%0
FSMH Geliri (Bin TL)	1.853	€ 177	%190
Yeni Ürün Sayısı	2	4	%200
Yeni Prototip Sayısı	4	5	%125
Yeni Hizmet Sayısı	3	5	%167
Kullanım Oranı	0,50	0,50	%100
Tekil Dış Kullanıcı Sayısı	40	87	%218
Dış Kullanım Sayısı	300	340	%113
Dış Kullanım Kaynaklı Hizmet Geliri (Bin TL)	6.740	1.751	%26
Düzenlenen Uluslararası Katılımlı Bilimsel Etkinlik Sayısı	2	3	%150

Performans Sonuçlarının Değerlendirilmesi

2022 faaliyetlere ait performans sonuçları incelendiğinde hedeflenen ve ulaşılan değerler açısından 2021 yılı ile karşılaştırıldığında, merkezimizin genel olarak başarılı bir yıl geçirdiği ortaya çıkmaktadır. İBG, özgün ve çığır açıcı araştırmalardan yüksek katma değere sahip sağlık biyoteknolojisi alanında ürüne giden yoldaki tüm basamakları içeren bir altyapı olarak yapılanmıştır.

Merkezimizde bulunan 30 araştırma grubu ve değişik teknoloji ve endüstri platformlarının ortak çabası ürün ve teknoloji geliştirme odaklı projelerin yanısıra temel ve translasyonel çalışmalar ile İBG’de mevcut farklı bilgi ve deneyimleri harmanlayarak lisanlanma değeri bulunan ürüne giden yolun hızlandırılmasını gözönüne alarak çalışmalarını 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 yılına oranla 2022 yılında Altyapının gerçekleşen toplam yeni Proje Sayısı ile yeni Projelerin Toplam Bütçesi (Bin TL) karşılaştırıldığında bir önceki yıla oranla

%150’den fazla artışın olduğu anlaşılmaktadır. 2022 yılında, 26.500 bin TL olarak planlanan bütçenin 31.067 olarak gerçekleşerek 2022 yılı hedefinin % 117 fazlasına ulaşmıştır. Aktif proje sayısı da buna paralel daha yüksek bir oranla gerçekleşerek 2021 yılında 66 olan proje sayısı 88’e ulaştırmıştır (%131 artış olmuştur). Aynı şekilde aktif projelerin gerçekleşen toplam bütçeleri karşılaştırıldığında 2021 yılında 120.077 bin TL den 178.099 bin TL’ye ulaştığı görülmektedir (%156 artış olmuştur).

İBG’deki toplam Uluslararası proje sayımızı da 2021’de olduğu gibi 2022’de de arttırmaya devam ederek bu rakamı toplam 20 projeye ulaştırmış bulunmaktayız. Q1 yayınlarımızda belli bir düşüş yaşanmış olmasına rağmen bu yayınların içeriği incelendiğinde bir önceki yıla oranla daha yüksek etki faktörlü yayınlarda İBG’nin imzası olduğu görülmektedir. Bu tür yüksek etki faktörlü yayınlarla hem İBG’nin hem de Ulusal sıralamamızın yukarılara çıkması sağlanmaktadır.

Teknolojik üretim ve ekonomik katkı kapsamında İBG’nin 2022 yılında uluslararası yeni patent başvurularında, yeni prototip ve yeni hizmet sayılarında artış meydana gelmiştir ve hedefler aşılmıştır.

Performans Bilgi Sisteminin Değerlendirilmesi

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG)'nin ilk 5 yıllık yeterli dönemi sonunda kurulumunu büyük ölçüde tamamlayarak ileri Araştırma Merkezi Altyapısı olarak ikinci 5 yıllık dönem için yeterliği yenilenmiştir. Bu yeni dönemde her yılı kapsayacak somut performans hedefleri belirlenmiştir. Araştırma Altyapıları Komisyonunun direktifleri doğrultusunda 6550 kapsamında yer alan 4 araştırma merkezi 2022-2027 tarihlerini kapsayacak şekilde performans hedeflerini revize etmiştir. Ancak 2022 yılında yaşanan finansal zorluklar ve ödemelerdeki gecikmeler sebebiyle bazı kritik performans faaliyetlerinin gerçekleşmesinde sapmalar yaşanmıştır. 2023 yılında da budurum değişmezse kritik gördüğümüz ve İBG için gelir kaynağı kapasitesine sahip bazı altyapıların modernizasyonu, güncellenmesi ve akreditasyonlarının gecikmesi nedenleriyle yine sorunlar yaşanması riski bulunmaktadır.

Diğer Hususlar

İBG Araştırmacılarının 2022 yılında aldığı ulusal & uluslararası ödüller

Araştırmacılar	Ödüller	Veren Kuruluş
Arif Engin Çetin	1. En İyi Bilimsel Araştırma Ödülü 2. Üstün Başarılı Genç Bilim İnsanı Ödülü 3. Fen ve Teknik Gelişme kategorisi Türkiye Birincisi 4. Sedat Simavi Ödülleri, Sağlık Bilimleri Ödülü 5. TTGV Ödülleri - Refik Üreyen Ar-Ge Organizasyonlarında Liderlik Öyküleri Ödülü	Güven Eğitim ve Sağlık Vakfı Türkiye Bilimler Akademisi Türkiye'nin 10 Başarılı Genci Programı Türkiye Gazeteciler Cemiyeti Türkiye Teknoloji Geliştirme Vakfı
Güneş ÖZHAN	1. Teknoloji Tabanlı Girişimcilik Programı Birincilik	AEGEAN START-UPS
Serhat TOZBURUN	1. Teknoloji Tabanlı Girişimcilik Programı Üçüncülük	AEGEAN START-UPS
Stefan DIMITROV	1. Onur Üyesi	Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA)



Kurumsal Kabiliyet ve Kapasitenin Değerlendirilmesi

Üstünlükler

- a) İBG'nin ve proje paydaşlarının aşı, biyolojik ilaç, hücresel tedavilere yönelik ürün geliştirmede altyapı yetkinliği ve bilimsel bilgi birikiminin bulunması,
- b) İBG'nin inovatif araştırma ve teknolojik altyapısının, yönetim ve idari organizasyonunun çok ortaklı ve multidisipliner araştırmalardaki uygunluğu,
- c) İBG'nin yüksek bütçeli ve yüksek teknoloji hedefli ulusal/uluslararası proje yürütme tecrübesinin bulunması,
- d) Araştırma Programı hedefine uygun olarak daha önce kuramsaldan THS 8-9 düzeyine ulaştırılmış ileri teknolojiye sahip bir ürün adayını geliştirme deneyimi (COVID-19'a karşı VLP Aşısı),
- e) İBG'nin ve platform paydaşlarının yurt içi ve yurt dışında geniş yelpazede kamu-sanayi-üniversite ortaklık ve işbirliklerinin bulunması,
- f) Ürün portföyüne katacağı katma değeri yüksek, ulusal/uluslararası arenada çok ihtiyaç duyulan aşı adjuvan tasarımı inovasyonu ve üretimi tecrübesinin bulunması,
- g) Geliştirilen teknolojileri/ürün adaylarını THS 3-5'den THS 7-9'a çıkartabilecek deneyimli özel sektör kuruluşları ve Ar-Ge merkezlerinin İBG ile stratejik ortaklıklarının bulunması,
- h) İBG'nin deneyimli ve OECD akreditasyonu olan GLP fasilitasine sahip olması,
- i) İBG'nin bilgi ve iletişim teknoloji altyapılarının bilgi paylaşımı, etkin iletişim ve bilgi güvenliği açısından üstünlüğünün bulunması,
- j) İBG ve paydaşlarının Araştırma Programları ile preklinikten sonra GMP'ye aktarılma süreçlerinde deneyimli ekiplerinin bulunması,
- k) İBG'nin DEÜ Sağlık İnovasyon Kampüsü içinde bulunması

DEÜ - iBG-izmir

- a) Biyofarmasötik alanlarda uluslararası rekabet gücü yüksek, sanayi deneyimi olan tecrübeli personel eksikliği,
- b) Aşı gibi stratejik ürünlerin endüstriyel düzeyde üretilmesine yönelik ülkemizdeki geçmiş deneyimlerin ve bilgi birikiminin 1990 yılından itibaren erozyona uğraması,
- c) In vivo prelinik çalışmalar için uzman eksikliği,
- d) GLP çalışmalarında deneyimli uzman eksikliği,
- e) Biyoteknolojik ajanların/ürün adaylarının teknoloji transferinden sonra ruhsatlanma sürecinde tamamlanması için gerekli kritik sanayi paydaşlarının risk almayıp yatırım ve deneyimli personel bulundurmadaki çekingenliği,
- f) TİTCK düzenlemelerinin güncel bilim ile uyumsuzluğu,
- g) Bir biyoteknolojik ürün geliştirme için sınırlı finansman ayrılması, kalıcı ve sürekliliği olan politikaların yerleşmemiş olması
- h) CRO firmalarının ve faz çalışmaları öncesinde yön verici danışmanlık alınacak

ekiplerin sınırlı olması ve yeterli deneyimde olmaması,

- i) Ülkemizde orijinal ürün geliştirmede sınırlı tecrübenin olması,
- j) Ar-Ge ve bilimsel araştırmalardan vergi alınması,
- k) Genç araştırmacıların sağlık biyoteknolojisi sektörüne karşı ilgisinin yeterli düzeyde olmaması ve yetiştirilen insan gücünün kariyer endişesi nedeniyle ülke dışına gitme eğilimi,
- l) Temel bilimlerde yüksek lisans/doktora mezunu nitelikli eleman azlığı ve üniversite-sanayi işbirliklerinin istenilen düzeye ulaşamaması,
- m) Türk ilaç firmalarının, orijinal ilaç geliştirmenin finansal yükünü taşıyacak düzeyde varlıklara sahip olmaması ve uzun soluklu yeni yatırımlara girmekte çekince göstermeleri,
- n) Yurt dışı alımlarda aracı firmalardan teslim süresinin artması/gecikmesi,
- o) Seri üretim için gerekli olan ana girdi malzemelerinde ülkemizin yetersiz kalması ve yurt dışına bağımlı kalmamız.

Değerlendirme

İBG, Yaşam bilimleri ve sağlık biyoteknolojileri alanlarında temel ve translasyonel araştırmalar yaparak insan hastalıklarının tanı ve tedavisine yönelik ileri teknoloji ürünleri geliştirerek, küresel sağlık sorunlarını önlemek ve bu ürünlerin yarattığı değerle ülkemizin dışa bağımlılığını azaltmak, katma değeri yüksek ileri teknoloji ürün portföyü yaratmada lider rol oynamak, bu alanlarda kritik insan gücünü yetiştirmek, özgün araştırma kapasitesinin oluşturulmasına destek vermek misyonu ve vizyonu ile kurulmuştur.

İBG'nin ana hedefi yaşam bilimlerindeki öncü araştırmalar ile oluşturacağı bilgi birikimini sağlık biyoteknolojisi sektöründe kullanarak milli sanayimizi dönüştüren bir sürecin tetikleyicisi ve en değerli aktörü olmaktır. Bu bağlamda stratejik öncelikli alanlardan birisi olarak "insan hastalıklarının tanısı ve tedavi yaklaşımları"nı belirlemiştir. İBG translasyonel araştırmalarla yenilikçi ürün ve teknolojiler geliştirilmesi, hedefe özgü biyoteknolojik ilaçların geliştirilmesi ve ticarileştirilmesinde sanayicimizin ihtiyaç duyduğu teknik bilgi birikimi (know-how) transferi, ürün sertifikasyon analizleri, prelinik çalışmalar ve pilot üretim optimizasyon hizmetlerini sunmak üzere programlar sürdürmektedir. İBG bünyesinde yapılandırılmış olan İBG-Aşı ve Biyofarma platformu, Rekombinant DNA ve Protein, Antikor Mühendisliği, Genetik Mühendisliği alanında ve İBG-NEVCELL platformu, Hücre Mühendisliği ve Hücresel Tedaviler alanında nitelikli personel ve cihaz alt yapısı ile bu dönüşümün başarıya

ulaşmasının garantörü olacaktır.

İBG'nin birçok üniversite ve araştırma merkezlerindeki elit araştırma grupları ile birlikte yapmakta olduğu işbirlikleri sayesinde yeni mega projelere hazırlanarak ilgili araştırma alanlarında derin deneyime ve başarılı projelerin tamamlanmasına katkı sağlamış bu alandaki yeni başarı hikayeleri yazmak için kolları sıvamıştır.

Ülkemizin aşı/biyolojik ilaç geliştirme ve üretme kabiliyeti COVID-19 pandemi döneminde büyük bir ivme kazanmıştır. Sanayi ile üniversiteden araştırma ekiplerinin yakınlığı katma değeri yüksek ürünlerin hazırlanmasına başlanması, bu alandaki yetkinliklerimizin daha da gelişmesine ve sürekliliğine büyük katkı verecektir. İBG'nin liderliğinde oluşacak olan bu ekosistem sayesinde yakın gelecekte yurtdışına bağlı olduğumuz bazı biyoteknolojik ürünlerin ithalatını minimuma indirecek şekilde tasarlanmıştır.





İZMİR BİYOTIP VE
GENOM MERKEZİ