



EXPERIMED

Volume/Cilt **12** Issue/Sayı **Supplement 1** April/Nisan 2022

XIII. AZİZ SANCAR INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE DAYS
XIII. AZİZ SANCAR DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ GÜNLERİ

Omics Technologies in Life Sciences: From Genome to Therapy
Yaşam Bilimlerinde Omik Teknolojileri: Genomdan Tedaviye

December 21-22, 2021
21-22 Aralık 2021

SPEECH, ORAL PRESENTATION and POSTER PRESENTATION SUMMARY
KONUŞMA, SÖZEL SUNUM ve POSTER SUNUM ÖZETLERİ

INDEXING AND ABSTRACTING / DİZİNLER

ULAKBİM TR Index

Chemical Abstracts Service (CAS)

EBSCO - Central & Eastern European Academic Source

SOBIAD

EXPERIMED

OWNER / SAHİBİ

Prof. Dr. Günnur DENİZ

Department of Immunology, Istanbul University, Aziz Sançar Institute of Experimental Medicine, Istanbul, Türkiye
İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

RESPONSIBLE MANAGER / SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Bedia ÇAKMAKOĞLU

Department of Molecular Medicine, Istanbul University, Aziz Sançar Institute of Experimental Medicine, Istanbul, Türkiye
İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

CORRESPONDENCE ADDRESS / YAZIŞMA ADRESİ

Istanbul University, Aziz Sançar Institute of Experimental Medicine,
Vakıf Gureba Avenue, 34093, Çapa, Fatih, İstanbul, Türkiye
Phone / Telefon: +90 (212) 414 22 29
E-mail: experimed@istanbul.edu.tr

PUBLISHER / YAYINCI

Istanbul Üniversitesi Yayınevi / Istanbul University Press
Istanbul University Central Campus,
34452 Beyazıt, Fatih / İstanbul, Türkiye
Phone / Telefon: +90 (212) 440 00 00

Authors bear responsibility for the content of their published articles.
Dergide yer alan yazılardan ve aktarılan görüşlerden yazarlar sorumludur.

The publication languages of the journal are English and Turkish.
Yayın dili İngilizce ve Türkçe'dir.

This is a scholarly, international, peer-reviewed and open-access journal published triannually in April, August and December.
Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında, yılda üç sayı olarak yayımlanan uluslararası, hakemli, açık erişimli ve bilimsel bir dergidir.

Publication Type / Yayın Türü: Periodical / Yaygın Süreli

EXPERIMED

EDITORIAL MANAGEMENT BOARD / DERGİ YAZI KURULU

Editor-in-Chief / Baş Editör

Prof. Dr. Bedia ÇAKMAKOĞLU

Department of Molecular Medicine, Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul, Türkiye – bedia@istanbul.edu.tr

Co-Editors-in-Chief / Baş Editör Yardımcıları

Assoc. Prof. Umut Can KÜÇÜKSEZER

Department of Immunology, Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul, Türkiye – uksezer@istanbul.edu.tr

Assoc. Prof. Vuslat YILMAZ

Department of Neuroscience, Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul, Türkiye – vuslat.yilmaz@istanbul.edu.tr

Managing Editor / Yönetici Editör

Prof. Dr. Sema Sırma EKMEKÇİ

Department of Genetics, Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul, Türkiye – sirmasem@istanbul.edu.tr

Editorial Management Board Members / Yazı Kurulu Üyeleri

Dr. Canan Aysel ULUSOY

Department of Neuroscience, Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul, Türkiye – canan.ulusoy@istanbul.edu.tr

MSc. Barış ERTUĞRUL

Department of Molecular Medicine, Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul, Türkiye – baris.ertugrul@istanbul.edu.tr

Section Editors / Alan Editörleri

Prof. Dr. Elif ÖZKÖK

Department of Neuroscience, Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul, Türkiye – eozkok@istanbul.edu.tr

Assoc. Prof. Elif Sinem İPLİK

Department of Biochemistry, Istanbul Yeniüzyıl University, Faculty of Pharmacy, Istanbul, Türkiye – sinem.iplik@yeniuyuzuil.edu.tr

Assoc. Prof. Ferda PAÇAL

Department of Genetics, Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul, Türkiye – ferda.pacal@istanbul.edu.tr

Statistics Editor / İstatistik Editörü

Sevda ÖZEL YILDIZ

Department of Biostatistic, Istanbul Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Türkiye – sevda@istanbul.edu.tr

EXPERIMED

EDITORIAL BOARD / YAYIN KURULU

Aziz SANCAR (Honorary Member / Onursal Üye)

Department of Biochemistry and Biophysics, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA – aziz_sancar@med.unc.edu

Abid HUSSAINI

Department of Pathology and Cell Biology, Columbia University, Taub Institute, New York, USA – abid.hussaini@columbia.edu

Ahmet GÜL

Department of Internal Medicine, Istanbul University School of Medicine, Istanbul, Türkiye – agul@istanbul.edu.tr

Ali Önder YILDIRIM

Department of Lung Biology and Diseases, Helmholtz Zentrum München, München, Germany – oender.yildirim@helmholtz-muenchen.de

Batu ERMAN

Department of Molecular Biology, Genetics and Bioengineering, Sabanci University, Istanbul, Türkiye – batu.erman@boun.edu.tr

Çağla EROĞLU

Department of Cell Biology, Duke University, North Carolina, USA – cagla.eroglu@duke.edu

Ebba LOHMANN

Department of Neurodegenerative Diseases, Tübingen University, Tübingen, Germany – ebba.lohmann@uni-tuebingen.de

Elif APOHAN

Department of Biology, İnönü University, Malatya, Türkiye – elif.apohan@inonu.edu.tr

Erdem TÜZÜN

Department of Neuroscience, Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul, Türkiye – erdem.tuzun@istanbul.edu.tr

Gökçe TORUNER

Department of Hematology, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA – gatoruner@mdanderson.org

Günnur DENİZ

Department of Immunology, Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul, Türkiye – gdeniz@istanbul.edu.tr

Gürol TUNÇMAN

Department of Genetics and Complex Diseases, Harvard University, Massachusetts, USA – gtuncman@hsph.harvard.edu

Hannes STOCKINGER

Molecular Immunology Unit, Vienna School of Medicine, Pathophysiology Center, Vienna, Austria – hannes.stockinger@meduniwien.ac.at

Hülya YILMAZ

Department of Molecular Medicine, Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul, Türkiye – yilmazh@istanbul.edu.tr

İhsan GÜRSEL

Department of Molecular Biology and Genetics, Bilkent University, Ankara, Türkiye – ihsangursel@bilkent.edu.tr

Melih ACAR

Texas University Pediatric Research Institute, Dallas, Texas, USA – melihacar@gmail.com

Numan ÖZGEN

Department of Pathology and Immunology, Baylor University School of Medicine, Texas, USA – numan.oezguen@bcm.edu

Serhat PABUÇÇUOĞLU

Department of Reproduction & Artificial Insemination, Istanbul University-Cerrahpaşa School of Veterinary, Istanbul, Türkiye – serpab@iuc.edu.tr

Sühendan EKMEKÇİOĞLU

MD Anderson Cancer Center, Texas University, Houston, Texas, USA – sekmekcioglu@mdanderson.org

Yusuf BARAN

Department of Molecular Biology and Genetics, İzmir Institute of Technology, İzmir, Türkiye – yusufbaran@iyte.edu.tr



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ XIII. AZİZ SANCAR DETAE GÜNLERİ



YAŞAM BİLİMLERİNDE OMİK TEKNOLOJİLERİ: GENOMDAN TEDAVİYE

Omics Technologies in Life Sciences:
From Genome to Therapy

Canlı Yayın Linki
www.doktorclub.com/detae2021

21-22 ARALIK 2021

AYRINTILI BİLGİ İÇİN:
<https://deneyseltip.istanbul.edu.tr>

Değerli Meslektaşlarım,

Enstitümüz tarafından 21-22 Aralık 2021 tarihlerinde düzenlenen **"XIII. Aziz Sancar DETAE Günleri"** konuşma, sözel ve poster sunumlarını sizlerle paylaşmaktan mutluluk duyuyoruz.

İstanbul Üniversitesi bünyesinde 1945 yılında Tecrübi Araştırma Merkezi adı ile kurulan ve bugün Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü adıyla faaliyetlerini sürdüren kurumumuz kuruluşundan günümüze kadar farklı bilimsel alanlarda faaliyetlerine devam etmektedir.

Enstitümüzde, günümüz dünyasında önemli yeri olan beş Anabilim Dalında farklı disiplinlerden pek çok akademisyen ve öğrencinin yer aldığı yüksek lisans ve doktora programları yürütülmektedir. Ulusal ve Uluslararası platformlarda araştırma projesi ve eğitim organizasyonları, referans olarak özelleşmiş, tanı ve araştırma hizmetlerinin geliştirilip sürdürüldüğü faaliyetleri ile ülkemizde bilimsel ve yenilikçi çalışmalara öncülük etmektedir.

Genom, transkriptom ve metabolom gibi alanlara bütüncül yaklaşımı hedefleyen omik teknolojiler, sağlık alanında moleküler seviyede kişisel tıp uygulamalarının gelişimine katkı sağlamaktadır. Bu omik teknolojiler klinik pratiğe girmeye başlamış olsalar da tek tek ele alındıklarında hastalıkların karmaşık biyolojik altyapılarını anlamlandırmada yetersiz kalmaktadırlar. Farklı omik teknolojilerin entegrasyonu günümüzde insan sağlığı ve hastalıklarını anlamakta daha kapsamlı bir bakış açısı sağlamaktadır. Bu yıl XIII.'sünü düzenlediğimiz **'Yaşam Bilimlerinde Omik Teknolojileri: Genomdan Tedaviye'** başlıklı Aziz Sancar DETAE günlerinde çoklu omik yaklaşımları değerli hocalarımızın katkıları ile bütüncül bir bakış açısı ile farklı hastalık modellerinde tanıdan tedaviye uzanan sürecin hikayesi anlatılmıştır.

21-22 Aralık 2021 tarihlerinde çevrimiçi olarak düzenlenen olan etkinliğimizde bizlerle birlikte olarak ortak heyecanımızı ve araştırmalarınızı paylaştığınız için teşekkür ederiz.

Düzenleme Komitesi Adına

Prof. Dr. Günnur DENİZ

Aziz Sancar DETAE Müdürü

<https://deneyseltip.istanbul.edu.tr/>



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
XIII. AZİZ SANCAR DETAE GÜNLERİ
YAŞAM BİLİMLERİNDE OMİK TEKNOLOJİLERİ:
GENOMDAN TEDAVİYE



Omic Technologies in Life Sciences:
From Genome to Therapy

PROGRAM

(21 ARALIK 2021)

09.00 - 09.30 Açılış

Prof. Dr. Mahmut Ak (Rektör), Prof. Dr. Tufan Tükek (İTF Dekanı), Prof. Dr. Günnur Deniz (Aziz Sancar DETAE Müdürü)

Yaşam Bilimlerinde Omik Teknolojileri Oturumu-1

Moderatörler: **Prof. Dr. Günnur Deniz, Prof. Dr. Sibel Uğur İşeri**

09.30 - 10.10 Challenges in multiomics data integration to study individualized disease aetiology in personalized medicine

Prof. Dr. Uğur Sezerman, Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü,
Biyostatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

10.10 - 10.50 The benefits of multi-omics and diverse population in genetics of type 1 diabetes

Doç. Dr. Suna Öngüt-Gümüüşü, Center for Public Health Genomics, University of Virginia, Charlottesville, VA-USA

ARA (10.50 - 11.00)

Yaşam Bilimlerinde Omik Teknolojileri Oturumu-2

Moderatörler: **Prof. Dr. Eda Tahir Turanlı, Prof. Dr. Neslihan Abacı**

11.00 - 11.30 Mikrobiyota analizlerinde multi-omik yaklaşımlar

Dr. Muzaffer Arıkan, Medipol Üniversitesi, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi, İstanbul-Türkiye

11.30 - 12.00 Using statistical multi-omic for disease prediction, casual inference and biological understanding

Dr. Ayşe Demirkan, Faculty of Health and Medical Sciences, School of Biosciences and Medicine, University of Surrey, Surrey-UK

12.00 - 12.30 UYDU SEMPOZYUMU 1 Multiomics in Cancer Research (Gen Era Diagnostik)

Moderatör: **Prof. Dr. Adil Mardinoğlu**

Anna Babayan, PhD. Senior Marketing Manager EMEA in Cancer Research, Illumina, Hamburg-Germany

ÖĞLE ARASI (12.30 - 13.30)

Yaşam Bilimlerinde Omik Teknolojileri Oturumu-3

Moderatörler: **Prof. Dr. İlhan Yaylım, Doç. Dr. Özlem Timirci Kahraman**

13.30 - 14.00 Kütle spektrometresi ve klinik uygulamaları

Prof. Dr. Ahmet Tarık Baykal, Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı İstanbul-Türkiye

14.00 - 14.30 Fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerin incelenmesinde metabolomik tabanlı teknolojilerin kullanımı

Doç. Dr. H. Okan Doğan, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Sivas-Türkiye

ARA (14.30 - 14.40)

Yaşam Bilimlerinde Omik Teknolojileri Oturumu-4

Moderatörler: **Prof. Dr. Müge Sayitoğlu, Doç. Dr. Özden Hatırnaz Ng**

14.40 - 15.20 The use of systems biology in treatment of liver diseases

Prof. Dr. Adil Mardinoğlu, Science for Life Laboratory, KTH - Royal Institute of Technology, Stockholm-Sweden; Centre for
Host-Microbiome Interactions, Faculty of Dentistry, Oral & Craniofacial Sciences, King's College London, London-UK

15.20 - 15.50 Investigation of the biological heterogeneity of hematopoietic stem cells

Dr. Christophe Desterke, INSERM UA9, University Paris-Saclay, 94800, Villejuif-France

15.50 - 16.20 Genome editing and single-cell sequencing in preclinical models of acute erythroid leukemia

Dr. Ilara Iacobucci, Department of Pathology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN-USA

16.20 - 16.45 ÖDÜL TÖRENİ

Ayrıntılı Bilgi İçin

<https://deneysestip.istanbul.edu.tr>

Canlı Yayın Linki

www.doktorclub.com/detae2021

doktorclub®



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
XIII. AZİZ SANCAR DETAE GÜNLERİ
YAŞAM BİLİMLERİNDE OMİK TEKNOLOJİLERİ:
GENOMDAN TEDAVİYE



Omics Technologies in Life Sciences:
From Genome to Therapy

PROGRAM

(22 ARALIK 2021)

Yaşam Bilimlerinde Omik Teknolojileri Oturumu-5

Moderatörler: **Prof. Dr. Nerses Bebek, Doç. Dr. Emrah Yücesan**

09.30 - 10.00 "Büyük veri" ve biyobanka süreçleri

Dr. Özkan Özdemir, Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genom Çalışmaları Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

10.00 - 10.30 Mapping transcriptome data on molecular interaction networks for a better understanding of neurodegenerative diseases

Doç. Dr. Tunahan Çakır, Gebze Teknik Üniversitesi, Biyomühendislik Bölümü, Kocaeli-Türkiye

ARA (10.30 - 10.45)

Yaşam Bilimlerinde Omik Teknolojileri Oturumu-6

Moderatörler: **Prof. Dr. Hülya Yazıcı, Prof. Dr. Şükrü Öztürk**

10.45 - 11.15 Kanser proteomik çalışmaları ve kombinasyon terapileri

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Çimen, Yeditepe Üniversitesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, İstanbul-Türkiye

11.15 - 11.45 Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri mikrodizi veri setlerinin yeniden analizi

Doç. Dr. Çiğdem Erol, İstanbul Üniversitesi, Enformatik Bölümü, İstanbul-Türkiye

11.45 - 12.15 UYDU SEMPOZYUMU 2 Beckton Dickinson Uydu Oturumu

ÖĞLE ARASI (12.15 - 13.00)

Omik Teknolojilerinin Kliniğe Yansımaları

Moderatörler: **Prof. Dr. Betül Baykan, Prof. Dr. Uğur Özbek**

13.00 - 13.30 Omik verilerinin nörolojideki yeri

Dr. Öğr. Üyesi Hande Akçakaya, Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

13.30 - 14.00 Romatolojik hastalıklarda omik teknolojileri yaklaşımı

Prof. Dr. Ahmet Gül, İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

14.00 - 16.00 SÖZLÜ SUNUMLAR VE KAPANIŞ

Ayrıntılı Bilgi İçin

<https://deneyse.tip.istanbul.edu.tr>

Canlı Yayın Linki

www.doktorclub.com/detae2021

doktorclub®



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

XIII. AZİZ SANCAR DETAE GÜNLERİ

YAŞAM BİLİMLERİNDE OMİK TEKNOLOJİLERİ: GENOMDAN TEDAVİYE



Omics Technologies in Life Sciences: From Genome to Therapy

Onursal Kurul

Prof. Dr. Mahmut Ak İstanbul Üniversitesi Rektörü
Prof. Dr. Tufan Tükek İstanbul Tıp Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Günnur Deniz İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar DETAE Müdürü

Düzenleme Kurulu

Arş. Gör. Dr. Aris Çakiris İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Genetik Anabilim Dalı
Öğr. Gör. Merve Nur Geçin İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı
Dr. Öğr. Üyesi Metin Yusuf Gelmez İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, İmmünoloji Anabilim Dalı
Doç. Dr. Özlem Timirci Kahraman İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Prof. Dr. Sibel Aylin Uğur İşeri İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Genetik Anabilim Dalı
Doç. Dr. Vuslat Yılmaz İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Sinirbilim Anabilim Dalı
Öğr. Gör. Dr. Yücel Erbilgin İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Genetik Anabilim Dalı
Öğr. Gör. Zerrin Karaaslan İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Sinirbilim Anabilim Dalı

Bilimsel Kurul

Prof. Dr. Adil Mardinoğlu Science for Life Laboratory, KTH - Royal Institute of Technology, Stockholm-Sweden; Centre for Host-Microbiome Interactions, Faculty of Dentistry, Oral & Craniofacial Sciences, King's College London, London-UK
Prof. Dr. Ahmet Gül İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı
Prof. Dr. Ayşe Nurten Akarsu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara
Prof. Dr. Betül Baykan İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Esra Battaloğlu Boğaziçi Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
Prof. Dr. Nerses Bebek İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Uğur Sezerman Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı
Prof. Dr. Uğur Özbek Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Prof. Dr. Zehra Oya Uyguner İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Arzu Ergen İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Dr. Öğr. Üyesi Aydın Çevik İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı
Prof. Dr. Bedia Çakmakçoğlu İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Prof. Dr. Erdem Tüzün İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Sinirbilim Anabilim Dalı
Prof. Dr. Günnur Deniz İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, İmmünoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Hülya Yılmaz Aydoğan İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Prof. Dr. Müge Saitoğlu İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Genetik Anabilim Dalı
Prof. Dr. Neslihan Abacı İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Genetik Anabilim Dalı
Prof. Dr. Oğuz Öztürk İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Prof. Dr. Sema Sırma Ekmekçi İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Genetik Anabilim Dalı
Prof. Dr. Ümit Zeybek İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Bilimsel Değerlendirme Kurulu

Doç. Dr. Canan Cacina İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Doç. Dr. Cem İsmail Küçükali İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Sinirbilim Anabilim Dalı
Doç. Dr. Ferda Paçal İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Genetik Anabilim Dalı
Doç. Dr. Feyza Nur Tuncer Kılınç İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Genetik Anabilim Dalı
Doç. Dr. Neslihan Çoban İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Genetik Anabilim Dalı
Doç. Dr. Nurcan Orhan İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Sinirbilim Anabilim Dalı
Doç. Dr. Özlem Küçükhüseyin İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Doç. Dr. Selçuk Sözer Tokdemir İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Genetik Anabilim Dalı
Doç. Dr. Sema Bilgiç Gazioğlu İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, İmmünoloji Anabilim Dalı
Doç. Dr. Umut Can Küçüksezer İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, İmmünoloji Anabilim Dalı

Ayrıntılı Bilgi İçin

<https://deneyseltip.istanbul.edu.tr>

Canlı Yayın Linki

www.doktorclub.com/detae2021

doktorclub®

XIII. AZİZ SANCAR INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE DAYS
XIII. AZİZ SANCAR DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ GÜNLERİ

Omics Technologies in Life Sciences: From Genome to Therapy
Yaşam Bilimlerinde Omik Teknolojileri: Genomdan Tedaviye

December 21-22, 2021
21-22 Aralık 2021

SPEECH SUMMARY
KONUŞMA ÖZETLERİ

SPEECH SUMMARY / KONUŞMA ÖZETLERİ

[KK-01]

The use of Systems Biology in Treatment of Liver Diseases

Adil Mardinoglu^{1,2}

¹Science for Life Laboratory, KTH - Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden

²Centre for Host-Microbiome Interactions, Faculty of Dentistry, Oral & Craniofacial Sciences, King's College London, London, United Kingdom

ABSTRACT

To develop novel strategies for prevention and treatment as well as to gain detailed insights about the underlying molecular mechanisms of liver diseases, it is vital to study the biological functions of liver and its interactions with other tissues and gut microbiota. Biological networks can provide a scaffold for studying biological pathways operating in the liver in connection with disease development in a systematic manner. Herein, our recent work where biological networks have been employed to identify the reprogramming in liver physiology in response to NASH/NAFLD is presented. The possible contribution of mechanistic modelling approach to the discovery of biomarkers and identification of drug targets which may lead to design of targeted and effective treatment strategies is further discussed.

Key points:

- Omics technologies are used in detailed characterization of human liver tissue in health and disease states.
- Biological network models are functional tools for exploring and integration of multiomics data.
- Systems biology uses a holistic and integrative approach for comprehensive analysis of the biological functions in healthy and diseased states
- Systems Biology approaches have been successfully employed in hepatology to identify biomarkers and drug targets.
- These integrative tools can be used for simulation of liver tissue functions and its crosstalk with other tissues for prediction of therapeutic and side effects.

[KK-02]

Investigation of the Biological Heterogeneity of Hematopoietic Stem Cells

Christophe Desterke¹

¹University Paris Saclay, INSERMUA9, Villejuif, France

Hematopoietic stem cells help maintaining blood homeostasis throughout life. The production of blood cells diversity is based on a fine and balanced regulation between proliferation, quiescence and differentiation of hematopoietic stem cells. At birth, a heterogeneous pool of hematopoietic stem cells is present in the bone marrow. Over the course of life, the reduction of hematopoietic stem cells pool heterogeneity can lead to hematopoiesis bias by clonal selection: CHIP (Clonal hematopoiesis of indeterminate potential).

CHIP is a hematopoietic state that may be involved in the progression of chronic myeloid pathologies. After data quality control, single cell transcriptome technology applied to primitive hematopoietic cells makes it possible to study their molecular expression heterogeneity to lead to the identification of distinct cell communities. This technology also makes it possible to define the level of mitochondrial activation by estimating the percentage of

mitochondrial transcripts in the total transcriptome. By molecular deconvolution on the actors involved in the cell cycle, it is possible to predict the cell cycle phase progression. By single cell geneset enrichment, it is possible to infer cellular function heterogeneity in their transcriptome. By pseudotemporal mathematical transformation of the data, it is possible to identify cell trajectories that may reflect a cell fate decision. The study of the heterogeneity of CD34⁺ CD38⁻ in human bone marrow during aging has demonstrate a cell trajectory linked to the up regulation of the transcription factor EGR1 (1).

Reference

1. Desterke C, Bennaceur-Griscelli A, Turhan AG. EGR1 dysregulation defines an inflammatory and leukemic program in cell trajectory of human-aged hematopoietic stem cells (HSC). *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):419. Published 2021 Jul 22.

[KK-03]

Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Veri Setlerinin Yeniden Analizi

Çiğdem Erol¹

¹Botanik Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi Enformatik Bölümü ve Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC), en sık görülen akciğer kanseri türüdür. Bu hastalıkla ilişkili genlerin belirlenmesi amacıyla birçok araştırma yapılmaktadır. Bu araştırmaların bir kısmında elde edilen genetik veri setleri, *NCBI Gene Expression Omnibus* (NCBI GEO) gibi veri tabanlarında depolanmakta ve açık erişime sunulmaktadır. Genetik veri eldesinde kullanılan yöntemlerden biri olan mikrodizi çalışmaları, deneysel yoğun bir emek, zaman ve önemli bir maliyet gerektirmektedir. Tüm bu çabaların sonucunda elde edilen veri, üretildiği yayında kullanılmasının yanı sıra herkese açık veri tabanlarında da paylaşılmaktadır. Aynı hastalıkla ilişkili olarak, farklı amaçlarla, farklı deneysel tasarıma sahip, farklı platformlarda üretilen bu veri setlerinin analizi özellikle az örnek sayısı içermeleri nedeniyle birçok zorluklar içermektedir. Ancak günümüz veri çağında değerli olan enformasyonu/bilgiyi veriden elde etmek adına farklı bakış açılarıyla yeni algoritmalarla, yeni yaklaşımlarla bu veri yığınları içerisinde araştırmalar yapılması gerekmektedir. Bu araştırmalar her zaman yeni bir enformasyon elde etmekle sonuçlanmayabilir. Ancak mevcut veriden tüm enformasyonu çıkarabilmek adına multidisipliner ekiplerle yeni yaklaşımları denemekten vazgeçmemek gerekmektedir.

TÜSEB tarafından desteklenen 4590 numaralı proje kapsamında, küçük hücreli olmayan akciğer kanserine etki eden genlerin tespit edilmesi amacıyla proje sürecinde NCBI GEO veri tabanında NSCLC hastalığıyla ilişkili 18 mikrodizi veri seti tespit edilmiş bu veri setlerinden doğrudan NSCLC ile ilişkili olduğu belirlenen, 12 adet veri seti (GSE21656, GSE6410, GSE4127, GDS2297, GDS2298, GSE6914, GSE10245, GSE4573, GSE5519, GSE43459, GSE19804 ve GSE50138) analize dahil edilmiştir. R Studio ve Bioconductor aracılığı ile destek vektör makinesi (svmRadial), k en yakın komşu (knn), naïve bayes, rastgele orman (rf), C5.0 karar ağacı, çok katmanlı perceptron (mlp) ve temel bileşen adımına sahip yapay sinir ağı (pcaNNet) algoritmaları ile veri setleri ayrı ayrı analiz edilerek ilişkili genler belirlenmeye çalışılmıştır. Proje çıktıları olarak bir bildiri hazırlanıp sunulmuş ve makale olarak yayımlanmıştır. "Topluluk Öğrenmesi Yöntemi ile Mikrodizi Veri Analizi" adlı yüksek lisans tez çalışması tamamlanmıştır. Projenin diğer çıktılarının uluslararası indeksli dergilere gönderilmesi süreci devam etmektedir. Proje sonuçlarına erişmek isteyen araştırmacıların ilgili yayınları takip etmesi önerilmektedir.

Veri analizi ile ilgili makine öğrenmesi araştırmalarında hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın sonuçta yeni keşfedilen enformasyon sadece potansiyel bir adaydır. Mutlaka ıslak laboratuvar ortamındaki deneylerle doğrulanmalıdır. Biyoenformatik analizler neticesinde binlerce, onbinlerce aday gen/molekül içerisinde 5-10 tane olası aday genler

belirlenmekte, bu sayede ıslak laboratuvarında maliyet, zaman ve emek kaybının azaltılmasına katkı sağlanabilmektedir. Islak laboratuvardan elde edilen araştırma çıktıları yeniden veri analizi çalışmalarının girdisi olmakta, bu çalışmaların çıktısı ise ıslak laboratuvar için önemli bir girdi olmakta ve verinin bu döngüsü, ilgili hastalığın tanı ve tedavisinde önemli bir işbirliği içermektedir.

Genetik veri eldesinde yaşanan gelişmeler neticesinde, herkese açık veri tabanlarında depolanan ve paylaşılan genetik veri boyutu her geçen gün artmaktadır. Mevcut veri yığınları, tekrara düşmeden, farklı zamanlarda, farklı yaklaşımlarla analiz edilerek değerli olan enfomasyona ulaşma arayışı canlı tutulmalıdır. Bu açıdan bakıldığında veri analizi neredeyse hiç bitmeyen bir süreçtir. Aynı veri setine her yeni yaklaşım, yöntem, bakış açısı, farklı bir keşfe imkan yaratabilir. NSCLC (yada başka bir hastalık) ile ilgili mikrodizi ya da diğer veri setlerini yeniden analiz etmeyi düşünen araştırmacılara öncelikle, hastalığı iyi tanımaları, hastalıkla ilişkili problemleri ve genleri iyi bilmeleri mümkünse bu alanda çalışan uzmanlarla beraber araştırmaya başlamaları önerilmektedir.

Bu çalışma, XIII. Aziz Sancar DETAE Günleri, "Yaşam Bilimlerinde Omik Teknolojileri: Genomdan Tedaviye" Temasıyla, 21-22 Aralık 2021 tarihleri arasında düzenlenen etkinlikte yapılan TÜSEB 4590 numara ile desteklenen "Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Veri Setlerinin Yeniden Analizi" başlıklı proje ile ilgili sunumun özetini içermektedir.

Kaynaklar

1. Bawa TA. Topluluk Öğrenmesi Yöntemi ile Mikrodizi Veri Analizi. İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü yüksek lisans tezi. 2022.
2. Bawa TA, Özkan Y, Erol ÇS. Reanalysis of Non-Small-Cell Lung Cancer Microarray Gene Expression Data. Proceedings 2021; 74(1):22.
3. Bawa TA, Özkan Y, Erol Ç. Reanalysis of Non-Small Cell Lung Cancer Microarray Gene Expression Data. 7th International Management Information Systems Conference 2020 (En iyi 3. Bildiri seçilmiştir).
4. Mendoza DP, Piotrowska Z, Lennerz JK, Digumarthy SR. Role of imaging biomarkers in mutation-driven non-small cell lung cancer. World J Clin Oncol 2020;11(7):412-427.
5. Özkan Y, Erol Ç. Biyoenformatik DNA Mikrodizi Veri Madenciliği. Papatya Yayıncılık. 2015
6. Özkan Y, Selçukcan Erol Ç. Kanser Biyoenformatiğinde Yapay Zeka. Papatya Yayıncılık Eğitim, İstanbul: ISBN: 978-605-9594-54-7, Aralık 2018.

[KK-04]

Genome Editing and Single-Cell Sequencing in Preclinical Models of Acute Erythroid Leukemia

Ilaria Iacobucci¹

¹Department of Pathology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis (TN), USA

Coupling genomic discoveries to functional and translational studies is crucial to reveal mechanisms of pathogenesis and mostly important to suggest novel therapeutic targets. This approach has been fundamental for acute erythroid leukemia (AEL), a high-risk leukemia subtype characterized by uncontrolled expansion of erythroid progenitor cells. Although morphological criteria alone have failed to provide meaningful insights into leukemia biology and classification, recent genomic and transcriptomic studies (1) have shown that AEL is characterized by a distinct mutational spectrum with six age-related genomic subgroups associated with outcome. Biallelic *TP53* mutations often with concomitant mutations of chromatin regulators, transcription factors and tumor suppressors (*DNMT3A*, *BCOR*, *EZH2*, *RB1*, or *NFIX*) represent the most frequent alterations occurring in over 32% of cases.

To establish faithful models of AEL, we recently (2) used CRISPR/Cas9 genome editing of primary hematopoietic stem cells and transplant assays to induce combinatorial mutations in ten genes recurrently mutated in AEL. By multi-omic approaches, including single-cell DNA sequencing to dissect genetic heterogeneity induced by genome editing and cross species gene expression analysis, we demonstrated the importance of mutational cooperativity in specifying leukemia lineage. Concomitant editing and inactivation of *Trp53/Bcor/Dnmt3a*, or *Trp53/Bcor/Rb1/*

Nfix promoted the development of acute erythroid leukemia in mice. Other combination of mutations induced a B or T cell lymphoid phenotype or a mixed lymphoid-erythroid phenotype. Single-cell sequencing showed that transformation was promoted by expansion of multiple clones with the dominant one usually showing the highest number of driver mutations. Moreover, analysis of serial passages in mice showed a dynamic accumulation of mutations in signaling genes which recapitulates sequential occurrence of mutations in human AEL and confirms that mutations in signaling genes are secondary events that promote expansion of fitter clones. Gene expression analysis by transcriptome sequencing showed that AEL models were enriched in transcription factors required for differentiation of megakaryocyte-erythroid progenitors and were enriched in signatures similar to human erythroid leukemia.

Finally, these tumors provided a powerful platform for exploring therapeutic intervention with drug sensitivity associated with leukemia genotype.

In conclusions, we successfully generated genetically defined models of AEL, recapitulating the diverse mutational spectra and expression signatures identified in human AEL and providing a powerful platform for the identification and validation of new drugs for improving therapy for patients with AEL.

References

1. Iacobucci I, Wen J, Meggendorfer M, Choi JK, Shi L, Pounds SB, et al. Genomic subtyping and therapeutic targeting of acute erythroleukemia. *Nat Genet.* 2019 Apr; 51(4): 694-704. doi: 10.1038/s41588-019-0375-1.
2. Iacobucci I, Qu C, Varotto E, Janke LJ, Yang X, Seth A, et al. Modeling and targeting of erythroleukemia by hematopoietic genome editing. *Blood.* 2021 Mar 25; 137(12): 1628-1640. doi: 10.1182/blood.2020009103.

[KK-05]

Mikrobiyota Analizlerinde Multi-Omik Yaklaşımlar

Muzaffer Arıkan^{1,2}

¹Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilim ve Teknolojileri Araştırma Enstitüsü, İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Mikrobiyota araştırmalarının son yıllarda hız kazanması ve uygulamaya dönük çalışmaların gittikçe artmasında özellikle omik teknolojilerinde yaşanan ilerlemelerin büyük katkısı bulunmaktadır. Günümüzde mikrobiyota analizlerinde en yaygın kullanılan omik teknolojileri; metagenomik, metatranskriptomik, metaproteomik ve metabolomik olarak sıralanabilir (1). Omik teknolojilerinin her biri tek başına da bilimsel araştırma için önemli bilgiler sunmakla birlikte bu teknolojilerin birlikte analiz edilmesi ve entegrasyonu sayesinde çok daha önemli sonuçlar elde etmek mümkün hale gelmektedir. Dolayısıyla multi-omik yaklaşımların uygulanması ve farklı omik verilerinin entegrasyonu büyük potansiyel taşıyan bir alandır (2). Multi-omik verilerinin entegrasyonu ve analizi ile ilgili son yıllarda çeşitli yaklaşımlar ve analiz akışları geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlar genel olarak üç gruba ayrılabilir: kavramsal, istatistiksel ve model temelli entegrasyonlar (3). Kavramsal entegrasyon, farklı omik verilerinden elde edilen sonuçların bir araya getirilmesiyle bir mikrobiyota örneğinin biyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlar. İstatistiksel entegrasyon, farklı omik analiz sonuçlarının kendi içinde ve birbiriyle olan istatistiksel ilişkisini incelemeyi sağlar. Model temelli entegrasyon ise farklı omik verilerini daha önce belirlenmiş bir sistem modelindeki katmanlara yerleştirerek analiz etmeyi ve bu sayede moleküler organizasyonu ve işlevsel özellikleri anlamayı hedefler. Multi-omik verilerin entegrasyonu, analizi ve görselleştirilmesi için geliştirilmiş en yaygın kullanılan programlar arasında IMPaLA (4), gNOMO (5), PaintOmics (6) ve MOFA (7) sayılabilir. Bu programların dayandığı yöntemlerin her biri farklı entegrasyon yaklaşımlarını benimser ve özel olarak belirli omik türlerinin entegrasyonu için kullanılır. Dolayısıyla

entegre multi-omik veri analizlerinde, üretilen omik verilerinin özellikleri ve hangi entegrasyon tipinin kullanılacağı dikkate alınması gereken önemli noktalardandır.

Kaynaklar

1. Aguiar-Pulido V, Huang W, Suarez-Ulloa V, Cickovski T, Mathee K, Narasimhan G. Metagenomics, Metatranscriptomics, and Metabolomics Approaches for Microbiome Analysis. *Evol Bioinform Online* 2016;12(Suppl 1):5-16. Published 2016 May 12.
2. Segata N, Boernigen D, Tickle TL, Morgan XC, Garrett WS, Huttenhower C. Computational meta'omics for microbial community studies. *Mol Syst Biol* 2013;9:666. Published 2013 May 14.
3. Santiago-Rodriguez TM, Hollister EB. Multi 'omic data integration: A review of concepts, considerations, and approaches. *Semin Perinatol* 2021;45(6):151456.
4. Kamburov A, Cavill R, Ebbels TM, Herwig R, Keun HC. Integrated pathway-level analysis of transcriptomics and metabolomics data with IMPaLA. *Bioinformatics* 2011;27(20):2917-2918.
5. Muñoz-Benavent M, Hartkopf F, Van Den Bossche T, Piro VC, García-Ferris C, Latorre A, Renard BY, et al. gNOMO: a multi-omics pipeline for integrated host and microbiome analysis of non-model organisms. *NAR Genom Bioinform* 2020 Aug 5;2(3):lqaa058. doi: 10.1093/nargab/lqaa058. Erratum in: *NAR Genom Bioinform* 2020 Oct 09;2(4):lqaa083.
6. García-Alcalde F, García-López F, Dopazo J, Conesa A. Paintomics: a web based tool for the joint visualization of transcriptomics and metabolomics data. *Bioinformatics* 2011;27(1):137-139.
7. Argelaguet R, Velten B, Arnol D, et al. Multi-Omics Factor Analysis-a framework for unsupervised integration of multi-omics data sets. *Mol Syst Biol* 2018;14(6):e8124. Published 2018 Jun 20.

[KK-06]

Omik Verilerin Nörolojideki Yeri

Nihan Hande Akçakaya¹

¹Nöroloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Demiroğlu Bilim Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Tüm genetik dizimizi anlatan genom her hücre tipinde farklı transkripsiyonla ifade edilip, çeşitli metabolitleri oluşturur. Aynı genetik dizinin farklı sistemlere ait hücrelerde değişen transkripsiyonuyla çeşitli metabolitler oluşmaktadır. Özellikle transkripsiyon üzerine dış etmenlerin etkisi metabolomik ve transkriptomik analizleri karmaşıktır. Sadece omik verilerin istatistiksel değişimleri tıbben bir anlam ifade etmeyebilir. Omik veriler daima klinik semiyolojik verilerle birlikte değerlendirilmelidir.

Tarihsel olarak genomik yaklaşım; 1932 yılında kromozomal düzensizlikler ve zihinsel yetmezlik ilişkisi teorisi 1959'da Down sendromlu bireylerde trizomi 21'in tanımlanması ve günümüzde 'array' bazlı yöntemlerle daha küçük kromozomal değişimlerin klinikle ilişkisinin tanımlanması şeklinde gelişmiştir. Günümüzde zihinsel yetmezlikler, dismorfizm ve konjenital anomalilerle birlikte giden tutulumların tanımlanmasında karyotip ve 'array' incelemeleri standart omik testlerdir. Tüm genom (WGS), transkribe edilen tüm genomun dizilenmesi olan tüm ekzom dizileme (WES) araştırma temelli omik yöntemlerdir. Klinik pratikte seçilmiş genlerin çalışıldığı panel dizilemeler bir grup hastalıkla ilişkili varyantların araştırıldığı omik olmayan yaklaşımlardır. Ancak tanısız olarak klinikte yaygınlaşması gerekmektedir.

Nörogenetik tanıda en ayrıntılı genomik yaklaşım olarak genom trio ile her zaman tanı mümkün olmamaktadır. Tekrar dizisi hastalıkları gibi pek çok farklı genetik mekanizma dizilemeyle saptanamaz. Böyle durumlarda genetik patolojiye uygun çalışma seçilmelidir. Genomik testlerle saptanamayan ya da gözden kaçabilen diğer durum mozaiklidir. Kandan yapılan dizilemede kısmen mevcut olan varyantı bulmak olasıdır. Ancak mozaiklik açısından asıl bakılması gereken sinir dokusudur. Mutasyonun kandan belirlenememiş olması klinisyeni tanıdan uzaklaştırmamalıdır. Beyin omurilik sıvısında hücreden bağımsız DNA elde edilmesi gibi yöntemler ya da post mortem çalışmalar yapılmalıdır.

Metabolom fenotipe en yakın omik yaklaşımdır. Kütle/mass spektrometrisi (MS) tek ölçümde yüzlerce metabolitin tespiti, niceliği ve yapısını aydınlatan hassas bir yöntemdir. "Tandem MS" testi belirli metabolik hastalıkların tanısında rutin kullanılmaktadır. Yeni hastalık düşünüldüğü durumlarda araştırma amaçlı MS çalışmasıyla etkilenen dokudan, etkilendiği ön görülen moleküle yönelik araştırma genişletilebilir.

Transkriptom dinamik bir yaklaşımdır. Farklı dokularda, farklı yaş ve zamanda, yükseklik, beslenme gibi çevresel faktörlerden direkt etkilenir. Değişkenlerden direkt etkilenmesi nedeniyle in vitro ya da in vivo çalışmalarda optimize olarak çalışılmasıyla transkriptomik değişimler anlamlandırılabilir. Kandan yapılacak bir transkriptom çalışmasının beyin ya da başka doku için anlamlı sonuç verme ihtimali düşüktür. Nöroloji pratiğinde henüz yeri olmamakla birlikte metabolomun önceki basamağı olması nedeniyle gelecekte tedaviye dönük büyük önem kazanacağı öngörülebilir.

Kaynaklar

1. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children [published correction appears in Nat Rev Genet. 2018 Feb 19;]. Nat Rev Genet 2018; 19(5): 253-268.
2. Allen G, Benda CE, Böök JA, Carter CO, Ford CE, Chu EH, et al. Mongolism. American Journal of Human Genetics 1961; 13(4): 426.
3. Alseekh S, Aharoni A, Brotman Y, Contrepolis K, D'Auria J, Ewald J, et al. Mass spectrometry-based metabolomics: a guide for annotation, quantification and best reporting practices. Nat Methods 2021; 18: 747-756 .
4. Karczewski KJ, Snyder MP. Integrative omics for health and disease. Nat Rev Genet 2018; 19(5): 299-310.
5. Cerebrospinal fluid liquid biopsy for detecting somatic mosaicism in brain [published correction appears in Brain Commun. 2021 Jun 17; 3(2): fcab103]. Brain Commun 2021; 3(1): fcaa235.

[KK-07]

"Büyük Veri" ve Biyobanka Süreçleri

Özkan Özdemir¹

¹Genom Çalışmaları Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Günümüzdeki teknolojik ilerlemeye bağlı olarak gelişen büyük veri konsepti, biyolojik ve tıbbi araştırmalarda giderek daha fazla yer almaya başlamıştır. Buna bağlı olarak yüksek çıktılı veri ile ilgili tanı ve araştırma süreçlerinde materyal ve veri güvenliği, kalitesi, kişiselliği ve bu süreçlerin hukuki altyapısı giderek önem kazanmaya başlayan darboğazlar olarak öne çıkmaktadır. Belirli bir popülasyona veya belirli bir temaya özel olarak, düzenli bir sistem çerçevesinde toplanmış biyolojik numuneleri ve bunlarla ilişkili verileri kapsayan birimler olan biyobankalar günümüzde yüksek kalitede ve büyüklükte araştırma ve geliştirme faaliyetlerini gerçekleştirebilmek adına en önemli bileşenlerden biridir. Bu kapsamda toplanan biyolojik numuneler, verilerin tutulması, işlenmesi ve dağıtımında biyobanka dahilinde gerçekleşen süreçler ayrıca önem arz etmektedir. Konuşma dahilinde biyobanka birimlerinde biyolojik örneklemere yaklaşım ve analitik süreçler ile ilgili güncel bilgiler paylaşılacaktır.

XIII. AZIZ SANCAR INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE DAYS
XIII. AZİZ SANCAR DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ GÜNLERİ

Omics Technologies in Life Sciences: From Genome to Therapy
Yaşam Bilimlerinde Omik Teknolojileri: Genomdan Tedaviye

December 21-22, 2021
21-22 Aralık 2021

ORAL PRESENTATIONS
SÖZEL SUNUMLAR

ORAL PRESENTATIONS / SÖZEL SUNUMLAR

[SS-01]

Anesthetics Change microRNA Levels in Blood Samples of Bypass Patients and in Blood and Sperm Tissues of Mice

Halime Dana^{1,2}, Reyhan Taktasakal^{1,2}, Şeyda Nur Pirencioğlu², Işın Güneş³, Ömer Naci Emiroğulları⁴, Elif Funda Şener^{1,2}, Minoo Rassoulzadegan^{2,5}

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Türkiye

²Genome and Stem Cell Center (GENKOK), Erciyes University, Kayseri, Türkiye

³Department of Anesthesia and Reanimation, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Türkiye

⁴Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Türkiye

⁵Université Côte d'Azur, CNRS, Inserm, France

ABSTRACT

Objective: The increasing burden of births of children with autism has made research on diagnosis and molecular mechanisms the focus of attention of large laboratories around the world. Through detection of non-coding RNA (miRNA), we observed that reduced levels of six miRNAs (miR-19a, miR-126, miR-150, miR-3613, miR-361 and miR-499) that are passed on from parents to offspring are associated with the development of autism (1). The close association of the levels of these six miRNAs with behavioral traits could be a valuable marker in identifying risk factors. Evidence in the literature suggests that some patients with autism spectrum disorder (ASD) exhibit altered responses to pain and general anesthesia (2). In this study, we propose that anesthetics alter the levels of these six miRNAs in humans and mice.

Materials and Methods: Propofol was administered as an anesthetic to patients (n=20) who underwent bypass surgery. Blood samples were taken the day before and the day after surgery. On the other hand, we used two-month-old male mice (Balb/C) administered ketamine + xylazine intraperitoneally. Two time points were determined: one week and one month after anesthesia administration, blood and sperm RNAs were collected and analyzed by qPCR.

Results: MiR-19a levels show a significant increase after one day of anesthesia in patients compared to the preoperative period. In addition, other variations were observed where miR-361 and miR-499 levels increased and miR-126, miR-150 and miR-3613 decreased. In mice, the expression levels of miR-19a, miR-126, miR-150, miR-499, miR-361, miR-3613 at two stages differed compared to controls.

Conclusion: Propofol is widely used for anesthesia in surgical patients (3). While xylazine is an anesthetic that acts on pre-synaptic and post-synaptic nerve endings; Ketamine is classified as an NMDA receptor antagonist (4). In previous studies, these anesthetics; It has been shown to have inhibitory effects and anti-inflammatory effects on the cardiovascular and parasympathetic systems and has a protective role in many organs. Cardiac miRNAs have been shown to be released into the circulation after myocardial injury and can be used as biomarkers of perioperative myocardial injury (5,6,7). Our results suggest that these six miRNAs are affected by general anesthesia and the significant increase in miR-19a expression induced by propofol has a protective effect in myocardial tissue.

Keywords: anesthesia, bypass surgery, miRNA, autism, sperm, blood

References

1. Ozkul Y, Taheri S, Bayram KK, Şener EF, Mehmetbeyoglu E, Öztop D. B. et al. A heritable profile of six miRNAs in autistic patients and mouse models. *Sci Rep*, 2020 Jun 9;10(1):9011.
2. Laporta ML, Sprung J, Fejedelem CA, Henning DT, Weaver AL, Hanson AC. et al. Association Between Exposure of Children to General Anesthesia and Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*, 2021 Oct 7.

3. Yu S, Xin W, Jiang Q, Li A. Propofol exerts neuroprotective functions by down-regulating microRNA-19a in glutamic acid-induced PC12 cells. *Biofactors* 2020;46(6):934-942.
4. Baumgartner C, Bollerhey M, Ebner J, Laacke-Singer L, Schuster T, Erhardt W. Effects of ketamine-xylazine intravenous bolus injection on cardiovascular function in rabbits. *Can J Vet Res* 2010;74(3):200-208.
5. Yao Y, Yang N, Han D, Ni C, Wu C, Guo X. Effects of propofol and etomidate anesthesia on cardiovascular miRNA expression: the different profiles?. *BMC Anesthesiol* 2018;18(1):149. Published 2018 Oct 24.
6. Wang M, Suo L, Yang S, Zhang W. CircRNA 001372 Reduces Inflammation in Propofol-Induced Neuroinflammation and Neural Apoptosis through PI3CA/Akt/NF-κB by miRNA-148b-3p. *J Invest Surg* 2021;34(11):1167-1177.
7. Cui H, Xu Z, Qu C. Tetramethylpyrazine ameliorates isoflurane-induced cognitive dysfunction by inhibiting neuroinflammation via miR-150 in rats. *Exp Ther Med* 2020;20(4):3878-3887. doi:10.3892/etm.2020.9110.

[SS-02]

Association of the *ECE-1b* rs213045 and rs2038089 Polymorphisms in the Prevalence of Hypertension in CAD Patients

Gülçin Özkara¹, Onur Kılıçarslan², Özgür Selim Ser², Ezgi Aslan¹, Fidan Malikova¹, Funda Pehlevan¹, İncilay Çelik¹, Oğuz Öztürk¹, Ahmet Yıldız², Hülya Yılmaz-Aydoğan¹

¹Department of Molecular Medicine, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

²Department of Cardiology, Institute of Cardiology, Istanbul University-Cerrahpaşa, Istanbul, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Endothelin (ET) is one of the most vasoconstrictor proteins in the human body and has regulatory role in vascular tone and blood pressure (1). ECE-1 is the major enzyme in the biosynthesis of ET-1 and ET-1 levels increase when *ECE-1* gene is over-expressed (2). Therefore, ECE-1 inhibitors are also being investigated in the new therapeutic approaches to hypertension. *ECE-1b*-C338A(rs213045) polymorphism is found in the promoter region of *ECE-1b* and leading to changes in the gene expression. Previous studies have found association between rs213045 polymorphism and hypertension, coronary artery disease(CAD), carotid atherosclerosis and ischemic stroke (1-6). *ECE-1b*-rs2038089 is an intronic polymorphism and found to be associated with atherosclerosis in hypertensive males previously (6). The purpose of this study is to investigate the association of rs213045 and rs2038089 polymorphisms in *ECE-1b* gene with hypertension in CAD patients.

Material and Method: Study groups were comprised of hypertensive(n=190) and non-hypertensive CAD patients(n=176). Polymorphisms in *ECE-1b* gene was determined by Real-Time PCR method.

Results: The serum triglyceride, glucose and HbA1c levels were found higher in hypertensive group than non-hypertensive CAD patients (p<0.01). The frequency of rs2038089 (A>G)-GG genotype was found higher in hypertensives versus non-hypertensives (20.1% vs 12.5%, respectively, p=0.05). Hypertension was found more common in males than female patients (65.3% vs 34.7%, respectively, p=0.010). In men with ≥50 ages, rs2038089-rare GG- genotype (p=0.042) and G-allele frequency (p=0.035) were higher in the hypertensive group, however this association was not observed in males with <50 ages and in females. Genotypes and allel distributions of rs213045 (C>A)-polymorphism were not statistically different between hypertensive and non-hypertensive patients.

Conclusion: Our findings indicate that the rs2038089 (A>G)-GG genotype may be associated with hypertension in patients with CAD, and this relationship may be related to age and gender.

Keywords: endothelin, ECE-1b, polymorphism, hypertension, CAD

References

1. Sui R, He Z. Polymorphisms of ECE1 may contribute to susceptibility to ischemic stroke in Han Chinese of Northern China. *Cell Biochem Biophys* 2014;69(2):237-246.
2. Rayhman O, Klipper E, Muller L, Davidson B, Reich R, Meidan R. Small interfering RNA molecules targeting endothelin-converting enzyme-1 inhibit endothelin-1 synthesis and the invasive phenotype of ovarian carcinoma cells. *Cancer Res* 2008;68(22):9265-9273.
3. Banno M, Hanada H, Kamide K, et al. Association of genetic polymorphisms of endothelin-converting enzyme-1 gene with hypertension in a Japanese population and rare missense mutation in preproendothelin-1 in Japanese hypertensives. *Hypertens Res* 2007;30(6):513-520.
4. Jin Z, Luxiang C, Huadong Z, Zhiqiang X, Lihua H, Huiyun L. C-338A polymorphism of the endothelin-converting enzyme-1 gene and the susceptibility to carotid atherosclerosis. *Microvasc Res* 2009;78(1):128-131.
5. Wang LS, Tang NP, Zhu HJ, Zhou B, Yang L, Wang B. Endothelin-converting enzyme-1b C-338A polymorphism is associated with the increased risk of coronary artery disease in Chinese population. *Clin Chim Acta* 2007;384(1-2):75-79.
6. Yasuda H, Kamide K, Takiuchi S, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in endothelin family genes with the progression of atherosclerosis in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;21(11):883-892.

[SS-03]

Determining the Relationship of XPO1 Mutations to the Pathogenesis of CLL

Gözde Öztan¹, Fatma Savran Oğuz¹, Halim İşsever²

¹Department of Medical Biology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

²Department of Public Health, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

ABSTRACT

Objective: iDEP (Integrated Differential Expression and Pathway Analysis) is a web application that combines 63 R/Bioconductor packages, 2 web services, and extensive annotation and pathway databases for humans and 220 plant and animal species. The workflow is created by downloading the customized R code and related pathway files (1).

The study used NCBI Gene Expression Omnibus (GEO) datasets, a public, functional genomic data repository that supports MIAME-compliant data submissions (2). We aimed to identify the cellular pathways disrupted in response to the E571K XPO1 mutation, which is the most frequently observed mutation in CLL patients, using the iDEP program, through the high-throughput mRNA sequencing dataset (GSE163370) of chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells containing E571K XPO1 mutations.

Material and Method: Exportin 1 (XPO1/CRM1) is an important mediator of nuclear transport associated with many cancers, including CLL. The GSE163370 dataset, in which unbiased RNA sequencing of B-CLL cells from CLL patients with E571K XPO1 mutation (n=3) was performed and the results were compared with XPO1-wt IgVH-U CLL cells (n=4), were evaluated through the Integrated Differential Expression and Pathway Analysis program, iDEP (2).

Results: We used the first 1000 genes in hierarchical clustering, sorting the genes by their standard deviations across all samples. Comparison of XPO1-wt IgVH-U CLL cells with CLL cells containing the E571K XPO1 mutation (Cut-off Z-score: 4) (Figure 1).

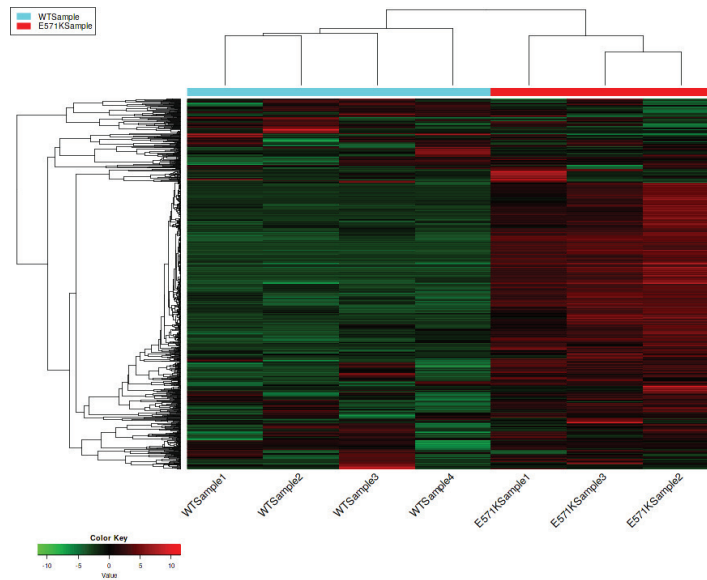


Figure 1: Hierarchical clustering

With the DESeq2 package, we identified 920 genes up-regulated and 62 down-regulated genes relative to the false-discovery rate threshold ($FDR < 0.1$ and fold change > 2) (Figure 2).

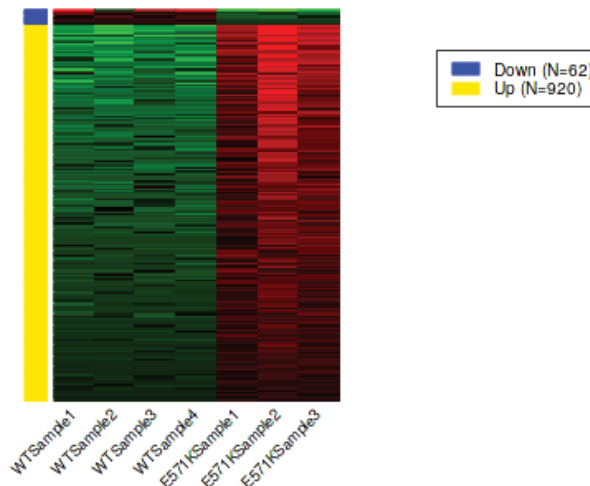


Figure 2: Differential expression analysis data using DESeq2

Enriched GO Biological Process terms associated with genes upregulated in DEGs were identified. Upregulated genes were found to be involved in immune response, cell activation, regulation of stimulus response, cell surface receptor signaling pathway and leukocyte activation.

In our study, coexpression networks and submodules were identified using WGCNA over the 1000 most variable genes, and enriched pathways were shown between all genes in the selected module for XPO1-wt IgVH-U CLL patients and CLL patients with E571K XPO1 mutation (Figure 3).

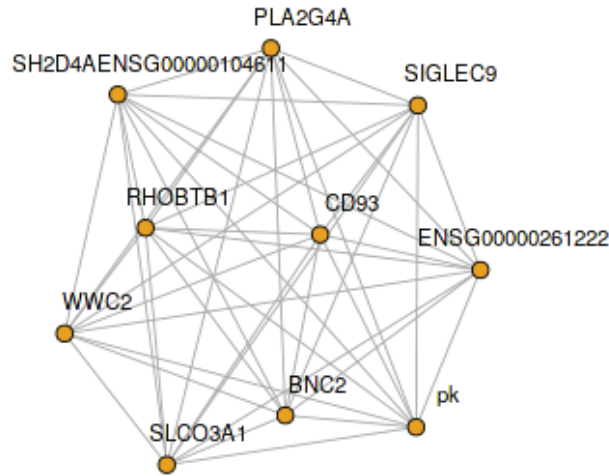


Figure 3: Gene coexpression network

Conclusion: As a result, PLA2G4A, SIGLEC9, RHOBTB1, CD93, WWC2, SLCO3A1, BNC2 candidate genes that may be associated with CLL to identify therapeutic targets through the coexpression network in the selected module were identified. Thus, according to the results of the co-expression network, we believe that the determination of new gene regulations and functions related to CLL samples carrying XPO1 mutations can be a guide to elucidate the pathogenesis of the disease.

Keywords: CLL, RNA sequencing, iDEP, pathogenesis

References

1. <http://bioinformatics.sdstate.edu/idep/>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>

[SS-04]

Investigation of Variants Causing Hot Water Epilepsy by Whole Exome Sequencing Approach

Ömer Faruk Düzenli², Barış Salman², Emrah Yücesan, Görkem Şirin, Betül Baykan, Sibel Aylin Uğur İşeri¹, Nerses Bebek^{1,4}

¹Department of Genetics, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

²Institute of Graduate Studies in Health Sciences, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

³Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Bezmialem Vakıf University, Istanbul, Türkiye

⁴Department of Neurology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

ABSTRACT

Epilepsy, with an average frequency of 1% in the population, is a common neurological condition characterized by spontaneous recurrent seizures. Epilepsies can be categorized as generalized or partial depending on the extent of the brain region involved. Hot water epilepsies (HWE) comprise an interesting class of partial epilepsies that occur when hot water is poured over the head. HWEs also belong to the reflex epilepsy group, in which a certain trigger or stimulus brings on seizures. HWE is a rare condition and its etiopathogenesis has not been clearly elucidated yet. Our study aims to reveal the genetic factors contributing to HWE. 10 patients, whose clinical evaluations had been performed by the

Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Neurology were included in this study. The blood derived DNA was subjected to whole exome sequencing (WES) and analyzed by our in house sequencing pipeline. Rare variants in epilepsy related genes were prioritized. One variant in sodium channel gene *SCN2A* (NM_001040142.2:c.463A>G) and two variants in *SCN9A* (NM_001365536.1:c.3391G>T and NM_001365536.1:c.164C>T) were detected in three unrelated individuals. All three identified variants cause missense variation and have not been previously reported in the literature. The variants determined within the scope of the study reside on genes that encode subunits of sodium channels that may be involved in channelopathies. It is speculated that disruptions in the sodium-potassium ATPase channel may be related to the molecular etiopathogenesis of the disease. The analysis of the patients for novel genes and copy number variations are ongoing.

Keywords: hot water epilepsy, whole-exome sequencing, sodium channel gene family

References

1. Zack MM, Kobau R. National and State Estimates of the Numbers of Adults and Children with Active Epilepsy - United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66(31):821-825. Published 2017 Aug 11.
2. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020;54(2):185-191.
3. Scheffer IE, Berkovic S, Capovillam G, Connolly MB, French J, Guilhoto L. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-521.

[SS-05]

Candidate Variant Detection by Whole Exome Sequencing in Two Cases with Congenital Hemolytic Anemia

Didem Altındirek¹, Mustafa Bilici¹, Şule Ünal², Deniz Tuğcu³, Serap Karaman³, Zeynep Karakaş³, Müge Sayitoğlu¹

¹Department of Genetics, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

²Department of Pediatrics, Division of Hematology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye

³Department of Pediatric Hematology/Oncology, Istanbul Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Rare congenital hemolytic anemia (CHA) is a very heterogeneous group of diseases caused by the shortening of the normal life span of erythrocytes for various reasons (1). In this group, which shows genetic and clinical heterogeneity, the underlying genetic changes may be complex and may also occur due to compound heterozygosity inherited from asymptomatic parents (2). In this study, it was aimed to determine the genetic variations causing the disease in two index cases followed with the suspicion of CHA and not diagnosed with conventional diagnostic approaches.

Material and Method: Whole exome sequencing (WES) was performed in the index cases (HA-1 and HA-2) who was followed up with the suspicion of congenital hemolytic anemia. Raw data was aligned to hg38 reference genome with BWA and SAMtools to generate variant list. For the selection of candidate genes; exonic missense, nonsense, stop-loss, frameshift and splice-site variants were filtered. Remaining variants were prioritized according to their MAF score (<0.05, reported by 1000Genomes, ExAC, gnomAD). To predict the potential consequences of variations; PolyPhen, Provean, MutPred, Mutation taster and SIFT's scores were used. For the clinical interpretation of candidate variants OMIM, ClinVar's known reports (benign/pathogenic/uncertain) predictions, and conservation scores (CADD) were evaluated.

Results: As a result of exome sequencing analysis, a combined heterozygous variant was detected in HA-1 whose parents were consanguineous, one causing a missense and the other a frameshift mutation (NM_001321761.1, p.Arg101Trp and p.Pro248fs). *CDIN1* (*C15orf41*) gene has been associated with autosomal recessive congenital dyserythropoietic anemia type1b (CDA-type1b) and homozygous or combined heterozygous variations in this gene

have been held responsible for ineffective erythropoiesis of erythroblasts in the bone marrow. *CDIN1* is predicted to function as a nuclease but the specific activity remains to be shown (3). HA-2, IVS1-110G>A variation, which was detected in the *HBB* gene in the first place due to a family history of thalassemia, was far from explaining the patient's clinic. As a result of WES analysis, heterozygous stop-gain variation (NM_001291366.1, p.Trp459*) in the *PERM1* gene was detected. *PERM1* is a new candidate gene that can be associated with congenital dyserythropoietic anemia type3 (CDA-type3).

Conclusion: These findings may be effective in finding candidate genes/variants by whole exome sequencing and informatic analysis for patients with congenital hemolytic anemia that could not be diagnosed by conventional laboratory tests and clinical examination.

Keywords: congenital hemolytic anemia, WES, red blood cell disorders, *CDIN1*, *PERM1*

References

1. Gallagher PG. Diagnosis and management of rare congenital nonimmune hemolytic disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015;2015:392-399.
2. Shefer Averbuch N, Steinberg-Shemer O, Dgany O, Krasnov T, Noy-Lotan S, Yacobovich J. et al. Targeted next generation sequencing for the diagnosis of patients with rare congenital anemias. Eur J Haematol 2018;101(3):297-304.
3. Iolascon A, Heimpel H, Wahlin A, Tamary H. Congenital dyserythropoietic anemias: molecular insights and diagnostic approach. Blood 2013;122(13):2162-2166.

[SS-06]

Lenfoma ve İmmünyetmezliğe Sahip İndeks Olguda Somatik ve Germline Varyasyonların Ekzom Dizi Analizi ile Analizi

Khusan Khodzhaev¹, Merve Sarıtaş¹, Yücel Erbilgin¹, Deniz Tuğcu², Müge Sayitoğlu¹

¹Genetik AD, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

²Pediyatrik Onkoloji ve Hematoloji Bilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ailevi kanser yatkınlığı düşünülen ailede tanı ve remisyon örneklerinde tüm ekzom dizilemesi yapılarak "germline"/somatik kanser yatkınlık genlerinin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, immün yetmezlik ve DLBCL (Diffuse Large B Cell Lymphoma) kliniğine sahip indeks olgu, immün yetmezlik şüphesi bulunan erkek kardeşi ve akraba evliliği olan ebeveynler dahil edildi. İndeks olgusunun tanı (FFPE) ve remisyon (periferik kan) örneklerinden elde edilen DNA örneğinden tüm ekzom dizilemesi yapıldı. Ham veri BWA ile hg38 referans genoma hizalandı ve GATK [1] ve Vep [2] algoritmaları kullanılarak VCF dosyası oluşturuldu ve anotasyonu yapıldı. Aday gen seçimi için 1000G [3], ExAC [4] ve GnomAD [5] veritabanlarında bulunan minör allel frekansı (MAF) sıklığı, korunmuşluk skorları (CADD) [6] ve tahmin araçlarının sonuçları kullanıldı. Ayrıca, aday gen önceliklendirilmesi için PECAN [7] veritabanı da kullanıldı. Bulunan varyasyonların validasyonu Sanger dizileme yöntemi ile yapıldı.

Bulgular: İndeks olgunun tüm ekzom verisinde MAF<0.05 olan homozigot ekzonik varyantlar (n=265) incelendiğinde, grubumuzun literatür taraması ile oluşturduğu immün yetmezlik genleri arasında bulunan *RAG2* geninde mutasyon bulunduğu tespit edilmiştir. Bu mutasyon Clinvar [8] veritabanında immünyetmezlik ile ilişkili patojenik mutasyon olarak raporlanmaktadır. Ayrıca, literatürde heterozigot durumda kansere yatkınlık oluşturduğu öne sürülen [9] *NBN* geninin indekste heterozigot, babanın taşıyıcı ve erkek kardeşin yabanıl tipte

olduğu tespit edilmiştir. Somatik ekzom verisi incelendiğinde, kanser yolakları ile ilişkilendirilen genlerde aday mutasyonlar tespit edilmiştir.

Sonuç: İndeks olguda saptana RAG2 mutasyonu, hastanın immün yetmezliğini açıklamaktadır. RAG2 mutasyonunun lenfomaya yatkınlık ile ilişkisini raporlayan literatür bulunmamaktadır. RAG2 mutasyonunun homozigot olmasına rağmen lenfoma geliştirmeyen erkek kardeşten farklı olarak, indeks olgu kansere yatkınlık adayı olan heterozigot NBN mutasyonu içermektedir.

Anahtar Kelimeler: DLBCL, immün yetmezlik, germline

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 37127).

Kaynaklar

1. Van der Auwera GA & O'Connor BD. Genomics in the Cloud: Using Docker, GATK, and WDL in Terra (1st Edition). O'Reilly Media. 2020.
2. Kevin L Howe et al. (2021). Ensembl 2021. Nucleic Acids Res 2021;49(1):884–891.
3. The 1000 Genomes Project Consortium (2015). A global reference for human genetic variation. Nature 526, 68–74.
4. Karczewski KJ, Weisburd B, Thomas B, Solomonson M, Ruderfer DM, Kavanagh D, et al. The ExAC browser: displaying reference data information from over 60 000 exomes. Nucleic Acids Res 2017;45(D1):D840–D845.
5. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alföldi J, Wang Q. et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans [published correction appears in Nature. 2021 Feb;590(7846):E53] [published correction appears in Nature. 2021 Sep;597(7874):E3–E4]. Nature. 2020;581(7809):434–443.
6. Rentzsch P, Witten D, Cooper GM, Shendure J, Kircher M. CADD: predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome. Nucleic Acids Res 2019;47(D1):D886–D894.
7. McLeod C, Gout AM, Zhou X, Thrasher A, Rahbarinia D, Brady SW. et al. St. Jude Cloud: A Pediatric Cancer Genomic Data-Sharing Ecosystem. Cancer Discov 2021;11(5):1082–1099.
8. Resnick IB, Kondratenko I, Pashanov E, Maschan AA, Karachunsky A, Togoëv O, et al. 657del5 mutation in the gene for Nijmegen breakage syndrome (NBS1) in a cohort of Russian children with lymphoid tissue malignancies and controls. Am J Med Genet A. 2003 Jul 15;120A(2):174–9.

[SS-07]

Protez Enfeksiyonunda Mikroarray Yöntemi ile Bakteri İdentifikasyonu

Faruk Çelik¹, Önder İsmet Kılıçoğlu, İlhan Yaylım, A. Atahan Çağatay, H. Arzu Ergen, Halil İbrahim Balcı, Göksel Dikmen, Ümit Zeybek

¹Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Aziz Sancar DETAE, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

²Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

³Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Koç Üniversitesi Hastanesi, Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

⁴Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

⁵Acıbadem Maslak Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı, bakteri DNA'sını temel alan mikroarray analizi kullanılarak ortaya konacak bakteri identifikasyonu ile protez çevresi enfeksiyonlar için klasik tedavi protokolleri açısından yüksek duyarlı ve kısa süreli tanı uygulaması sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Helsinki-Finlandiya merkezli Mobidiag şirketinin geliştirdiği Prove-it Bone&Joint kitlerinde uygulanan PCR, hibridizasyon ve kendi yazılımları ile uygulanan "microarray" ile 3,5 saatte bakteri belirlenmesi yapıldı. PCR ve hibridizasyon prosedürleri kite özel olup farklı bileşenler içermektedir. Eklem sıvısından DNA izole etme yöntemi, Zymo Research Şirketinin ZR Fungal/Bacterial DNA Miniprep kiti prosedürü uygulanarak yapıldı.

Bulgular: 41 hastadan alınan numuneler üzerinde yapılan çalışma sonuçlarına göre 32 (%78) hastada pozitif 9 (%22) hastada ise negatif sonuçlar elde edilmiştir. Mikroarray cihazı ile bakteriler işaretlenip tanınmaya çalışılmakta ve belli bir sayının üstünde kaldı ise klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir. Klinik olarak değerlendirildiğinde hastalarda 2 aşamalı yapılan revizyon cerrahisi sonrası klinik ve biyokimyasal parametreler ele alındığında 34 hastanın (%84) enfeksiyonun ortadan kaldırıldığı izlenmiştir. Literatürde de 2 aşamalı revizyon başarıları %80-90 aralığında verilmektedir. Elde ettiğimiz klinik başarı oranı literatürle uyumludur.

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla Mikroarray yönteminin aşırı hassas bir teknik olduğu en küçük bir bulaştan etkilendiği görülmektedir. İncelenen yapı DNA dır . DNA nın incelenmesi için öncelikle PCR ile miktarının artırılması gerekmektedir. Mikroarray yönteminde en küçük bir kontaminasyon sonuçları etkileyebilmektedir. Over diagnose ihtimali mikroarray yönteminde her zaman akılda tutulmalıdır. Ancak yanlış negatiflik oldukça düşüktür (% 4.1).

Anahtar Kelimeler: protez çevresi, enfeksiyon, DNA, microarray

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 29121).

Kaynaklar

1. Iorio R, Robb WJ, Healy WL, Berry DJ, Hozack WJ, Kyle RF, et al. Orthopaedic surgeon workforce and volume assessment for total hip and knee replacement in the United States: preparing for an epidemic. J Bone Joint Surg Am 2008 Jul;90(7):1598-605.
2. Jacobs JJ, Hallab NJ, Urban RM, Wimmer MA. Wear particles. J Bone Joint Surg Am 2006 Apr;88 Suppl 2:99-102.
3. Memsoudis SG, Besculides MC, Gaber L, Liu S, González Della Valle A. Risk factors for pulmonary embolism after hip and knee arthroplasty: a population-based study. Int Orthop 2009 Dec;33(6):1739-45.
4. Fink B, Makowiak C, Fuerst M, Berger I, Schäfer P, Frommelt L. The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prosthetic infection of total knee replacements. J Bone Joint Surg Br 2008 Jul;90(7):874-8.
5. Ince A, Rupp J, Frommelt L, Katzer A, Gille J, Löhr JF. Is "aseptic" loosening of the prosthetic cup after total hip replacement due to nonculturable bacterial pathogens in patients with low-grade infection? Clin Infect Dis 2004 Dec 1;39(11):1599-603.
6. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. Clin Infect Dis 2008 Dec 1;47(11):1403-9.

[SS-08]

Multi-omics Feature Grouping for Breast Adenocarcinoma

Miray Ünlü Yazıcı¹, Burcu Bakır Güngör², Malik Yousef³

¹Biyomühendislik., Mühendislik Fak., Abdullah Gül Üniversitesi, Kayseri, Türkiye

²Bilgisayar Müh., Mühendislik Fak., Abdullah Gül Üniversitesi, Kayseri, Türkiye

³Galilee Digital Health Research Center, Department of Information Systems, Zefat Academic College, Israel

ABSTRACT

Objective: In this study, we attempt to combine 3 -omics data (miRNA, methylation, and mRNA), downloaded from the The Cancer Genome Atlas (TCGA) for breast cancer. We aim to learn the hidden relationships within these -omics data via incorporating biological domain knowledge, and use this information to group the features which in turn will increase the classification performance.

Material and Method: Raw read counts of RNA-Seq and miRNA-Seq data were normalized using the edgeR TMM method. Beta values of DNA methylation data (Illumina Human Methylation 450) were downloaded from XenaBrowser. We used the molecular subtypes (LumA, LumB, Her2 and Basal). Differentially expressed data between these subgroups were identified with exactTest. By applying the grouping function, highly correlated

CpGs and miRNAs were selected. Then genes which were highly correlated with both CpGs and miRNAs were identified.

Results: 188 such groups were identified by using our grouping function. Each group contains one miRNA, one CpG and their correlated genes. The first group contains hsa.let.7c as miRNA, cg02389084 as CpG and KDM1A, ZNF263, ANLN, DCN, ARHGAP31 genes.

Conclusion: For each CpG and miRNA pair, we created a group that contains the features from the gene expression data that are highly correlated with both features of the pair. As a future work, we plan to calculate the scores of those groups and hence generate rankings of those identified groups. In summary, we believe that this approach has a potential to decipher the underlying disease development and progression mechanisms.

Keywords: multi-omics, data integration, breast cancer

[SS-09]

In Silico Evaluation of the Relationship Between Skin Cancer and WWC1

Dilara Kamer Çolak¹, Ufuk Ünal², Sema Bolkent¹

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, İstanbul University-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye

²Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Bursa Uludağ University, Bursa, Türkiye

ABSTRACT

Objective: It was aimed to evaluate the possible relationship of KIBRA(WWC1), one of the proteins responsible for activating the core kinase cassette of the Hippo pathway, with skin cancer by in silico analysis method.

Materials and Methods: Quantitative datas from total of 968 skin cancer samples(S), including metastatic melanoma(MM)(DFCI, Nature Medicine 2019; n=144), skin melanoma(SM)(TCGA, Pan Cancer Atlas; n=448), basal cell carcinoma(BCC)(UNIGE, Nat Genet 2016; n=293) and cutaneous squamous cell carcinoma(CSCC)(UCSF, NPJ Genome Med 2021; n=83), were clinically evaluated by using cBioportal for Cancer Genomics (<https://www.cbioportal.org/>). The obtained findings of WWC1 expression from GSE115791 and GSE183115 data sets were compared by using GEO (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>).

Results: Mutations in the WWC1 were found in 6.4%(61/968) of all samples, 6.7%(39/592) of all MS; 8%(45/448) of DM and 2.8%(4/144) of MM. 5.9%(22/376) of all non-melanoma(NM) skin cancer samples(NMSCS), 10.8%(9/83) of CSCC and 4.4%(13/293) of BCC have WWC1 mutation. In addition, 74.4%(29/39) of MS with WWC1 mutations are metastatic with primary and survival rates of 15.4%(6/39) and 48.7%(19/39), respectively WWC1 expression of MM(n=3) was higher(logFc=0,01) than primary melanoma(n=3)(p=0.002) according to the findings obtained GSE115791 dataset. According to the findings obtained from GSE183115 WWC1 expression of nevus (n=4) was found higher(logFc=0.6) than melanoma(n=5) (p=0.003).

Conclusion: The findings demonstrate the potential of WWC1 to be effective in the progression of melanoma. The possible changes in the structure of KIBRA caused by mutations are predicted that elucidating the protein by means of programs that model its structure can create ideas for future studies.

Keywords: melanoma, KIBRA protein, computational biology

XIII. AZIZ SANCAR INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE DAYS
XIII. AZİZ SANCAR DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ GÜNLERİ

Omics Technologies in Life Sciences: From Genome to Therapy
Yaşam Bilimlerinde Omik Teknolojileri: Genomdan Tedaviye

December 21-22, 2021
21-22 Aralık 2021

POSTER PROCEEDINGS
POSTER SUNUMLARI

POSTER PROCEEDINGS / POSTER SUNUMLARI

[PP-01]

One Molecule with Two Faces: Cellular Response of Dinuclear Pd(II) Complex on Breast Cancer Cell Lines

Kaan Adacan^{1,*}, Merve Erkisa Genel^{1,2*}, Selin Selvi¹, Ayca Uvez³, Deniz Erol Kutucu⁴, Elif Ilkay Armutak³,
Abdurrahman Sengul⁵, Ebru Gurel Gurevin⁴, Engin Ulukaya⁶

¹Molecular Cancer Research Center, Istinye University, Istanbul, Turkiye

²Department of Molecular Medicine, Aziz Sancar DETAE, Istanbul University, Istanbul, Turkiye

³Department of Histology and Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkiye

⁴Department of Zoology, Faculty of Science, Istanbul University, Istanbul, Turkiye

⁵Department of Chemistry, Faculty of Science and Art, Bulent Ecevit University, Zonguldak, Turkiye

⁶Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Istinye University, Istanbul, Turkiye

*Authors have equal contribution.

ABSTRACT

Objective: Breast cancer is one of the leading cancer types in terms of morbidity and mortality globally. Although cisplatin has a strong anti-tumor effect, studies show that it is extremely toxic, causing nephrotoxicity and ototoxicity. To resolve these concerns, multinuclear metal complexes are synthesized. The synthesis of these complexes is crucial due to their high dna binding affinity and cytotoxic effect.

Material and Method: The cytotoxic effects of dinuclear Pd (II) complex on breast cancer cell lines(MCF-7, MDA-MB-231) and healthy breast cell line(MCF-10F) were investigated. SRB and ATP viability tests were performed to determine the effect of the Pd(II) complex on cell viability. The presence of apoptosis in breast cancer cells was demonstrated by various staining methods, flow cytometry and immunoblotting. Colony formation, invasion, and migration assays were performed to evaluate the effect of the complex on metastasis.

Results: The anti-cancer effect of the Pd (II) complex on MCF-7 was detected at low doses, while the cytotoxic effect on MCF-10F was significantly less. As a result of flow cytometry experiments, increased caspase3/7 levels and positive annexinV staining were reported in both cell lines. The presence of apoptosis was elucidated regardless of p53 expression in MCF-7 and MDA-MB-231 due to increased TNFR1 and TRADD expression with caspase8 cleavage and increased Bcl-2 inactivation with loss of mitochondrial membrane potential.

Conclusion: The Dinuclear Pd (II) complex, which is acknowledged to induce both extrinsic and intrinsic apoptosis, may be used as a promising treatment option on breast cancer, it was concluded that further in vivo experiments should be performed.

Keywords: breast cancer, apoptosis, palladium

This study was supported by Istanbul University Scientific Research Project Unit (Project No: 31675).

[PP-02]

NGS test: Novel ABCC8 K1411N Mutation Linked with Diabetes

Bengu Tokat¹, Fatih Yanar^{1,2}, Deniz Kanca-Demirci^{1,3}, Nurdan Gul⁴, Ilhan Satman^{4,5}, Oguz Ozturk¹, Yildiz Tutuncu^{4,6}, Fidan Malikova¹, Cagatay Aydogan¹, Hulya Yilmaz-Aydogan¹

¹Department of Molecular Medicine, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul University, Istanbul Turkiye

²Department of Molecular Biology and Genetics, Bogazici University, Istanbul, Turkiye

³Department of Molecular Biology and Genetics, Halic University, Istanbul, Turkiye

⁴Department of Internal Medicine, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkiye

⁵Institute of Public Health and Chronic Diseases, The Health Institutes of Turkiye, Istanbul, Turkiye

⁶Department of Immunology, School of Medicine, KUTTAM, Koc University, Istanbul, Turkiye

ABSTRACT

Objective: ATP-binding cassette transporter sub-family C member 8 (ABCC8) is involved in the formation of the sulfonylurea receptor-1 protein, a subunit of ATP-sensitive potassium channels found in the membranes of pancreatic beta cells. Gene mutations encoding the ABCC8 protein have been associated with neonatal diabetes, monogenic diabetes (MODY12), gestational diabetes, type 2 diabetes (T2DM), and obesity. Present study aimed to investigate the associations between genetic variations in ABCC8 gene, risk of T2DM and clinical phenotype using next generation sequencing (NGS) method in healthy and T2DM case groups of Turkish individuals.

Material and Method: The study groups consisted of 42 patients diagnosed with T2DM and 79 healthy individuals. Mutations in the ABCC8 gene were investigated by NGS, and statistical analysis was performed by SPSS (version 20.0) software.

Results: Body mass index, waist circumference, fasting blood glucose, hemoglobin A1c, triglyceride and C-reactive protein values were higher in case group compared to healthy group, while high-density lipoprotein cholesterol and estimated glomerular filtration rate values were lower in case group compared to healthy group. The novel K1411N (c.A4233C), which was detected in present study, was found statistically associated with risk of T2DM for the first time in the literature. Also, the K1411 rare G allele was associated with low C-peptide and increased BMI levels, in case group and control group respectively ($p < 0.05$). The frequency of identified ABCC8 gene A1369S (rs757110 C>A, c.G4105T) mutation was similar in case and control groups. However, age of onset for T2DM in case group ($p < 0.05$) and reduced BMI levels in control group ($p < 0.01$) were found statistically associated with A1369S rare A allele. Additionally, A1369S homozygote AA genotype was statistically associated with reduced BMI and waist circumference in case group ($p < 0.05$).

Conclusion: In the present study, the effects of novel K1411N and known A1369S mutations of the ABCC8 gene on risk of T2DM and obesity have been observed.

Present work was funded by Istanbul University Scientific Research Projects Unit (BAP); (Project No.54879).

Keywords: type 2 diabetes mellitus, ABCC8, gene, mutation, next-gene sequencing

References

1. Bowman P, Flanagan SE, Edghill EL, Damhuis A, Shepherd MH, Paisey R, et al. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):123-7.
2. Qin LJ, Lv Y, Huang QY. Meta-analysis of association of common variants in the KCNJ11-ABCC8 region with type 2 diabetes. *Genet Mol Res* 12.3 (2013): 2990-3002.
3. Karkhaneh, L., et al. "Pharmacogenomics of sulfonylureas in type 2 diabetes mellitus; a systematic review." *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* (2021): 1-17.

[PP-03]

Biyoinformatik ve Proteomik Yaklaşımlar ile CXCL12 ve Hastalık İlişkisi

Ekin Ece Gürer¹, Hayriye Şentürk Çiftçi¹

¹Tıbbi Biyoloji Anabilimdalı, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Objective: CC chemokine genes 17q11.2-12 and C-X-C chemokine genes are also located at 4q13 locus. Stromal cell-derived factor 1 is a chemokine protein encoded by the CXCL12 gene on chromosome 10 in humans. It is ubiquitously expressed in many tissues and cell types. CXCL12 has a CXCR4 receptor-ligand relationship. This gene plays an important role in multiple myeloma (MM) disease and other diseases.

Material and Method: GSEA/MSigDB was used for gene sets, UniProt for protein structure and function, STRING for other associated functional genes and protein domains, HMDB for metabolite associations, gmpdb for proteomic data analysis, Blood eQTL/BIOS /mQTLdb and GWAS for associated diseases.

Results: As a result of proteomic studies, it was seen that CXCL12 binds to the atypical chemokine receptor ACKR3, which activates the beta-binding pathway and acts as a receptor. On the other hand, it has been observed that integrins can bind to the allosteric region (site 2) and activate ITGAV:ITGB3, ITGA4:ITGB1 and ITGA5:ITGB1 integrins independently of CXCR4. CXCL12 has 523 related gene sets. There are 10 functional proteins (CXCR4, ACKR3, HMGB1, CCR4, CCR5, CXCR3, SDC4, CCR3, CCL11, PTPRC) (Homology score: 0.9). CXCR4 has a common metabolite protein linkage with its antagonist, Plerixafor. Analysis of the gene set co-expressed in the GSEA/MSigDB tool found associated diseases such as allergic disease, arthritis, autoimmune disease of the musculoskeletal system, osteoarthritis (FDR<5E-06). GWAS was also associated with respiratory system disease, bowel disease, combined immunodeficiency, multiple sclerosis, and hepatitis (P<8E-06). In addition, the GWAS databases also yielded significant results for B-lymphoblastic leukemia/lymphoma (P<7E-40).

Conclusion: CXCL12 is associated with many diseases, especially MM. This study is a preliminary feasibility study before working in a laboratory environment.

Keywords: hematology, gene, protein, bioinformatics, pathway

