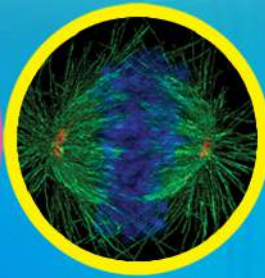
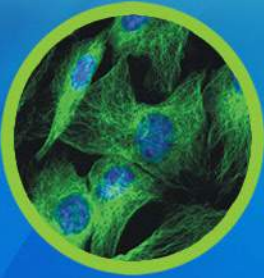


TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGA AGTGA AACGGG AACGGA
AGCTCT CAACCG AGTGA AACGGG AACGGA
GGACAG ATTACG AGTGA AACGGG AACGGA
TATCCA CTGCTC AGTGA AACGGG AACGGA
CGGTGTACTGC AGTGA AACGGG AACGGA
ACACCATCT AGTGA AACGGG AACGGA
GGAGTTG AGTGA AACGGG AACGGA
ATAAAGGTG AGTGA AACGGG AACGGA
AAGAGATAGAA AGTGA AACGGG AACGGA
AGGCTT CACCCT AGTGA AACGGG AACGGA
CTCTAC GAACCA AGTGA AACGGG AACGGA
CTCTCA CATTAT AGTGA AACGGG AACGGA
AGGGCG TGGCGT AGTGA AACGGG AACGGA
GGCTAG TAGAGC AGTGA AACGGG AACGGA



ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ ve GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz / Fethiye



Biyoinformatik 'Omik' Veri Analiz Yöntemleri
ve Kişisel Tıp Uygulamaları Kursu
26 Ekim 2015

KONGRE KİTABI

CONGRESS BOOK



XIV. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ

27 - 30 Ekim 2015 Ölüdeniz - Fethiye

XIV. NATIONAL CONGRESS OF MEDICAL BIOLOGY AND GENETICS

27 - 30 October 2015 Ölüdeniz - Fethiye / TURKEY

KURULLAR / COMMITTEES

DERNEK YÖNETİM KURULU BOARD OF THE "MEDICAL BIOLOGY AND GENETICS SOCIETY"

Dernek Başkanı / President
Prof. Dr. Turgut ULUTİN

Dernek 2. Başkanı / Vice President
Prof. Dr. Ayşe ÖZER

Genel Sekreter / General Secretary
Prof. Dr. Mehmet GÜVEN

Sayman / Accountant
Prof. Dr. Ayhan DEVİREN

Üyeler / Members
Prof. Dr. Ersan KALAY
Doç. Dr. Ece KONAÇ
Doç. Dr. Didem DAYANGAÇ ERDEN

KONGRE BİLİMSEL KURULU CONGRESS ORGANIZING & SCIENTIFIC COMMITTEES

Kongre Başkanı / Congress President
Prof. Dr. Turgut ULUTİN

Kongre Sekreteri / Congress Secretary
Prof. Dr. Ayhan DEVİREN

Kongre Bilim Kurulu **Congress Scientific Committee**

Prof. Dr. Selma YILMAZER (Bilim Kurulu Bşk.)
Prof. Dr. Neşe ATABEY
Prof. Dr. Müjgan CENGİZ
Prof. Dr. Hasan Veysi GÜNEŞ
Prof. Dr. Mehmet GÜVEN
Prof. Dr. Seniha HACIHANEFİOĞLU
Prof. Dr. Ersan KALAY
Prof. Dr. Ayşe ÖZER
Prof. Dr. Meral ÖZGÜÇ
Prof. Dr. Melek ÖZTÜRK
Prof. Dr. Fatma SAVRAN OĞUZ

Kongre Düzenleme Komitesi **Congress Organizing Committee**

Doç. Dr. Ece KONAÇ (Düzenleme Kurulu Bşk.)
Prof.Dr. Selma YILMAZER
Prof.Dr. Neşe ATABEY
Doç. Dr. Didem DAYANGAÇ ERDEN
Doç. Dr. Erdinç DURSUN
Doç. Dr. Duygu GEZEN AK
Doç. Dr. Matem TUNÇDEMİR

İÇİNDEKİLER / *TABLE OF CONTENTS*

Önsöz <i>Foreword</i>	4
Bilmsel Program <i>Scientific Program</i>	6
Davetli Konuşmacı Sunumları <i>Invited Speakers Presentations</i>	20
Genç Araştırmacı Sunumları <i>Young Researchers' Presentations</i>	80
Sözlü Sunumlar <i>Oral Presentations</i>	107
Poster Sunumları <i>Poster Presentations</i>	184
İndeks <i>Index</i>	427

Tıbbi Biyoloji ve Genetik Camiasının Değerli Mensupları,

Fethiye’de düzenlenen 14. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi’ne hoşgeldiniz. Derneğimizin en önemli organizasyonu olan ve iki yılda bir düzenlenen kongremiz bir bilim şöleni şeklinde gerçekleşmekte ve giderek artan sayıda katılıma ulaşmaktadır.

Kongremize rekor düzeyde katılımın olması ülkemizde Tıbbi Biyoloji ve Genetik alanının gelişimini göstermektedir. Aynı zamanda bu alanda çalışan arkadaşlarımızın uluslararası arenadaki çalışmalarla eşdeğer olan hatta üzerine çıkan çalışmalar yapıldığının görülmesi hepimizi gururlandırmaktadır. Bu durum Ulu Önder Atatürk’ün bizlere işaret ettiği çağdaş uygarlığı yakalama ve onu aşma hedefine de uyum göstermektedir.

Kongremize uluslararası alanda tanınmış çok sayıda yabancı konuşmacıların da davetimizi kabul ederek katılmaları bilim şölenimize ayrı bir zenginlik katmaktadır.

Kongremize gönderilen serbest bildiri ve posterlerin; kalitesi ve sayısal yoğunluğu bilimsel kurulumuzu yoğun bir çalışma içine sokmuştur. Bu nedenle özverili çalışmalarından ötürü bilimsel kurulumuza ve özellikle kurul başkanımız Sayın Prof. Dr. Selma Yılmaz’ın’a teşekkürü bir borç bilirim. Aynı şekilde başarılı ve bilimsel açıdan yüksek seviyeli Biyoinformatik Omik Veri Analiz Yöntemleri ve Kişisel Tıp Uygulaması Kursu’nu düzenleyen Sayın Prof. Dr. Uğur Sezerman’a şükranlarımı sunarım. Bu bağlamda kongremizin yapısal koordinasyonunu hazırlayan düzenleme komitesine ve komite başkanı Sayın Doç. Dr. Ece Konaç’a da şükranlarımı sunarım.

Kongremiz içerisinde artık gelenekselleşmiş hale gelen Cumhuriyet Balosu’nun da camiamızla birlikte yaşanacak olması kongremize ayrı bir heyecan katmaktadır.

Bu vesile ile bütün katılımcılarımıza sevgi ve saygılarımı sunar, Kuşadası’ndan bilimsel ve sosyal açıdan mutlu şekilde ayrılmış olmanızı temenni ederim.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Turgut ULUTİN

Tıbbi Biyoloji ve Genetik Derneği Başkanı

TCCACG AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT TTCA AGCTGT AACGGG
GGACAG ATTACG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGAC TGC CGGTGAC TGC
ACACCATCT GGAGTTG ACACCATCT GGAGTTG
ATAAGGTTG AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
AGGCGG CATTTAT AGGCGG CATTTAT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Biyoinformatik 'Omik' Veri Analiz Yöntemleri ve Kişisel Tıp Uygulamaları Kursu Bionformatics: 'Omics' Data Analysis Methods and Potential Applications Cations to Personalized Medicine" Course

26 Ekim Pazartesi 2015 - 26 October Monday 2015

09:00 -09:30	AÇILIŞ ve KURSUN TANITIMI - OPENING and INTRODUCTION TO THE COURSE Osman Uğur Sezerman (Acıbadem Tıp Fakültesi, İSTANBUL)
09:30 -10:30	SUNUM 1 - PRESENTATION 1 Epigenomiks analizi ve hastalık oluşum mekanizmalarındaki rolü Pier Luigi Martelli (Bologna University, ITALY)
10:30 -11:00	KAHVE ARASI - COFFEE BREAK
11:00 -12:00	SUNUM 2 - PRESENTATION 2 Proteomik veri analizi, protein etkileşimleri ve hastalık oluşum mekanizmasına etkileri Öznur Taştan Okan (Bilkent Üniversitesi, ANKARA)
12:00 -13:00	SUNUM 3 - PRESENTATION 3 RNAseq veri analizi ve tanı ve tedavi de kullanımı Hilal Koşucu Kazan (Uluslararası Antalya Üniversitesi, ANTALYA)
13:00-14:00	ÖĞLE YEMEĞİ - LUNCH
14:00 -15:00	SUNUM 4 - PRESENTATION 4 SNP lerin fonsiyonel etkilerini belirleme yöntemleri Rita Casadio (Bologna University, ITALY)
15:00-16:00	SUNUM 5 - PRESENTATION 5 GWAS analizi ve kompleks hastalıklarda etkilenen yolların belirlenmesi Burcu Bakir Güngör (Abdullah Gül University, KAYSERİ)
16:00 -16:30	KAHVE ARASI - COFFEE BREAK
16:30-17:30	SUNUM 6 - PRESENTATION 6 Omik verilerin entegrasyon yöntemleri ve kişisel tıp uygulamaları Osman Uğur Sezerman (Acıbadem Tıp Fakültesi, İSTANBUL)
17:30 -19:00	WEB TABANLI OMİK VERİ ANALİZİ PRATİK UYGULAMALARI Tüm Eğiticiler - All Lecturers

TCCACG AAGGGA AGTG TCCACG AAGGGA CCGTGA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
AGTGT AAGCG TTTA AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGAC TGC ACACCATCT GGTG
GGAGTGG AAGAGTAGAA AGGTT CACCT
CTCTAC GAACCA ACCT ACCT
AGGCG CATTAAT AGGG
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI CONGRESS SCIENTIFIC PROGRAM

27 Ekim Salı 2015 - 27 October Tuesday 2015

SALON A - HALL A

SALON B- HALL B

10:30 -11:00 AÇILIŞ TÖRENİ-OPENING CEREMONY

11:00 -11:30 KAHVE ARASI - COFFEE BREAK

11:30 -12:30 KONFERANS 1 - PLENARY LECTURE 1

Başkan: Turgut Ulutin ,Selma Yilmazer

A. Claudio CUELLO

(McGill University, CANADA)

A preclinical inflammation and NGF
metabolic deregulation in the Alzheimer's
pathologies

12:30 -14:00 ÖĞLE YEMEĞİ -LUNCH

14:00 -14:45 KONFERANS 2 - PLENARY LECTURE 2

Başkan: Ayşe Özer

Martin BERGO

(Sahlgrenska Cancer Center, SWEDEN)

On the role of ROS and antioxidants in
cancer progression

14:45 -16:00 OTURUM 1 - SESSION 1

Kanser Moleküler Biyolojisi

Molecular Biology of Cancer

Başkan: Ayşe Özer , Hakan Akça

TCCACG
AACGGG
AGTGT
GGACAG
TATCCA
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CTCTAC
CTCTCA
AGGCCG
GGCTAG

CGTGAA
AAGGCA
CAACCG
ATTGAG
CTGCTC
TACCTG
ACACCATCT
GGAGTTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

AGTG
TTTA
TTCA
AGCG
CCAG
GTGT
CACC
GGAG
TAAA
GAGA
CTTC
ACCT
AGGG
CTAC
TCGT

TCCACG
AACGGG
AGTGT
GGACAG
TATCCA
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

CGTGAA
AAGGCA
CAACCG
ATTGAG
CTGCTC
TACCTG
ACACCATCT
GGAGTTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

AGTG
TTTA
TTCA
AGCG
CCAG
GTGT
CACC
GGAG
TAAA
GAGA
CTTC
ACCT
AGGG
CTAC
TCGT

TCCACG
AACGGG
AGTGT
GGACAG
TATCCA
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

CGTGAA
AAGGCA
CAACCG
ATTGAG
CTGCTC
TACCTG
ACACCATCT
GGAGTTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

AGTG
TTTA
TTCA
AGCG
CCAG
GTGT
CACC
GGAG
TAAA
GAGA
CTTC
ACCT
AGGG
CTAC
TCGT

TCCACG
AACGGG
AGTGT
GGACAG
TATCCA
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

CGTGAA
AAGGCA
CAACCG
ATTGAG
CTGCTC
TACCTG
ACACCATCT
GGAGTTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

AGTG
TTTA
TTCA
AGCG
CCAG
GTGT
CACC
GGAG
TAAA
GAGA
CTTC
ACCT
AGGG
CTAC
TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Gülay BULUT

(Bahçeşehir Üniversitesi, İstanbul)

Ezrin proteinine özgül küçük moleküller
osteosarkom hücrelerinin invazif fenotipini
engellemektedir.

Pınar UYSAL-ONGANER

(University of Bedfordshire, UK)

Wnt-11 derived neuroendocrine
differentiation in pancreatic cancer

Can KÜÇÜK

(Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Biyotıp ve
Genom Merkezi, İzmir)

STAT5B ve STAT3 sürücü mutasyonları
gamma delta T ve doğal öldürücü
hücrelerden türeyen periferik T hücre
lenfomalarında yaygındır

16:00 -16:30

KAHVE ARASI - COFFEE BREAK

16:30 -17:20

OTURUM 2 - SESSION 2

Hücre Moleküler Biyolojisi
Molecular Biology of the Cell

Başkan: Müjgan Cengiz, Hasan Veysi
Güneş

Aslı SİLAHTAROĞLU

(Copenhagen University, DENMARK)

4-dimensional nuclear organisation

Şükriye YILDIRIM

(The Hospital for Sick Children, CANADA)

Phosphoinositides as regulators of
cellular functions

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



17:20 -18:20

SÖZLÜ SUNULAR OTURUMU - 1 ORAL PRESENTATIONS SESSIONS - 1

Başkan:Ayfer Pazarbaşı ,Ece Konaç

Derya Öztürk

Multiple Myeloma’da Tüm Genom
Transkriptom Datasında Bulunan Yeni Füzyon
Genlerinin Konfirmasyonu

Khusan Khodzhaev

Pediyatrik T-ALL hastalarında regülatör
microRNA’ların yolak analizleri ile belirlenmesi

Ebru Avcı

Juglon ve Juglon-selenyum uygulamalarının
BXP-3 ve PANC-1 pankreas kanseri
hücrelerinde metastaz üzerine etkilerinin
araştırılması

Nevin Belder

Sporadik Kolorektal Kanserde Genom-boyu
Kopya Sayısı Değişiklik Analizi: 18q21.2
Delesyonlarının ve 7p22.2, 8q24.3
Amplifikasyonlarının Önemi

Özge Cumaoğulları

Aile Temelli Bir Genom Boyu Asosiyasyon
Çalışmasının Validasyonu: Türk
Popülasyonunda Sporadik Kolorektal Kanser
ile ilişkili 75 Tekli Nükleotit Polimorfiziminin
İncelenmesi

Zeynep Mutlu

Resveratrol, otofaji ilişkili ATG5, kaspaz-3 ve
siklin bağımlı kinaz inhibitörü p27/KIP1
genlerinin ekspresyon seviyelerini artırarak,
insan k562 kronik miyeloid lösemi
hücrelerinde apoptozu ve otofajiye indükler ve
hücre döngüsünü baskılar

Hale Şamlı

Prostat Kanserinde Paklitaksel’in microRNA
Ekspresyonu Üzerine Etkisi

Çağdaş Aktan

Androjen Duyarlı ve Kastrasyona Dirençli
Prostat Kanser Hücre Serilerinde Androjen
Reseptörünü Hedef Alan miRNA’ nın
Belirlenmesi ile Hedef Aldığı Diğer Genlerle
Gelişen Direnç Mekanizmasının İncelenmesi

Pınar Buket Demirel

İğ İpliği Kontrol Noktasının Regülasyonu

Burcu Yücel

Farklı kanser hücre hatlarında glukoz
kısıtlamasına duyarlılığın araştırılması

SÖZLÜ SUNULAR OTURUMU - 2 ORAL PRESENTATIONS SESSIONS - 2

Başkan: Sacide Pehlivan , Gülay Bulut

Sezgi Kıpçak

Bendamustin ile indüklenen HL60 hücre
serisinde apoptozun ve hücre döngüsünde
görevli genlerin ekspresyon değişimlerinin
belirlenmesi

Hüsnüye Işın

Meme Kanserli Hastalarda WRN ve DSP
Genlerinde Gen İfadesi ve Metillenme
Değişikliklerinin Araştırılması

Nilgün Gürbüz

5-HT1B ve 5-HT1D Reseptörleri Pankreatik
Duktal Adenokarsinoma Hücrelerinin
Metastazı ve İnvazyonu ile İlişkilidir

Özden Hatırnaz Ng

T-Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Hücre
Hatlarında SKIL geni ve hsa-miR-223 ilişkisinin
Fonksiyonel Olarak Belirlenmesi

Ayşe Güneş Bayır

Thymus vulgaris komponenti timol’ün
sitotoksik ve apoptotik aktivitelerinin gastrik
adenokarsinoma hücrelerinde araştırılması

Günnur Demircan

Enginar (Cynara Scolymus) da bulunan inülinin
Hep 3B hepatoma hücre soyunda apoptotik
cevaplar üzerine etkileri

Onur Baykara

Ağır antrenmanlı yüzücülerde farklı egzersiz
yoğunluklarının mtDNA kopya sayısı üzerine
etkileri

Zekiye Cemre Demir

Akut Kırım Kongo kanamalı ateşi hastalarında
mikroRNA ifadelerinin analizi

Güneş Özhan

Wnt-reseptör kompleksinin plazma
membranında aktivasyon mekanizmalarının
aydınlatılması

Aylin Dal

Sprague Dawley Sıçan Dokularında Akut
Kadmiyum Toksisitesine Karşı Kakao Yağı Etkili
midir?

TCCACG
AACGGG
AGCTGT
GGACAG
TATCCA
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CTCTAC
CTCTCA
AGGCCG
GGCTAG

CGTGAA
AAGGCA
CAACGG
ATTTCAG
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TGGAGT
TAGAGC

AGTG
TTTA
TTCA
AGCG
CCAG
GTGT
CACC
GGAG
TAAA
GAGA
CTTC
ACCT
AGGG
CTAC
TCGT

TCCACG
AACGGG
AGCTGT
GGACAG
TATCCA
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TGGAGT
TAGAGC

AGTG
TTTA
TTCA
AGCG
CCAG
GTGT
CACC
GGAG
TAAA
GAGA
CTTC
ACCT
AGGG
CTAC
TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



18:20-19:00

POSTER OTURUMU -1

POSTER SESSION - 1

Başkanlar: Erdinç Dursun , Duygu Gezen Ak , Meryem Akpolat, Zafer Çetin

Kanser Biyolojisi ve Genetiği, Hücre Biyolojisi,
Gelişimin Moleküler Biyolojisi,
İmmünoyoloji, Biyobelirteçler, Diğer

19:30

AÇILIŞ KOKTEYLİ - WELCOME COCKTAIL

28 Ekim Çarşamba 2015 - 28 October Wednesday 2015

SALON A - HALL A

SALON B- HALL B

09:00 -09:45

KONFERANS 3 - PLENARY LECTURE 3

Başkan: Fatma Oğuz Savran

M Tefvik DORAK

(Liverpool Hope University, UK)

Causality Assessment of HLA Region

Associations in GWAS

09:45 -11:00

OTURUM 3 - SESSION 3

Moleküler Sinir Bilim

Molecular Neuroscience

Başkan: Selma Yilmazer ,Arzu KARABAY

Arzu KARABAY - KORKMAZ

(İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul)

Nörodejenerasyonda mitotikre aktivasyon

nöronal dallanmada p53 proteininin rolü

Duygu GEZEN - AK

(İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul)

Alzheimer ve Parkinson tipi nörodejenerasyonda

bir sekosteroid hormon: vitamin D

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA AGTG AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGTG AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTACG AGTG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC AGTG TATCCA CTGCTC
CGGTGATG AGTG CGGTGATG
ACACCATCT AGTG ACACCATCT
GGAGTTG AGTG GGAGTTG
ATAAAGGTG AGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AGTG AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGTG AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA AGTG CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT AGTG CTCTCA CATTAT
AGGCGG TAGAGC AGTG AGGCGG TAGAGC
GGCTAG AGTG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Deniz ATASOY

(Medipol Üniversitesi, İstanbul)

Açlık ve tokluk nöronlarının optogenetik analizi

11:00 -11:30

KAHVE ARASI - COFFEE BREAK

11:30 -12:15

UYDU SEMPOZYUMU 1

SATELLITE SYMPOSIUM 1

(Multiplicom -Gen Era Diagnostik)



GenEra Diagnostik A.Ş.

Dr. Wim WUYTS

(UZA Medical Genetics, University Hospital Antwerp)

Massively parallel BRCA sequencing
for hereditary breast/ovarian cancer



Jose TIJSEN

(Marketing Director Prenatal, Multiplicom N.V.)

Non-invasive prenatal testing (NIPT),
a decentralized lab solution



12:15 -13:05

OTURUM 4 - SESSION 4

Gen Teknolojileri ve Tıptaki Uygulamaları

Gene Technologies and Medical Applications

Başkan: Uğur Özbek, Şule Beyhan Özdaş

Salih ŞANLIOĞLU

(Akdeniz Üniversitesi, Antalya)

3 jenerasyon lentivirus aracılı vazoaktif intestinal
peptid gen naklinin obezite bağımlı tip 2 diyabet
deney hayvan modelinde terapötik etkinliği

Derin KESKİN

(Boston University, USA)

(Tıbbi Biyologlar Derneği Katkılarıyla)

CD8 T cell based HPV-16 specific tumor vaccine design

13:05 -14:00

ÖĞLE YEMEĞİ - LUNCH

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT
AAGGCA TTGA AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGTGT TTGA AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA
CGGTGCTACG CAGT CAGT CAGT CAGT CAGT CAGT CAGT CAGT
ACACCATCT GGAGTGG ACACCATCT GGAGTGG ACACCATCT GGAGTGG
ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AAGGCTT CAGCTT AAGGCTT CAGCTT AAGGCTT CAGCTT AAGGCTT CAGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
AGGCGG CATTAT AGGCGG CATTAT AGGCGG CATTAT AGGCGG CATTAT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



14:00 -14:45

KONFERANS 4 - PLENARY LECTURE 4

Başkan: Neşe Atabey

Khalid SHAH

(Harvard Medical School, USA)

Mechanism based stem cell therapies for
cancer: opportunities and challenges for future

14:45 -16:00

OTURUM 5 - SESSION 5

Kök Hücre , Stem Cell

Başkan: Neşe Atabey, Mustafa Akkiprik

Sinan GÜVEN

(Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)

Rejeneratif tıpta biyomühendislik uygulamaları

Esra ÇAĞAVİ

(Medipol Üniversitesi, İstanbul)

Embriyonik ve uyarılmış pluripotent kök hücrelerin
kalp hücrelerine farklılaşmasında BMP sinyal
yolaklarının rolü ve kardiyak hastalık modelleri

Evren Alıcı

(Karolinska Institutet, SWEDEN)

NK cell based therapies in hematological
malignancies: Current status and future prospects

16:00 -16:30

KAHVE ARASI - COFFEE BREAK

16:30 -17:20

GENÇ ARŞTIRMACILAR OTURUMU - 1 YOUNG INVESTIGATORS SESSION - 1

Başkan: Hasan Veysi Güneş, Ayşe Gaye
Tomatır

Evin Işcan

Heparinin Hepatocellular Karsinom
Gelişimindeki Rolü

SÖZLÜ SUNULAR OTURUMU - 3

ORAL PRESENTATIONS SESSIONS -3

Başkan: Fatma Oğuz Savran, Matem
Tunçdemir

Özlem Yılmaz

Pankreatik beta hücrelerinde TNF-ilişkili
Apoptoz İndükleyici Ligand uygulamasının
proinflatuar sitokinlerine karşı koruyucu
etkisi

TCCACG CCGTAA AGTG TCCACG CCGTAA
AACGGG AAGGCA AGTG AACGGG AAGGCA
AGTGT TTTA AGTGT TTTA AGTGT TTTA
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG AGCG
TATCCA CTGCTC CACG TATCCA CTGCTC CACG
CGGTGAC TGC ACACCATCT CGGTGAC TGC ACACCATCT
GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTTTAT AGGG
AGGCCG TGGGT TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Sinan Güven

Kök hücreler kullanarak doku mühendisliği yöntemiyle mikro akışkan çiplerde kemik kırıldak arayüzü modelinin geliştirilmesi

Dilek Pirim

Düşük frekanslı/nadir varyantların lipid profili ile ilişkileri: Yaygın hastalık/nadir varyant (CD/RV) hipotezi

Mehmet Alper Arslan

Yanlış katlanan inert protein modellerinin transforme edilmiş memeli hücrelerindeki karakterizasyonu ve fizyolojik etkileri

Serpil Taheri

Otizm'de mikroRNA profili

Yeliz Akkaya Ulum

Epigenetik faktörlerin ailevi Akdeniz ateşi hastalığının moleküler patofizyolojisi üzerine etkisi

Zeynep Fırtına Karagonlar

Hepatosellüler Karsinom Hücrelerinin Sorafenib Direncinde HGF/c-Met Sinyal Yolağının Otokrin Aktivasyonunun Rolü

Tülay Öncü

Korpus Kallozum Agenezili Olguda ZBTB20 ve GAP43 Genlerini İçeren De Novo 3q13 Delesyonun Moleküler Sitogenetik Analizi

Mustafa Gökhan Ertosun

E2F1 Aktivitesi Protein Kinaz A (PKA) tarafından Post- Translasyonel Olarak Düzenlenmektedir

Sonay Temurhan

Türk Popülasyonundaki Kistik Fibrozis hastalarında TGFB1 ve CD14 Gen Polimorfizmleri ile Hastalık Prognozu Arasındaki İlişkinin Araştırılması

18:10-18:50

POSTER OTURUMU - 2

POSTER SESSION - 2

Başkanlar: Yelda Tarkan Argüden,
Fatma Kaya Dağıstanlı, Güvem Gümüş
Akay, Sefa Kızıldağ

Hastalıkların Moleküler Temeli ,Nadir
Hastalıklar ,Gen Teknolojileri ,Sitogenetik
,Epigenetik ,Moleküler Sinir Bilim ,Kök Hücre
Biyolojisi ve Rejeneratif Tıp ,Hücre Yaşlanması
ve Ölümü ,Metabolomik ,Sistem Biyolojisi

TCCACG
AACGGG
AGCTGT
GGACAG
TATCCA
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CTCTAC
CTCTCA
AGGCGG
GGCTAG

CGTGAA
AAGGCA
CAACGG
ATTGAG
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

AGTG
TTTA
TTCA
AGCG
CGAC
GTGT
CACG
GGAG
TAAA
CTTC
ACCT
AGGG
CTAC
TCGT

TCCACG
AACGGG
AGCTGT
GGACAG
TATCCA
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

AGTG
TTTA
TTCA
AGCG
CGAC
GTGT
CACG
GGAG
TAAA
CTTC
ACCT
AGGG
CTAC
TCGT

TCCACG
AACGGG
AGCTGT
GGACAG
TATCCA
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

AGTG
TTTA
TTCA
AGCG
CGAC
GTGT
CACG
GGAG
TAAA
CTTC
ACCT
AGGG
CTAC
TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



29 Ekim Perşembe 2015 - 29 October Thursday 2015

SALON A - HALL A

SALON B - HALL B

09:00 -09:45

KONFERANS 5 - PLENARY LECTURE 5

Başkan: Ersan Kalay

Hans van BOKHOVEN

(Radboud University Medical Center, THE NETHERLANDS)

The genetics of epigenetics in intellectual disability.

09:45 -11:00

OTURUM 6 - SESSION 6

Genetik Hastalıkların Moleküler Temeli

Molecular Basis of Genetic Diseases

Başkan: Pervin Dinçer, Ersan Kalay

Ekim TAŞKIRAN

(Hacettepe Üniversitesi, Ankara)

Mendel hastalıklarında tüm ekzom dizileme

Ersan KALAY

(Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)

Mikrosefali primordiyal dwarfizm'in genetik etiyolojisi

Pervin DİNÇER

(Hacettepe Üniversitesi, Ankara)

Bireye özgül hastalık modellerinin oluşturulmasında zebra balığı ve genom düzenleme araçlarının kullanılması

11:00 -11:30

KAHVE ARASI - COFFEE BREAK

TCCACG
AACGGG
AGTGT
GGACAG
TATCCA
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAGAGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CTCTAC
CTCTCA
AGGCGG
GGCTAG

CGTGAA
AAGGCA
CAACGG
ATTGAG
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAGAGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CTCTAC
CTCTCA
AGGCGG
GGCTAG

AGTG
TTTA
TTCA
AGCG
CCAC
GTC
CACC
GGAG
TAAA
CTTC
ACCT
AGGG
CTAC
TCGT

TCCACG
AACGGG
AGTGT
GGACAG
TATCCA
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAGAGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CTCTAC
CTCTCA
AGGCGG
GGCTAG

CGTGAA
AAGGCA
CAACGG
ATTGAG
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAGAGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CTCTAC
CTCTCA
AGGCGG
GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ
VE GENETİK KONGRESİ
(Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



11:30 -12:30

OTURUM 7 - SESSION 7

Hücre Yaşlanması ve Ölümü
Cell death and aging

Başkan: Melek Öztürk , Hüseyin Bağcı

Ahmet KOÇ

(İzmir İleri teknoloji Enstitüsü , İzmir)

Hücre yaşlanmanın moleküler mekanizmaları : Oksidatif stres ve antioksidan genlerin rolü

Ece KONAÇ

(Gazi Üniversitesi, Ankara)

Prostat kanseri tedavisinin geleceği
apoptotik indükleyicilerde mi?

12:30 -13:30

ÖĞLE YEMEĞİ - LUNCH

13:30 -14:15

UYDU SEMPOZYUMU 2

SATELLITE SYMPOSIUM 2

Bio-RadLaboratories-Gen EraDiagnostik

Dr. Afif M. ABDELNOUR

(Marketing Genomics Manager,
(Bio-RadLaboratories)

ddPCR the third generation of PCR:
Introduction and applications

Carole ASTRU

(Business Development Manager CBBU,
Bio-RadLaboratories) How the S3e sorter
simplifies the science of cell sorting



GenEra Diagnostik A.Ş.

BIO-RAD

BIO-RAD

TCCACG
AACGGG
AGTCT
GGACAG
TATCCA
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CTCTAC
CTCTCA
AGGCCG
GGCTAG

CGTGAA
AAGGCA
CAACGG
ATTGAG
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

AGTG
TTTA
TTCA
AGCG
CGAC
GTCT
CACG
GGAG
GAGA
CTTC
ACCT
AGGG
CTAC
TCGT

TCCACG
AACGGG
AGTCT
GGACAG
TATCCA
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

CGTGAA
AAGGCA
CAACGG
ATTGAG
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

AGTG
TTTA
TTCA
AGCG
CGAC
GTCT
CACG
GGAG
GAGA
CTTC
ACCT
AGGG
CTAC
TCGT

TCCACG
AACGGG
AGTCT
GGACAG
TATCCA
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

CGTGAA
AAGGCA
CAACGG
ATTGAG
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

AGTG
TTTA
TTCA
AGCG
CGAC
GTCT
CACG
GGAG
GAGA
CTTC
ACCT
AGGG
CTAC
TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



14:15- 15:15

SÖZLÜ SUNULAR OTURUMU - 5

ORAL PRESENTATIONS SESSIONS -5

Başkan: İrfan Değirmenci, Müjgan Özdemir Erdoğan

Gülray Gülbo Duran

Psöriazisli Hastalarda VEGF, Fas, Fas L Gen Polimorfizmleri ile Serum VEGF, Fas ve Fas L Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Ali Oğuz Kemal

CLEC12A: Behçet sendromu gelişiminde olası bir yeni yatkınlık geni

Melek Yüce

İnterlökin 1β'nin Disregülasyonu Sonucu Oluşan Fenotipler

Evrin Kömürcü Bayrak

İleri aterosklerozda miR-21 ve hedef genlerinin anlatım profilleri

Muhsin Elmas

Sotos Sendromunda Premature Stop Kodon oluşturan yeni bir mutasyon

Selin Ünal

Hemodiyaliz Sürecinin DNA Hasarı İle İlişkili Gen ve Protein Ekspresyonuna Etkisi

Edibe Avcı

Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında nötrofil göçünün incelenmesi

Deniz Kırac

Obeziteye, fiziksel aktivite düzeyine ve yemek yeme alışkanlığına etki eden genetik faktörlerin araştırılması

İlay Buran

Fare depresyon modelinde TREK1 ve TRPC3/6 iyon kanal inhibitörlerinin mikroRNA ekspresyonları üzerine etkilerinin araştırılması

Tuba Mutlu

Demir eksikliği anemisinde TMRPSS6 (rs2413450) polimorfizminin önemi

SÖZLÜ SUNULAR OTURUMU - 6

ORAL PRESENTATIONS SESSIONS -6

Başkan: Müjgan Cengiz, Didem Turgut Coşan

Hamiyet Ünal

Kalp yetmezliğinde angiotensin reseptörü aracılı STAT3 sinyallerinin düzenlenmesi

Gizem Önal

Yağ Damlacıklarının Lipofaji Aracılı Regülasyonunda PNPLA1 Proteininin Rolü

Gökhan Görgişen

p38 MAPK Aracılı İnsülin Reseptör Substrat 1 Proteininin Serin Bölgelerinden Fosforilasyonu Hücre Proliferasyonunda ve İnsülin Direncinde Önemli Rol Oynamaktadır

Zuhal Hamurcu

Transkripsiyon faktörü FOXM1'nin susturulması triple- negatif meme kanser hücrelerinde maligniteyi azaltır

Ayşe Yeşbek Kaymaz

Spinal müsküler atrofi hastalarının iskelet kasında insülin benzeri büyüme faktörleri ve bağlayıcı protein düzeylerinin araştırılması

Muhsin Elmas

Sandhoff Hastalığında tespit edilen yeni bir missens mutasyondan Prenatal Tanıya giden yol

Gülsüm Kayman Kürekçi

Çekirdek zarfı hastalıkları ile ilişkili yeni bir gen: TOR1AIP1 ve kas distrofisi

Seda Taşır Yılmaz

Behçet: Hastalık mı sendrom mu? Bir genom-buylu ifade analizinin olası cevabı

Şükriye Yılmaz

Esansiyel trombositoz tanılı veya ön tanılı olgularda karyotip anomalilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Ufuk Mert

C57BL6 Farelerde Tip 2 Diyabet Oluşturmak için Etkin Bir Yöntem

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT
AAGGCA TTTA AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGTGT TTTA AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
GGACAG ATTACG AGCGG GGACAG ATTACG AGCGG GGACAG ATTACG AGCGG
TATCCA CTGCTC CCACG TATCCA CTGCTC CCACG TATCCA CTGCTC CCACG
CGGTGAC TGC CACG GGTGAC TGC CACG GGTGAC TGC CACG GGTGAC TGC
ACACCATCT GGAGTTC AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTTC
ATAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTTC AAGAGATAGAA
AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTTC AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CATTAT AGGG CTAC TCGT
AGGCGG TGGGT TAGAGC TCGT
GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



15:15 - 15:30

KAHVE ARASI - COFFEE BREAK

15:30 - 16:45

OTURUM 8 - SESSION 8

Metabolomik

Başkan: Belgin Süsleyici, Nevin Erensoy

Ahter Dilşad ŞANLIOĞLU

(Akdeniz Üniversitesi, Antalya)

Pankreatik beta hücre proliferasyonu ve TRAIL
molekülü

Belgin SÜSLEYİCİ

(Marmara Üniversitesi, İstanbul)

Diyabet ve obezitenin kardiyovasküler
komplikasyonlarının önlenmesinde etkili bir
yaklaşım: farmakogenomik ve
bireyselleştirilmiş tedavi

Fatma KAYA-DAĞISTANLI

(İstanbul Üniversitesi, İstanbul)

Diyabet ve tedavisinde beta hücre
rejenerasyonunun moleküler mekanizmaları

20:00

CUMHURİYET BALOSU VE ÖDÜL TÖRENİ

REPUBLIC DAY'S BALL AND AWARDS CEREMONY

TCCACG
AACGGG
AGCTGT
GGACAG
TATCCA
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAGAGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CTCTAC
CTCTCA
AGGCGC
GGCTAG

CGTGAA
AAGGCA
CAACGG
ATTGAG
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAGAGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CTCTAC
CTCTCA
AGGCGC
GGCTAG

AGTG
TTTA
TTCA
AGCG
CGAC
GTGT
CACC
GGAG
TAAA
GAGA
CTTC
ACCT
AGGG
CTAC
TCGT

TCCACG
AACGGG
AGCTGT
GGACAG
TATCCA
CTGCTC
CGGTGAC
ACACCATCT
GGAGTTG
ATAAGAGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT
CTCTAC
CTCTCA
AGGCGC
GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



30 Ekim Cuma 2015 - 30 October Friday 2015

SALON A - HALL A

SALON B- HALL B

09:30 -12:00

OTURUM 9 - SESSION-9

Hastalıkların Hüresel ve Moleküler Temeli
Molecular and Cellular Basis of Diseases

Başkan: Cumhur Gündüz , Ayhan Deviren

İrfan DEĞİRMENCİ

(Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)

Siliyopatilerin Moleküler Biyolojisi

Sacide PEHLİVAN

(Gazi Üniversitesi, Ankara)

İnsan hastalıklarında epigenetik hafızanın yeri

Zuhal EROĞLU

(Ege Üniversitesi, İzmir)

Endoplazmikretikulum stresi ve klinik yansımaları

Kadir DEMİRCAN

(Turgut Özal Üniversitesi, Ankara)

Diyabet ve Alzheimer'da yeni moleküler
oyuncular: Ekstraselüler ADAMTS
metalloenzimleri T1P 3 diyabet veya
metalloenzimleri T1P 3 diyabet veya beyin
diyabetinin neresindeler?

Eda TAHİR TURANLI

(İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul)

Multipl Skleroz klinik alt tiplerinde proteomik
ve biyoinformatik yaklaşımlarla ortak ve alt tip
spesifik yolların belirlenmesi

12:00 -12:15

KAPANIŞ / CLOSING CEREMONY

DAVETLİ KONUŞMACI SUNUMLARI

INVITED SPEAKERS' PRESENTATIONS

**BİYOİNFORMATİK ' OMİK 'VERİ ANALİZ YÖNTEMLERİ ve
KİŞİSEL TIP UYGULAMALARI KURSU**

*BIOINFORMATICS: 'OMICS ' DATA ANALYSIS METHOTS and
POTENTIAL APPLICATIONS to PERSONALIZED MEDICINE " COURSE*

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TGC ACACCATCT CGAGTTG AAGAGATAGAA AAGCTT CACCTT CTTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTCA AGCG CCAC GGT ACACCA CCATCT TAA GAGA CTTC AGGG CTAC TCGT AGTG TTTA AGCTCT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TGC ACACCATCT CGAGTTG AAGAGATAGAA AAGCTT CACCTT CTTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TGC ACACCATCT CGAGTTG AAGAGATAGAA AAGCTT CACCTT CTTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTCA AGCG CCAC GGT ACACCA CCATCT TAA GAGA CTTC AGGG CTAC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Pier Luigi Martelli

Bologna University, ITALY

PLM graduated cum Laude in Physics at the University of Bologna in 1997 and received his PhD degree in Physics at the University of Bologna in 2001. In 2015 he has been appointed as Associate Professor in Biochemistry at the School of Science of the University of Bologna, where he has been Assistant Professor since 2006. He teaches at the International Master Course in Bioinformatics of the same School. His research mainly focuses on Computational Biology and, in particular, on the design and implementation of systems based on neural networks, hidden Markov models, support vector machines, and conditional random fields for the prediction of different features in proteins. He developed predictors for the secondary structure of proteins, for the topography and topology of membrane proteins (both all-alpha and beta-barrel), for the cysteine bonding state, for the subcellular localization and post-translational modifications of proteins, and for the prediction of the effects of residue variations on the stability and the functions of proteins. He was involved in projects on theoretical study and simulation of the protein folding process, on three-dimensional modelling of proteins integrating information deriving from sequence and experiments, on molecular dynamic simulation of protein stability and on interaction between proteins and ligands by means of docking techniques. He is also active in activities related to NGS data analysis and interpretation. PLM is author of more than 75 papers on international peer-reviewed journals and presented the results of his research to more than 100 national and international meetings. He was awarded for the best paper at the ISMB (Intelligent Systems for Molecular Biology) 2002 meeting.

Bibliometric Indexes (Oct 2015) SCOPUS: Documents 87, Total citations: 1802, h-index: 24

SUNUM 1 - PRESENTATION 1

Epigenomic Data Analysis

Epigenetics studies the reversible modifications on DNA and chromatin that influence gene expression without modifying the DNA sequence. They include the methylation and hydroxymethylation of CpG cytosines, different chemical modifications on histone tails, the binding of transcription factors on DNA and other mechanisms that cooperatively modulate the accessibility of the different DNA regions and the interaction with the protein complexes of the transcription machinery. Epigenetic modifications are at the basis of the mechanisms of cell differentiation and development and play a role in the phenotypic response of the cell to external factors and environmental variations. Alterations of the epigenetic processes can cause abnormal activation or silencing of genes and they have been associated with cancer, syndromes involving chromosomal instabilities and mental retardation. Next generation sequencing (NGS) techniques allow to investigate at large the epigenetic modifications in different tissues and cell lines and in different conditions. In particular: 1) immunoprecipitation techniques followed by sequencing are adopted to detect methylated DNA regions (MeDIP-Seq) and the interaction sites of DNA-binding proteins, including the different types of modified histones (ChIP-Seq); 2) the sequencing of DNA after bisulphite treatment is used to determine the whole-genome methylation pattern; 3) DNase-Seq and FAIRE-Seq allow to identify the "open chromatin" regions. Different international consortia (ENCODE, NIH Roadmap Epigenomics) are working with the aim of producing public resources of human and mouse epigenomic data in different tissues and cell lines. The lecture will review the different techniques focusing on the computational methods adopted to analyze and integrate different data and to extract biologically significant information. A tutorial will introduce to the content of the main data repositories for epigenomics.



Öznur Taştan

Bilkent Üniversitesi, ANKARA

Yard. Doç. Dr. Öznur Taştan, 2012 Eylül'den bu yana Bilkent Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği bölümü kadrosunda yer almaktadır. 2004 yılında Sabancı Üniversitesi Biyoloji bilimleri ve Biyomühendislik bölümünden mezun olan Öznur Taştan, doktorasını Carnegie Mellon Üniversitesi'nde bilgisayar bilimi üzerine tamamlamış, ve sonrasında Microsoft Research New England bünyesinde doktora-sonrası araştırmacı olarak çalışmıştır. Dr. Taştan, 2012'de L'Oreal-UNESCO Genç Bilim Kadını ödülüne, 2014 yılında ise Bilim Akademisi Genç Bilim İnsanları Ödülüne layık görülmüştür. Dr. Taştan'ın araştırma konuları bilgisayar işlemsel biyoloji ve makine öğrenmesi alanlarını kapsamaktadır. Güncel araştırma konuları arasında Kompleks hastalıklara dair omik veri kümelerinin entegrasyonu ve işlenmesi ile hastalıklara dair tahmin ve bilgi çıkarımı. Araştırma sonuçları, bir çok uluslararası bilimsel dergide ve konferansta yayınlanmıştır.

SUNUM 2 - PRESENTATION 2

Proteomik veri analizi, protein etkileşimleri ve hastalık oluşum mekanizmasına etkileri

Proteinler, hücredeki biyolojik süreçlerin neredeyse tümünde yer alan anahtar oyuncularlardır. Metabolik reaksiyonlarının katalize edilmesi, moleküllerin taşınması, genlerin transkripsiyonu ve yapısal formların oluşumu gibi çok çeşitli işlevi yerine getirirler. Proteinler, bu fonksiyonları diğer proteinler ve moleküller (örneğin DNA, RNA) ile eşgüdüm içinde gerçekleştirirler. Bir proteinin etkileşimleri, büyük ölçüde fonksiyonuna işaret ettiği için, bir organizmada ya da organizmalar arasındaki protein etkileşimlerini tespit etmek, hücresel işlemlerin nasıl yürütüldüğünün ortaya çıkarılması için gereklidir. Bunun yanı sıra, genomik verilerin protein ağlarının göz önünde bulundurularak incelenmesi ile insan hastalıklarının anlaşılması da hızlandırılmıştır. Bu konuşma, protein ilişki ağlarının belirlenmesi, ve insan hastalıklarında aldıkları rollerin ortaya çıkarılmasını konu alacaktır.

[1] An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. The 1000 Genomes Project Consortium, Nature. 491:56-65 (2012)

[2] A map of human genome variation from population-scale sequencing. The 1000 Genomes Project Consortium, Nature. 467(7319):1061-73 (2010)

[3] <ftp://ftp.1000genomes.ebi.ac.uk/vol1/ftp/>

[4] <ftp://ftp-trace.ncbi.nih.gov/1000genomes/ftp/>

Proteomik veri analizi, protein etkileşimleri ve hastalık oluşum mekanizmasına etkileri....ingilizce

Proteins are key players in the cell, assuming central roles in virtually all aspects of biological processes such as catalyzing metabolic reactions, transporting molecules, mediating signals from the exterior of a cell to the interior, carrying signals for transcription of genes, and forming structural entities. Proteins realize these functions in coordination with other proteins and other molecules (e.g. DNA, RNA). Since the set of interactions of a protein largely determines its function, identifying protein interactions within an organism and between organisms is essential to uncovering how cellular processes are executed. Furthermore, evaluating genomics data in the context of protein interaction networks facilitates the understanding of human disease mechanisms. This talk will focus on identifying protein interactions and probing their role in human diseases.



Hilal Koşucu Kazan

Uluslararası Antalya Üniversitesi, ANTALYA

Short CV:

Hilal Kazan has been an assistant professor at the Department of Computer Engineering, Antalya International University since 2012. She completed her PhD in bioinformatics at the Donnelly Center of University of Toronto focusing on the computational identification of binding preferences of RNA-binding proteins. She also worked as a research intern at Microsoft Research, Cambridge, investigating the gene-environment interactions in asthma. She received her B.Sc in Computer Science and Engineering from Sabanci University. Currently, her lab aims to develop statistical models to better understand how RNA-binding proteins and microRNAs guide post-transcriptional regulation. She currently holds grants from Tübitak and European Union. Her work has been published in Nature, Nature Biotechnology, PLoS Computational Biology and Nucleic Acids Research

Kısaözet geçmişi:

Hilal Kazan, Uluslararası Antalya Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü'nde öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Biyoinformatik alanındaki doktora University of Toronto Bilgisayar Bilimleri Departmanı'ndan 2012 yılında almıştır. Doktorasında RNA'yı bağlayan proteinlerin bağlanma matrici ile rinin bulunması için yöntemler geliştirmiştir. Lisansını Sabancı Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü'nde tamamlamıştır. Ayrıca, Microsoft Research, Cambridge'de astım hastalığında gen-çevre etkileşimleri konusundaki bir staj yapmıştır. Son zamanlardaki çalışmalarında RNA'yı bağlayan proteinlerin mikroRNA'ların transkripsiyon-sonrası kontrolünden nasıl göreve geldiklerini araştırmaktadır. Tübitak ve Avrupa Birliği tarafından desteklenen projeleri olup, çalışmaları Nature Biotechnology, PLoS Computational Biology and Nucleic Acids Research gibi dergilerde basılmıştır.

SUNUM 3 - PRESENTATION 3

RNAseq veri analizi ve tanı ve tedavi de kullanımı

RNA-seq yeni nesil dizileme kullanarak transkriptom profillemesi yapabilmek devrimsel bir yöntemdir. RNA-seq'de mikrodiziteknikinde olduğu gibi referans transkriptomun bilinmesin gereki yoktur. RNA-seq sayesinde isoformların miktarı ve alel-spesifik gen ifade ölçümü gerçekleştirebilmekte ve RNA editlemesi gibi mekanizmaları çalışabilmektedir. Bu konuşmada, RNA-seq verilerinin biyoinformatik analizi için gereklilikler, kontrol, dizilerin doğrulanması, normalizasyon ve veri işleme adımları, RNA-seq verilerinin bulunması gibi adımların üzerinde değereceğim. BWA, Tophat, EdgeR gibi çok kullanılan programlar hakkında bilgi verip, RNA-seq teknolojisini kanser tanı ve tedavisinde kullanımına dair örnekler vereceğim.

RNAseq veri analizi ve tanı ve tedavi de kullanımı..ingilizcesi

The Encyclopedia of DNA elements (ENCODE) project provides an annotation of active regulatory features in the human genome. I will describe the organisation of the project and the principal results of the first genome wide phase of ENCODE. As part of the ENCODE publications the consortium provided substantial resources that provide open access to the research methods and data, and I will describe how to use ENCODE data in your own research. In addition I will describe more recent work that intersects ENCODE data with the results of the many Genome Wide Association Studies (GWAS) of human disease and other phenotypes, and show that sequence variants identified in GWAS reveal phenotype-specific signatures of tissue involvement. I have developed a software tool that rapidly identifies these signatures for any GWAS study if present and can highlight how variants may be involved in the mechanism of a phenotype.



Rita Casadio

Bologna University, ITALY

Educational Background: RC, after her degree in Physics at the University of Bologna, Italy, attended several courses both in Italy and abroad and acquired experience and theoretical background in different fields, such as Computer Science, Membrane and Protein Biophysics, Bioenergetics and Irreversible Thermodynamics. Professional Experience: After working in Laboratories of Biophysics both in the United States and in Germany, in 1987 RC became Assistant Professor of Biophysics at the University of Bologna Italy. Since 1/10/2003 she is full professor of Biochemistry/Bioinformatics/Biophysics at UNIBO. RC worked in membrane and protein Biophysics (particularly with bacteriorhodopsin from Halobacterium Halobium and F1F0 ATPases from mesophilic organisms), both experimentally and theoretically. Presently she is interested in computer modelling of relevant biological processes, such as protein folding and modelling, protein-protein interaction, genome annotation, protein interaction networks, and SNPs search and annotation and their effect on protein stability. One major field of research is the development of specific software for problem solving of large scale analysis of biomedical and biotechnological data out of genome sequencing or experiments on proteomes and interactomes. Methods are based on neural networks, hidden Markov models, Support Vector Machines, conditional random fields and their combinations. Her researches are devoted to different aspects of protein structure prediction, including prediction of secondary and tertiary structure, membrane protein topology, protein function, protein-protein and protein-DNA interaction, protein reaction mechanisms in biological processes and de novo design of peptides/molecules (for details see <http://lipid.biocomp.unibo.it>). RC is the author of about 300 scientific papers and presented her work at several (over 300) national and international meetings (for details see <http://lipid.biocomp.unibo.it/casadio/cv.html>).

SUNUM 4 - PRESENTATION 4

SNP lerin foksiyonel etkilerini belirleme yöntemleri.. İngilizce..

The problem of annotating missense mutations is routinely addressed by considering the effect of variations on protein stability and/or on protein-protein, protein-nucleic acid interaction. It is therefore urgent to investigate whether the so-called disease-related variants are or not as stable as the native proteins, and discriminate among natural and disease-causing variants. Unfortunately, data on whether disease-related variants reach the same level of expression of the native ones are barely available and we therefore need developing computational approaches. Here we focus on mapping the OMIM and natural variations on the corresponding PDB structures of the human proteome and we statistically derive some rules of thumb to supplement a machine learning based approach capable of predicting whether the free energy change of folding is or not affected by a variation. By comparing with other methods based on different approaches we corroborate the notion that promoting protein instability is not the only source of disease and that other protein features are more important in assessing whether a variation is disease related or not.

SUNUM 5 - PRESENTATION 5

GWAS analizi ve kompleks hastalıklarda etkilenen yolakların belirlenmesi

Milyonlarca tek nükleotidpolimorfizmlerinin(singlenucleotid epolymorphism, SNP) incelendiği genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (genome-wideassociationstudy, GWAS), insan karmaşık hastalıklarının genetik temellerini açığa çıkarmak için popüler stratejilerdir. GWAS'ların bilinen pek çok başarısına rağmen, onların tüm potansiyellerine ulaşabilmek için yeni analitik yöntemlerin entegre edilmesi gerektiği iyi bilinir.Yolak bazlı GWAS analiz yöntemleri, aynı biyolojik yoldaki birçok genin (ki bu genlerin her birindeki yaygın varyantların hastalık riskini açıklamaya küçük katkısı vardır) hastalık etiyolojisine katkıda bulunduğu hipotezine dayanır. Yolak bazlı analizlerde ortaya çıkarılan genetik varyantlar, kompleks hastalıklar için tahminleyici modeller geliştirmede ve çoklu genetik varyantların nasıl beraberce kompleks insan hastalığının etiyolojisine katkıda bulunduğu dair kavrayışlar çıkarmada kullanılabilir. Bu konuşmada, GWAS'da hastalıkla ilişkisi bulunmuş SNP listesi ile başlayıp, fonksiyonel olarak önemli yolak listesini, yolağın içindeki SNPlar tarafından hedeflenen genleri bularak ortaya çıkaran yeni bir yöntemi tanıtacağım. PANOGA (Pathwayand Network Oriented GWAS Analysis) adlı metodumuz, GWAS sonucunda orta derecede öneme sahip görünen SNPlerin bilgilerini, şu anki biyokimyasal yolak, protein-protein etkileşim ağları, ve seçilen SNPlerin fonksiyonel ve genetik etki bilgileri ile birleştirmek üzerine dizayn edilmiştir. Yöntemimiz, romatizma, epilepsi, anevrizma ve Behçet hastalığı GWASverilerinde test edilmiş ve hastalık oluşum ve gelişim mekanizmalarını anlamak adına faydalı sonuçlar ürettiği gösterilmiştir. Hastalığa ilişkin çeşitli moleküler mekanizmaları ve yolakları ayırt edebilme yeteneği bizlere,onların moleküler risk faktörleri temelinde, bireysel hastaları hedefleyebilen daha etkili tedaviler geliştirebilme imkanı sunacaktır.



Burcu Bakir Güngör

Abdullah Gül University, KAYSERİ

Burcu Bakir-Güngör lisans derecesini Sabancı Üniversitesi Biyoloji Bilimleri ve Biyomühendislik Bölümü'nden aldı. Yüksek lisans derecesini Biyoinformatik alanında Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA, USA'de tamamladı. Doktorasının ilk üç senesini Georgia Institute of Technology, Biyoinformatik Bölümü'nde geçirip, tezini Sabancı Üniversitesi'nde, Prof. Uğur Sezerman danışmanlığında tamamladı. 2007-2009 yılları arasında Bioinformatics Research Center, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA'de Biyoinformatik uzmanı olarak çalıştı. 2009 yılında Bahçeşehir Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği'nde çalışmaya başlayıp, kurulma sürecinde görev aldığı Genetik ve Biyoinformatik Bölümü'nün açılmasını takiben, çalışmalarına bu bölümde yardımcı doçent olarak devam etti. 2012-2013 yılları arasında İleri Genom ve Biyoenformatik Araştırmalar Merkezi, UEKAE, BİLGEM, TÜBİTAK'da çalıştı. Eylül 2013'den itibaren Abdullah Gül Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü'nde Yardımcı Doçent olarak görev almaktadır. EvoBIO 2006'da En İyi Makale ödülünü almıştır. İdyopatik Jeneralize Epilepsilerde Tüm Genom Metilom Analizi, Sıçan Genomu Veritabanı, Gen Bulma Algoritmaları gibi National Institute of Health (NIH), TÜBİTAK ve Avrupa Birliği tarafından desteklenen uluslararası projelerde çalışmıştır. Araştırma alanları, biyoinformatik, işlemsel genomik, tüm genom bağlantı analizi verilerinin yolak ve ağ bazında değerlendirilmesi, yeni nesil dizileme verilerinin analizi, makine öğrenmesi, veri madenciliği, örüntü tanınmanın biyoinformatikteki uygulamalarıdır.

Burcu Bakir-Gungor received her B.Sc. degree in Biological Sciences and Bioengineering from Sabanci University in Istanbul, Turkey; her M.Sc. degree in Bioinformatics from Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA, USA; and her PhD degree from Georgia Institute of Technology/Sabancı University under the supervision of Prof. Uğur Sezerman. She worked at the Bioinformatics Research Center, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA, from 2007-2009. From 2009 to 2011, she worked at the Department of Computer Engineering, Bahcesehir University. Then, she worked as an Assistant Professor at the Department of Genetics and Bioinformatics, at the same university. From 2012 to 2013, she was part of the Advanced Genomics and Bioinformatics Research Center, UEKAE, BİLGEM, TÜBİTAK. Now, she works as an Assistant Professor at the Department of Computer Engineering at Abdullah Gul University. She is the recipient of "Best Paper" Award at EvoBIO 2006. She has worked on several international projects including Genome-wide Integrated Methylation Analyses in Idiopathic Generalized Epilepsy, Rat Genome Database, GeneMark: Development of Gene Prediction Algorithms, funded by National Institute of Health (NIH), TÜBİTAK and EU. Her research interests include bioinformatics, computational genomics, network and pathway oriented analysis of genome-wide association studies and next-generation sequencing datasets; and applications of machine learning, data mining and pattern recognition in bioinformatics.

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCT TACCTC ACACCATCT CGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTACG CTGCTC TACCTC ACACCATCT CGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC AGGCGG GGCTAG AGTG TTTA TTCA AGCG CCAC GTGT CACC TGA AAGG CTTT ACCT AGGG CTAC TCGT TCCACG AACGGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCT TACCTC ACACCATCT CGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTACG CTGCTC TACCTC ACACCATCT CGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC AGGCGG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



POST-GWAS Analysis and the Identification of the effected Pathways in Human Complex Diseases

Genome-wide association studies (GWAS) with millions of single nucleotide polymorphisms (SNPs) are popular strategies to reveal the genetic basis of human complex diseases. Despite many successes of GWAS, it is well recognized that new analytical approaches have to be integrated to achieve their full potential. Pathway oriented GWAS analysis approaches are based on the hypothesis that several genes in the same pathway contribute to the disease etiology, where each gene with common variants have small contribution to disease risk. The genetic variants that are identified in such pathway-oriented analyses could be used to develop predictive models for complex diseases and to devise realizations on how the combination of several genetic variants contributes to the human complex disease etiology. In this talk, starting with a list of SNPs, found to be associated with disease in GWAS, I will introduce a novel methodology to devise functionally important pathways through the identification of SNP targeted genes within these pathways. Our methodology, called PANOGA (Pathway and Network Oriented GWAS Analysis), is designed to combine the SNPs knowledge that are found to have modest effect in GWAS, with existing biochemical pathway knowledge, with protein-protein interaction networks and with selected SNP's functional and genetic effect information. We have tested our methodology on rheumatoid arthritis, epilepsy, intracranial aneurysm and Behçet's disease datasets and shown that it generates useful results regarding disease development mechanisms. The ability to distinguish divergent molecular mechanisms and pathways will allow us to converge on more effective treatments that can be targeted to individual patients on the basis of their molecular risk factors/determinants.

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTGAG GGACAG GGACAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGAC TAC TAC TAC TAC
ACACCATCT ACACCATCT
GGAGTTG GGAGTTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGT TAGAGC
GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Osman Uğur Sezerman

Acıbadem Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Prof. O. Ugur Sezerman has received his B.Sc. and M.Sc. degree from Bogazici University Electrical Engineering and Biomedical Engineering Departments respectively. He received his PhD degree from Boston University under the supervision of Prof. Charles Delisi

His current research interests include developing algorithms for Personalized Medicine applications and Protein engineering for medical and industrial applications.

SUNUM 6 - PRESENTATION 6

Omik verilerin entegrasyon yöntemleri ve kişisel tıp uygulamaları

Son yıllardaki gelişmeler Omik veriye ulaşımı hızla kolaylaştırmaktadır. Hastalardan alınan örneklerde yapılacak olan farklı omik veri analizleri hastalık oluşum mekanizmasını anlayabilmek ve uygun tedaviye karar verebilmek için çok farklı boyutlarda bilgi sağlamaktadır. Bu verilerin entegrasyonu ile daha güvenilir analizler yapmak ve birbirini tamamlayıcı verilerin kullanımı ile hücre düzeyinde oluşan değişimleri daha iyi açıklıyabilmek mümkün olmuştur. Bu konusmada proteomik veriden metilasyon verisine kadar, ekspresyon verisinden eksom dizileme verilerine kadar, hastada hücrenin bulunduğu durumu farklı düzeyde incelememizi sağlayacak verilerin entegrasyon yöntemleri ile ilgili bir özet verilecektir. Ayrıca bu verilerin yolak bazlı analizleri detaylı açıklanacak ile farklı veriler tarafından desteklenen hastalıkta hücre içi farklılık gösteren aktiviteler belirlenecek ve bunlar hastalık oluşum mekanizmaları ile ilişkilendirilecektir. Son olarak çalışmalarımızda metilasyon ve ekspresyon verilerinin entegrasyonu için kullandığımız farklı kanser veri analizlerinden örnekler verilecek ve metilasyon değişiminin etkilediği yolların nasıl belirlendiği açıklanacaktır. Kanserlerde ortak etkilenen yollar, kansere özel olan yollar ve bunların kanser oluşum mekanizması ile ilişkisi ve olası hedef tedavilerin belirlenmesi üzerine bir analiz sunulacaktır.

Data Integration methods for 'omics' data and their application to Personalized Medicine

Recent advancements in 'omics' technologies facilitated easy access to this type of data. Analysis of multi omics data analysis of patient samples would provide valuable insights to facilitate deeper understanding of disease aetiology and enable identification of proper treatment strategy for the patient. Integration of multitude of 'omics' data enabled more reliable data analysis. Integration of complementary data that provides insights about the cellular processes in a multidimensional manner is instrumental in understanding the changes occurring at cellular level under disease condition. In this talk, I will summarise integration methods of omics data ranging from proteomics data to methylation data, from expression data to exome sequencing data which reveal valuable insights to the current status of the disease tissue from different perspectives. Pathway based analysis of multitude of omics data will be explained in detail. This analysis will also reveal different pathways that are affected in patients according to the each data type and how they can be related to disease aetiology. Finally we will discuss several applications of integration of methylation and expression data in different cancer cases. We will determine the pathways that are affected due to significant changes in methylation levels of certain set of

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
AGTGT CAACGG TTTA AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGACTGC GGTG GGTG
ACACCATCT CACC CACCA CCACTC
GGAGTG GGAG GGAGT GAGTTG
AAGAGATAGAA GAGA GAGA GATAGAGAGAT
AGGCTT CACCTT CTTC CCACGGCTTC
CTCTAC GAACCA ACCT CGATCTACC GAAC
CTCTCA CATTAT AGGG CCTCTCAG CCAAT
AGGCCG TGGGCT CTAC GGGGCCG TGTG
GGCTAG TAGAGC TCGT GCTAAT CTGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



genes. We will explore commonly affected pathways and genes in different cancer types understanding common mechanisms altered in different cancer types. We wil also discuss how this information can be exploited in theurpeutical applications and in determining personalized drug targets.

DAVETLİ KONUŞMACI SUNUMLARI

INVITED SPEAKERS' PRESENTATIONS

XIV. ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ ve GENETİK KONGRESİ
XIV. NATIONAL CONGRESS of MEDICAL BIOLOGY AND GENETICS



A. Claudio CUELLO

McGill University, CANADA

Dr Cuello has contributed to his field of research with pioneering publications on dendritic release of neurotransmitters, the localization and role of central and peripheral neuropeptides, trophic factor-induced repair and synaptogenesis and novel applications of monoclonal antibodies in the neurosciences. Currently he leads a research team working on multidisciplinary aspects of aging, models of Alzheimer's disease neuropathology, inflammation, degeneration and repair of the CNS. He has received numerous recognitions in Canada, such as the Heinz Lehman Award, the Novartis Award and has been named a Fellow of the Royal Society of Canada. He is an Honorary Professor at the Norman Bethune University (China) and at the University of Buenos Aires (Argentina), as well as Doctor Honoris Causa at the Federal University of Ceara (Brazil) and Honorary Doctor in Medicine at Kuopio University (Finland). He was named Highly Cited Neuroscientist by the ISI (Institute of Scientific Information, USA). His scientific accomplishments until 2001 have been summarized in "The History of Neuroscience in Autobiography" (Sponsored by the Society for Neuroscience, USA), ed. Larry R. Squire, Academic Press, NY, and 2001. For his contributions in the Neurosciences and biotechnology and his role in building a successful academic department he was inducted by the Honorable David Johnson, Governor General of Canada, as an Officer of the Order of Canada in May of 2010.

KONFERANS 1 - PLENARY LECTURE 1

A preclinical inflammation and NGF metabolic deregulation in the Alzheimer's pathologies:

Our lab is interested in the early events of the Alzheimer's disease (AD) pathology. For these investigations we use (and developed) transgenic animal models and human brain material. Thus, we have observed in transgenic models that in pre-plaque stages, and coincidental with the intracellular accumulation of A-beta amyloid peptides, there is a "pro-inflammatory" process which differs from the classical, amyloid plaque-related overt inflammation. We postulate, that this process is driven by soluble A-beta oligomers and that should occur in the earliest, pre-diagnostic, stages of the disease. The application of A-beta oligomers in the CNS of naïve rats is sufficient to unleash a similar "pro-inflammatory" profile. Along with it, the up-regulation of the NGF precursor molecule: proNGF. A similar increase in brain proNGF has been reported in AD. The apparent abundant trophic support in AD conflicts with the known atrophy of forebrain cholinergic neurons and synapses; a system highly dependent on NGF offer. Our lab has demonstrated that proNGF and not the mature NGF (mNGF) is released in the CNS in an activity-dependent manner, and that it is matured and eventually degraded in the extracellular space by a cascade of zymogens, convertases and inhibitors. We have found this pathway to be importantly compromised in AD and in Down Syndrome (DS) such that the conversion of proNGF to mNGF is diminished and the degradation of mNGF likely to be increased. This metabolic compromise would explain the "trophic disconnect" in both AD and DS.



Martin BERGO

Sahlgrenska Cancer Center, SWEDEN

University of Gothenburg Gothenburg, İsveç

KONFERANS 2 - PLENARY LECTURE 2

Antioxidants Increase Melanoma Metastasis in Mice

Authors: Kristell Le Gal^{1,2}, Mohamed X. Ibrahim^{1,3}, Clotilde Wiel^{1,3}, Volkan I. Sayin^{2,4}, Murali K. Akula^{1,3}, Martin Dalin^{1,3}, Christin Karlsson^{1,3}, Levent M. Akyürek², Per Lindahl^{2,4}, Jonas Nilsson^{1,5} & Martin O. Bergo^{1,3*}

¹Sahlgrenska Cancer Center, University of Gothenburg, SE-405 30, Gothenburg, Sweden

²Department of Medical Biochemistry and Cell Biology, Institute of Biomedicine, University of Gothenburg, SE-405 30 Gothenburg, Sweden.

³Department of Molecular and Clinical Medicine, Institute of Medicine, University of Gothenburg, SE-405 30 Gothenburg, Sweden.

⁴Wallenberg Laboratory, Department of Molecular and Clinical Medicine, Institute of Medicine, University of Gothenburg, SE-413 45 Gothenburg, Sweden.

⁵Department of Surgery, Institute of Clinical Sciences, University of Gothenburg, SE-405 30 Gothenburg, Sweden.

*To whom correspondence should be addressed: (martin.bergo@gu.se)

Antioxidants in the diet and supplements are widely used to protect against cancer, but clinical trials with antioxidants do not support this concept. Some trials show that antioxidants actually increase cancer risk, and antioxidants accelerate the progression of primary lung tumors in mice. However, little is known about the impact of antioxidant supplementation on the progression of other types of cancer, including malignant melanoma. Here, we show that administration of N-acetylcysteine (NAC) increases lymph node metastases in an endogenous mouse model of malignant melanoma, but has no impact on the number and size of primary tumors. Similarly, NAC and the soluble vitamin E analogue Trolox markedly increased migration and invasive properties of human malignant melanoma cells, but did not affect their proliferation. Both antioxidants increased the ratio between reduced and oxidized glutathione in melanoma cells and in lymph node metastases, and the increased migration depended on new glutathione synthesis. Furthermore, NAC and Trolox both increased the activation of the small GTPase RHOA, and blocking downstream RHOA signaling abolished antioxidant-induced migration. These results demonstrate that antioxidants and the glutathione system play a previously unappreciated role in malignant melanoma progression, and suggests that patients with malignant melanoma, or people with increased risks of developing the disease, should consider using antioxidant supplements with caution.



M Tevfik DORAK

Liverpool Hope University, UK

Professor Dorak originally trained in medicine at Hacettepe University Medical School followed by residency in internal medicine in Akdeniz University Medical School. Following a visit to Glasgow Royal Infirmary as a British Council fellow, he started working in the United Kingdom in 1991. Since then, he obtained a PhD in genetics in the University of Wales College of Medicine and a BA (Hons, 1st) from the Open University. He has worked, mainly in academic research positions, in four UK and four US universities and at the Institute for Genetic Immunology (New Jersey, USA). Currently, he holds a professorship in the School of Health Sciences in Liverpool Hope University where he is also the Head of School. Professor Dorak has published more than 60 peer reviewed papers, edited a book on real-time PCR, and contributed ten book chapters and more than 150 conference presentations. He is now completing a book on genetic association studies.

KONFERANS 03 - LECTURE 03

HLA Bölgesi Genetik Hastalık İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Tüm genom hastalık ilişkileri çalışmaları (GWAS) çok yararlı bilgiler sağlamışsa da, sonuçların çoğu istatistiksel olarak çok anlamlı olmasına rağmen, klinik kullanımdan uzak kalmıştır. Bu sorun ile en çok HLA bölgesi gibi genomun kompleks bir yapı gösterdiği bölgelerde karşılaşmaktadır. HLA bölgesi genomun en yüksek gen yoğunluğuna ve polimorfizme sahip, ve en çok hastalık ilişkisi gösteren bölgesidir. Immun system ile ilgili çok sayıda gene sahip olması nedeniyle, en kuvvetli hastalık ilişkilerini otoimmün hastalıklarla göstermekte ancak pek çok sonuç istatistiksel anlamlılıktan öteye geçememektedir. Bu konuşmanın ilk bölümünde HLA bölgesinin özellikleri (özellikle dengesiz bağlantı) üzerinde durulacak ve bu durumun yarattığı çok sayıda polimorfizmin alınan istatistiksel sonuçtan sorumlu olabilmesi komplikasyonu tartışılacaktır. Benzer şekilde, alınan sonucun tiplendirmesi yapılmamış polimorfizmleri dahi yansıtabileceği örneklerle değerlendirilecek ve internet üzerinden ulaşılabilen kaynakların nasıl yararlı olabileceği gösterilecektir. Alınan sonuçlardan başlanılarak hastalık ilişkisinden daha olası sorumlu olan polimorfizm bulununca da deneysel olarak doğrulama yapılması gerekmektedir. Bu işlemin tamamlanmasında yararlı olacak deneysel sonuçlar da son yıllarda elde edilmiş ve ulaşılması kolay data bazlara yüklenmiştir. Genetik kataloglar (1KG), hastalık ilişkileri katalogları (GWAS katalogu, GRASP), epigenomik (NIH Roadmap Epigenomik Çalışması) ve fonksiyonel genomik kataloglar (ENCODE katalogu) bu tür çalışmaların yapılmasını inanılmaz derecede kolaylaştırmıştır. Bu gelişmelerin, otoimmün hastalıkların HLA bölgesinde gösterdiği ilişkilere uygulamaları örneklerle açıklanacak ve istatistiksel bir sonucun klinikte yararlı bir bilgiye dönüşümü tartışılacaktır.

Causality Assessment of HLA Region Associations in GWAS

Genome-wide association studies (GWAS) have revolutionized genetic susceptibility studies over the past decade. Despite some breakthrough, most results remain as highly significant “statistical correlations” with unknown biological significance. This is particularly true for the complex parts of the human genome, one of them being the HLA region. Much progress has been reported in assessment of autoimmune disease associations, but the HLA region shows the highest number of disease associations even in non-immune system related disorders. The first section of the presentation will highlight the unique features of the HLA region that complicate the analysis of data from the HLA region. The most crucial feature is the extreme linkage disequilibrium extending beyond the borders of extended HLA region which generates large lists of statistically similar SNP sets for each GWAS results. There are online tools available to generate and examine such SNP lists for their role in disease biology. Translation of all statistical GWAS results to causal risk factors and information on disease biology requires functional validation. This can be achieved

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TGC ACACCATCT GGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTACG CTGCTC CCGTCTAC TGC ACACCATCT GGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG AGTG TTTA TTCA AGCG CCAC GTGT CACC TGAG TAAA GAGA CTTC ACCT AGGG CTAC TCGT TCCACG AACGGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TGC ACACCATCT GGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTACG CTGCTC CCGTCTAC TGC ACACCATCT GGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



either by experimental studies or by exploiting existing biological information in integration with computational approaches. Accelerated by the completion of Human Genome Project, several very large scale projects such as 100 Thousand Genome Project (1KG), Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE) and NIH Epigenomics Roadmap studies have now been completed with their results freely accessible. These results are available for viewing and downloading in browser or table formats. This presentation will highlight the presence of large databases of human biological information, how to access these data and the bioinformatics tools that have been developed in recent years to make use of these data in the assessment of genetic variants. The presentation will include information on disease associations databases (GWAS catalog, dbGAP, GWASdb and GRASP), genome browsers (1KG, Ensembl, UCSC), bioinformatics tools for assessment of genetic variants' effects on different aspects of genome biology, especially expression quantitative trait locus (eQTL) browsers (GTEx, SCAN, Chicago eQTL browser, Blood eQTL Browser), and tools that integrate information from multiple lines of enquiry (SNPnexus, PheGenI, RegulomeDB, Avia, SNPiA). A streamlined approach to assess the functional and causal status of GWAS top hits from the HLA region and elsewhere will be presented with several examples.



Khalid SHAH

Harvard Medical School, USA

Prof. Khalid Shah is an Associate Professor at Harvard Medical School and directs the Molecular Neurotherapy and Imaging Laboratory at Massachusetts General Hospital in Boston, MA. He is also the Director of the Stem Cell Therapeutics and Imaging program in MGH's Center for Translational Research, and is a Principal Faculty at Harvard Stem Cell Institute in Boston. In recent years, Prof. Shah and his team have pioneered major developments in the cancer research field, successfully developing experimental models to understand basic cancer biology and therapeutic stem cells for cancer, particularly brain tumors. These studies have been published in a number of very high impact journals like Nature Neuroscience, PNAS, Nature Reviews Cancer, JNCI, Stem Cells and Lancet Oncology, validating the use of therapeutic stem cells alone and in combination with clinically approved drugs for cancer therapy. Amongst Prof. Shah's recently published works are two books featuring current groundbreaking insights into stem cell therapies for cancer, *Stem Cell Therapeutics for Cancer* (Wiley-Blackwell 2013), and *Mesenchymal Stem Cells in Cancer Therapy* (Elsevier 2014). The potential of developing novel cancer therapies by him and his team has been recognized by many cancer alliances and associations. Based on this, he has received the young investigator award from Alliance for cancer gene therapy (ACGT), Research fellow award from American Cancer Society (ACS), Distinguished research award from Academy of Radiology and Innovation awards from James McDonnell Foundation, American Brain Tumor Association (ABTA) and Goldhirsh foundation. Additionally, Prof. Shah has participated in the training of numerous undergraduate, graduate students and residents at MGH and the potential of his mentoring has been recognized by Harvard Medical School and awarded him the Harvard Young Mentor Award.

KONFERANS 04 - LECTURE 04

Mechanism based stem cell therapies for cancer: opportunities and challenges for future

Stem cell-based therapies are emerging as a promising strategy to tackle cancer. Multiple stem cell types have been shown to exhibit inherent tropism towards tumors. Moreover, when engineered to express therapeutic agents that target multiple aberrant pathways in cancer cells, these pathotropic delivery vehicles can effectively eradicate sites of malignancy. Using our recently established invasive, recurrent and resection models of primary and metastatic tumors in the brain, our findings reveal that engineered human mesenchymal stem cells and neural stem cells expressing novel bi-functional proteins or loaded with oncolytic viruses target both the primary and the invasive tumor deposits and have profound anti-tumor effects. These studies demonstrate the strength of employing engineered stem cells and real time imaging of multiple events in preclinical-therapeutic tumor models and form the basis for developing novel cell based therapies for cancer.

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
 AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
 GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG
 TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA
 CCGTCT CCGTCT CCGTCT CCGTCT CCGTCT CCGTCT
 ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
 GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGCTT AGGCTT AGGCTT AGGCTT AGGCTT AGGCTT
 CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC
 CTTCA CTTCA CTTCA CTTCA CTTCA CTTCA
 AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Hans van BOKHOVEN

Radboud University Medical Center, THE NETHERLANDS

Hans van Bokhoven is full Professor of Molecular Neurogenetics at Radboud University Medical Center. His research, embedded at the intersection between the Departments of Human Genetics and the Department of Cognitive Neuroscience, studies the molecular underpinnings of development and functioning of the nervous system and its building blocks, the neurons and other cell types. The research is translational: from patient to the bench and back to the patient. The basis of his multidisciplinary research are genes that are underlying genetic disorders, such as intellectual disability, autism spectrum disorders, and neural migration disorders. Besides innovative genetics and genomics methodologies to identify causative gene mutations in neurodevelopmental disorders, his group applies a range of complementary in vitro and in vivo approaches to get insight into the mechanisms of disease and the normal physiological pathways that are regulated by these genes. Thus behavioral paradigms are studied in genetic animal models such as mouse and Drosophila and linked to neurobiological and neurophysiological pathways in primary neurons. In addition, patient-derived iNeurons derived via induced pluripotent stem cells are used. An important emphasis of his research is placed on the elucidation of epigenetic pathways interfering with learning and memory defects in intellectual disability and autism. Followed by his group's discovery that mutations in EHMT1 give rise to Kleefstra syndrome, which is characterized with intellectual disability, ASD and facial characteristics as leading phenotypic features, the study of the epigenetic network around the EHMT1 gene has become a leading topic of his research. It is his aim to understand how (haploinsufficient) mutations in this gene lead to neuropathology. In addition, he and his group have the ambition to use this knowledge to develop new strategies for intervention

KONFERANS 05 - LECTURE 05

The genetics of epigenetics in intellectual disability

Hans van Bokhoven, Molecular Neurogenetics Unit, Radboud university medical center, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour. Intellectual disabilities (ID) comprise a highly diverse group of cognitive disorders. To date, mutations in some 700 genes have been associated with ID and this number is rapidly increasing driven by next generation sequencing efforts. The large number of ID-associated gene mutations presents an opportunity to identify common mechanisms of disease as well as molecular processes that are of key importance to human cognition. Given the disproportionately high number of epigenetic genes associated with ID, epigenetic regulation of gene transcription is emerging as a process of major importance in cognition. Epigenetic regulatory complexes involving multiple ID genes provide an excellent tool for fundamental research into the epigenetic mechanisms underlying learning and memory. Our research is focused on the elucidation of the role of an epigenetic module involving euchromatic histone methyltransferase 1 (EHMT1) and other proteins underlying a recognizable ID syndrome, denoted Kleefstra syndrome. This epigenetic module provides an attractive target for possible intervention strategies that could be applicable to a range of ID phenotypes connected to individual components of this module. The investigation of this epigenetic module in vitro and in model organisms such as Drosophila melanogaster and mice has revealed an important role in dendritic branching, synaptic morphology and plasticity across species, providing a basis for rationalized intervention strategies.



Gülay BULUT

Bahçeşehir Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
Bahçeşehir University, İstanbul

Dr. Gülay Bulut, lisans eğitiminini Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nde tamamlayıp, yüksek lisans ve doktora derecelerini Prof. Dr. Neşe Atabey'in danışmanlığında Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'ndan almıştır. Doktora sonrası çalışmalarını 2006-2012 yılları arasında Georgetown Üniversitesi, Lombardi Kanser Araştırma Merkezi'nde (Washington, DC, ABD) Doç.Dr. Aykut Üren'in laboratuvarında gerçekleştirmiştir. Dr. Gülay Bulut, Bahçeşehir Üniversitesi'nde öğretim üyesi olup Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölüm Başkanlığı (2012) ve Biyomühendislik Yüksek Lisans Program koordinatörlüğü (2015) görevlerini yürütmektedir. Dr. Bulut'un araştırma konuları tümör biyolojisi, sinyal iletim yollarında protein-protein etkileşimlerinin tanımlanması ve bu etkileşimleri hedefleyen ilaç öncüllerinin geliştirilmesidir. Osteosarkom, meme ve kolon kanserlerinde metastaz ilişkili bir protein olarak gösterilen ezrin proteinini hedefleyen iki küçük molekül geliştirmiş olup, bu moleküllere yönelik patent başvurusu Amerika Birleşik Devletleri Patent Ofisine 2012 yılında gerçekleştirilmiştir.

Dr. Gülay Bulut completed her undergraduate study at the Department of Biomedical Sciences, Dokuz Eylül University and had both her Master's and PhD degrees at the Department of Medical Biology and Genetics, Dokuz Eylül University. She completed her post-doctoral training at Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University (2006-2012). Dr. Gülay Bulut is currently head of the Molecular Biology and Genetics Department (2012) and coordinator of the Bioengineering Master's Program (2015) at Bahçeşehir University, İstanbul, Turkey. Dr. Bulut's research is mainly on tumor biology, identification of novel protein-protein interactions in cellular signaling pathways and development of small molecule inhibitors targeting these protein interactions. She currently has a provisional application for patent of the two small molecules, NSC305787 and NSC668394 targeting ezrin, which is known to be a metastasis-related protein in several cancers, including osteosarcoma, breast and colon.

OTURUM 1 - SESSION 1 Kanser Moleküler Biyolojisi Molecular Biology of Cancer

Ezrin proteinine özgül küçük moleküller osteosarkom hücrelerinin invazif fenotipini engellemektedir

Ezrin, transmembranal proteinler aracılığıyla aktin hücre iskeletini ekstrasellüler matris bileşenlerine bağlayan sitoplazmik bir proteindir. Kanser olgularında yüksek ezrin protein ifadesinin akciğer metastazı ve kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Söz konusu çalışma kapsamında, ezrine doğrudan bağlanan özgül inhibitörlerin tanımlanması amacıyla SPR yöntemiyle küçük molekül kütüphaneleri taranmıştır. Tarama sonrasındaki aşamada, SPR ile tanımlanan öncül moleküllerin ezrin fonksiyonu üzerine olan etkileri incelenmiştir. Bu kapsamda, moleküllerin ezrin fosforilasyonu (immünopresipitasyon ve in vitro kinaz testleri), ezrin-aktin etkileşimi, kemotaksis, endotelial tek hücre tabakası içerisine invazyon, zebra balığı ve Xenopus embriyonik gelişimi, fare akciğer organ kültürü ve in vivo akciğer metastaz modeli üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda taramaya dahil edilen yaklaşık 3600 küçük molekül içerisinden ezrine düşük mikromolar afinitede bağlanan iki tanesi (NSC305787 ve NSC668394) farklı çalışmalarda ezrin fonksiyonunu inhibe etmelerinden dolayı öncül molekül olarak seçilmiştir. Bu iki küçük molekül, ezrin fosforilasyonu, ezrin-aktin etkileşimi ve hücre kültürü koşullarında ezrin aracılı osteosarkom hücrelerinin motilitesini inhibe etmektedir. Zebra balığı ile olan çalışmalarda NSC305787, ezrin morfolino fenotipini taklit ederken, NSC668394 hücre motilitesinde azalmayı işaret eden gelişimsel bozukluklara neden olmaktadır. Osteosarkom hücrelerinin farelere enjeksiyonu sonrasında her iki küçük molekül, ezrine duyarlı hücrelerin akciğer metastazını engellemekle birlikte ezrine dirençli hücreler üzerinde benzer etki sergilememektedir. NSC305787 ve NSC668394 küçük molekül inhibitörleri, tümör metastazını engellemek suretiyle ezrin proteinini doğrudan inhibe ederek hedefe yönelik yeni bir tedavisel yaklaşım sunmaktadır.

Small molecule inhibitors of ezrin inhibit the invasive phenotype of osteosarcoma cells

Ezrin is a multifunctional protein that connects the actin cytoskeleton to the extracellular matrix through transmembrane proteins. High ezrin expression is associated with lung metastasis and poor survival in cancer. We screened small molecule libraries for compounds that directly interact with ezrin protein using surface plasmon resonance to identify lead compounds. The secondary functional assays used for lead compound selection included ezrin phosphorylation as measured by immunoprecipitation and in vitro kinase assays, actin binding, chemotaxis, invasion into an endothelial cell monolayer, zebrafish and Xenopus embryonic development, mouse lung organ culture and an in vivo lung metastasis model. Two molecules, NSC305787 and NSC668394,

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
 AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
 AGCTCT CAACGG TTCA AGCTCT CAACGG
 GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
 TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
 CCGTCT TAC TGC CCGTCT TAC TGC
 ACACCATCT CATTAT
 GGAGTTG TAGAGC
 AAGAGATAGAA
 AAGCTT CACCT
 CTCTAC GAACCA
 CTCTCA CATTAT
 AGGCCG TGGGT
 GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



that directly bind to ezrin with low micromolar affinity were selected based on inhibition of ezrin function in multiple assays. They inhibited ezrin phosphorylation, ezrin-actin interaction and ezrin-mediated motility of osteosarcoma (OS) cells in culture. NSC305787 mimicked the ezrin morpholino phenotype, and NSC668394 caused a unique developmental defect consistent with reduced cell motility in zebrafish. Following tail vein injection of OS cells into mice, both molecules inhibited lung metastasis of ezrin-sensitive cells, but not ezrin-resistant cells. The small molecule inhibitors NSC305787 and NSC668394 demonstrate a novel targeted therapy that directly inhibits ezrin protein as an approach to prevent tumor metastasis.



Pinar UYSAL-ONGANER

University of Bedfordshire, UK

Dr Pinar Uysal-Onganer has finished her PhD by completing her studies both at the Medical School of Marmara University in Turkey and Centre for Hepatology in UCL. She has been working at Imperial College London since 2003. Her research experience involves a range of cell signalling mechanisms, and the functional and molecular aspects of cancer. She studied on voltage-gated sodium channel (VGSC) expression in metastatic disease at Prof Djamgoz's laboratory and was first to demonstrate functional upregulation of VGSCs in human small-cell lung cancer, *in vitro* and *in vivo*. She has been working on Wnt signalling and prostate cancer since 2006. In general she is interested in neuronal differentiation on cancer cells and recently started to work on pancreatic cancer. Dr Uysal-Onganer awarded a Certificate of Medical Biology Education and Learning (level achieved – Reader) from the Higher Education Authority of Turkey and she has been working as a Cell and Molecular Biology Senior Lecturer at University of Bedfordshire since 2012. She is an honorary Lecturer at Imperial College London and teaches annually the Cancer Biology Course there.

OTURUM 1 - SESSION 1
Kanser Moleküler Biyolojisi
Molecular Biology of Cancer

PankreasKanserinde Wnt-11 Genine BağlıNöroendokrin Farklılaşma

Wnt-11, (normal şartlarda)embriyogenez sırasında doku büyümesi ve morfonogenezi düzenleyen, ancak kısa mesafelerde salgılandığında etki gösteren bir protein ailesine dahildir. Son yıllardayaptığımızçalışmalarla Wnt-11 geninin birçokprimer prostat tümörlerinde ekspresyonunun arttığıve bunun nöroendokrin farklılaşmaya (NED) neden olabileceği gösterdik. NED eksokrin pankreas karsinomlarında çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir ve dağınık endokrin hücreler duktalkarsinomlarda yaklaşık% 40-80 oranında görülmektedir. Bu sunumda, pankreas kanserinde Wnt-11genine ve onun NED'daki rolüne odaklanılacaktır. Konvansiyonel RT-PCR ve qPCRmetodlarıkullanarak 3 farklıpankreas kanseri hücre hattında (Bx-PC3, Panc-1 ve MIA PaCa-2) Wnt-11 mRNA ekspresyonunu taradık. Epitelhücrekarakteristiği gösteren Bx-PC3 hücrelerinde Wnt-11 ve Nöron spesifik enolaz (NSE) gen anlatımına rastlanmazken diğer iki hücre tipi Wnt-11 ve NSE genlerinin ikisini de yüksek oranlarda eksprese etmektedir. Pankreas kanserinde Wnt-11 geninin NED regülasyonunda gerekli olup olmadığı ve metastatik hücre davranışlarına etkisi tartışılacaktır.

Wnt-11 derived Neuroendocrine Differentiation in Pancreatic Cancer

Wnt-11 belongs to a family of secreted proteins that normally act over short distances to regulate tissue growth and morphogenesis during development. We have identified the Wnt-11 gene whose expression is increased in many primary prostate tumours and shown that it may promote neuroendocrine differentiation (NED). NED in exocrine pancreatic carcinomas has been reported in various studies and scattered endocrine cells have been reported in 40–80% of ductal carcinomas. We will be focusing on the role of Wnt-11 in pancreatic cancer and its involvement in NED. We have screened Wnt-11 mRNA expression on three pancreatic cancer cell lines (Bx-PC3, Panc-1 and MIA-PaCa-2) by using both conventional RT-PCR and qPCR and found that the Bx-PC3 cell line, which typically shows epithelial properties, has no Wnt-11 or Neuron Specific Enolase (NSE) expression. The other two cell lines highly express both Wnt-11 and NSE. We will present whether Wnt-11 regulates NED on pancreatic cancer cell lines and its involvement in metastatic cell behaviour.



Can KÜÇÜK

*Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Biyotıp ve
Genom Merkezi, İzmir*

Yrd. Doç. Dr. Can Küçük, 2005 yılında Orta Doğu Teknik Üniversitesi (ODTÜ) Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümünden lisans derecesini almıştır. Daha sonra 2012 yılında Kanseri Biyolojisi ve Onkoloji üzerine, Nebraska Üniversitesi Tıp Merkezi'ne bağlı Eppley Kanseri Araştırma Enstitüsü'nde doktora öğrenimini tamamlamıştır. 2012-2013 yılları arasında aynı üniversitenin Patoloji ve Mikrobiyoloji bölümünde, lenfoma patobiyolojisi üzerine bilimsel araştırmalarına doktora sonrası araştırmacı olarak devam etmiştir. 2013-2014 yılları arasında Kaliforniya eyaletindeki City of Hope Tıp Merkezi Patoloji bölümünde çalışmalarını sürdürmüştür. Daha sonra TÜBİTAK BİDEB 2232 geri dönüş bursu almaya hak kazanmış ve doktora sonrası bursiyer olarak İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (iBG-izmir)'nde çalışmaya başlamıştır. Nisan 2015 tarihinden itibaren Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında ve iBG-izmir'de yardımcı doçent olarak görevine devam etmektedir. Dr. Küçük, çalışmalarında genel olarak, hematolojik malignansilerin ve nadir hastalıkların etiyolojisiyle ilişkili mutasyonların ve epigenetik bozuklukların keşfi ve karakterizasyonu üzerine sistem biyotıbbi (ya da işlevsel genomik) yaklaşımı uygulayarak yoğunlaşmaktadır. Çalışmalarında özgün tanı ve tahmin biyomarkerleri yanı sıra terapötik hedeflerin keşfi üzerine de odaklanmaktadır. Genel olarak Dr.Küçük' ün çalışmaları çok disiplinli bir yaklaşım göstermekte olup; patoloji, işlevsel genomik ve hesaplamalı biyoinformatik gibi, birbiriyle ilişkili disiplinlerin eşgüdümünü gerektirmektedir. Bu çalışmalardaki temel hedefi, her bir kanser hastasındaki genetik/epigenetik bozuklukları belirlemek; bu keşiflerin kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarına geçişine katkı koymaktır. Dr. Küçük, Ekim 2013 tarihinde Amerika Hematoloji Topluluğu Çalışma Özeti Başarı Ödülü'nü kazanmıştır. Nisan 2015 tarihinde Bilim Akademisi Genç Bilim İnsanı Ödülü'ne (BAGEP) layık görülmüştür. Çoğunluğu Nature Communications, PNAS, Blood, Leukemia ve Clinical Cancer Research gibi yüksek etki çarpanlı uluslararası bilimsel dergilerde olmak üzere toplam 15 adet bilimsel yayını bulunmaktadır.

Dr.Can Küçük graduated from the Department of Molecular Biology and Genetics at Middle East Technical University (METU) in 2005. He got his Ph.D degree in Cancer Biology and Oncology from Eppley Institute for Research in Cancer and Allied Diseases at University of Nebraska Medical Center (UNMC) in 2012. He continued to work as a postdoctoral research associate in the Department of Pathology at UNMC between 2012 and 2013. After that, Dr. Küçük joined Department of Pathology at City of Hope Medical Center in California as a post-doctoral fellow until November 2014. Then, he was awarded with the TÜBİTAK - BİDEB 2232 Fellowship Program, and started working as a Tübitak grantee until May 2015 at DokuzEylul University İzmir Biomedicine and Genome Center (iBG-izmir). He is currently an assistant professor of Medical Biology in iBG-izmir. Dr. Küçük mainly focuses on the identification and characterization of novel mutations and epigenetic

OTURUM 1 - SESSION 1 Kanser Moleküler Biyolojisi Molecular Biology of Cancer

STAT5B ve STAT3 sürücü mutasyonları gamma delta T ve doğal öldürücü hücrelerden türeyen periferik T hücre lenfomalarında yaygındır

Nazal tip doğal öldürücü (NK) T hücre lenfoması (NKTCL) ve gamma delta T hücre lenfomaları (γδTCL) çok agresif neoplazmlar olup, bu hastalıkların oluşumuyla ilgili bilgiler kısıtlıdır. Önceki çalışmalarda, doğal bağışıklık sistemi hücreleri olan NK ve γδT hücrelerinin benzer gen ifade profillerine sahip oldukları gözlemlenmiştir; bu gözlem NK veya γδ T hücre lenfomalarından transformasyon rotası ve dolayısıyla barındırdıkları mutasyonların aynı olabileceği ihtimalini güçlendirmektedir. Bu çalışmada, 51 NKTCL örneği kullanılarak RNA dizi analizi, tüm ekzom dizi analizi ve Sanger dizi analizi gerçekleştirilmiş olup; STAT3 (~6%) ve STAT5B (~6%) mutasyonları yüksek oranda gözlemlenmiştir. 43 ayrı γδ-T hücre lenfomasında [24'ü γδ-TCL ve 19'u tip 2 enteropati ilişkili T hücre lenfoması (EATL type II) olmak üzere] yüksek oranda aktive eden STAT5B (sırasıyla %33.3 ve %36.8) mutasyonuna rastlanmıştır. Bu mutasyonların hepsi tek nükleotid varyantı olup, en yaygın gözlenen N642H mutasyonudur. Bunlara ilaveten, STAT3/STAT5B mutasyonlarının protein fosforilasyon artışıyla ilişkili olduğunu ve transdükte olmuş hücre hatları ve normal NK hücrelerine büyüme avantajı sağladığını ve son olarak JAK1/2 inhibitörü kullanılarak inhibe edilebileceklerini gösterdik. STAT5B mutantları IL2R veya MIR155HG (BIC) gibionkogenik STAT5 hedef DNA'larına daha iyi bağlanıp, doğal tip (WT) STAT5B transdükte olmuş hücrelerdeki seviyeye kıyasla, bu genlerin gen ifadelerini önemli ölçüde arttırmıştır. Moleküler modelleme ve yüzey plazmon rezonans (SPR) ölçümleri, N642H mutantının doğal tip STAT5B proteine kıyasla fosfotirozin-Y699 rezidüsüne çok daha kuvvetli bağlandığını göstermiş olup, diğer deneylerde gözlemlenen fonksiyonel değişikliklerin açıklayıcısı olabilirler. Bulgularımız JAK-STAT yolak inhibisyonunun bu malignansilerde terapötik bir seçenek olabilebileğini ortaya koymuştur.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG TTCA AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG ATTCAG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGT TACTGC GGTG CGGTGT TACTGC
ACACCATCT CACC ACACCATCT CACC
GGAGTGT TAAA GGAGTGT TAAA
ATAAGGTG TAAA ATAAGGTG TAAA
AAGAGATAGAA GAGA AAGAGATAGAA GAGA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCGG TGGGT TAGAGC AGGCGG TGGGT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



alterations of tumor suppressor genes or oncogenes in hematological malignancies. In general, his studies follow a wholistic approach which involves cooperation of a variety interrelated biomedical disciplines such as pathology, functional genomics and computational bioinformatics. His eventual goal is to contribute identification and characterization of genetic and epigenetic abnormalities in every cancer patient to translate these discoveries into personalized medicine. Dr. Küçükreceived theAmerican Society of Hematology (ASH) Abstract Achievement Awardin October 2013, and has receivedThe Science Academy Young Scientist Award (BAGEP)in April 2015 from Science Academy.He has authored 15 research articles in highly respected international journals such as Nature Communications, PNAS, Blood,Leukemia and Clinical Cancer Research.

Driver mutations of STAT5B and STAT3 are frequent in peripheral T-cell lymphomas of gamma delta T or natural killer cell of origin

Natural killer/T cell lymphoma nasal type (NKTCL) and gamma delta T- cell lymphomas ($\gamma\delta$ -TCLs) are very aggressive neoplasms with limited knowledge on their pathogenesis. NK and $\gamma\delta$ T cells belong to the innate immune system, and lymphomas derived from them share highly similar gene expression profiles (GEP) raising the possibility of similar routes of transformation with similar mutations. Here, we identified a high frequency of mutations of the STAT3 (~6%) and STAT5B (~6%) genes in 51 NKTCL cases by RNA-sequencing, whole exome sequencing and Sanger sequencing. Sanger sequencing of STAT3 and STAT5B using 43 additional $\gamma\delta$ -T cell-derived lymphoma cases [24 $\gamma\delta$ -TCL and 19 enteropathy associated T-cell lymphoma type II (EATL type II)] showed a high incidence of activating STAT5B mutations (33.3% and 36.8%, respectively). N642H mutation was the most prevalent one. Additionally, we showed that the STAT3/STAT5B mutations are associated with increased protein phosphorylation and growth advantage to transduced cell lines or normal NK-cells which could partially be inhibited by a JAK1/2 inhibitor. STAT5B mutants showed higher binding affinity to the oncogenic STAT5 target genes such as IL2R α or MIR155HG (BIC) that was associated with significantly increased target gene expression in STAT5B-mutant transduced cell lines compared with wild-type STAT5B transduced cells. Molecular modeling and surface plasmon resonance (SPR) measurements showed that the N642H mutant has markedly higher binding affinity of the phosphotyrosine-Y699 with the mutant histidine that may account for the functional changes observed. Our findings suggest that JAK-STAT pathway inhibition may represent a therapeutic strategy for these malignancies.

TCCACG AAGGGA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTAC TACG CAGT CGGTAC TACG
ACACCATCT GAGTTG GAGTTG
AAGAGTAGAA AAGGTT CACCTT
AGGCTT CACCTT CTTG
CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT
AGGCGG TGGGTT
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Aslı ŞİLAHTAROĞLU

Kopenhag Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Hücrel ve Moleküler Tıp Anabilimdalı, Tıbbi Genetik Programı
Copenhagen University, DENMARK

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaş Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümünün ilk mezunlarından. 1989 yılında Glasgow Üniversitesi Tıp Fakültesinde Tıbbi Genetik Master programını tamamladıktan sonra 1990 yılında İstanbul Üniversitesi Tıbbi Biyolojik Bilimler bölümünde çalışmaya başladı. 1995 yılında araştırma kısmını Danimarka Kennedy enstitüsünde tamamladığı "Fluoresan In Situ Hibridizasyonun İnsan Mayotik Kromozomları Üzerine Uygulaması" tezi ile İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde doktora eğitimini tamamlamıştır. Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümünde 1996 yılında Yardımcı Doçent, 2000 yılında Doçent olduktan sonra Kopenhag Üniversitesi Tıp Fakültesi, Wilhelm Johannsen Genom Araştırmaları Merkezinde çalışmaya başlamış, 2009 yılında Kopenhag Üniversitesi, Selluler ve Moleküler Tıp Anabilimdalı Tıbbi Genetik programında daimi Doçent kadrosuna atanmıştır. 57 yayını bulunmaktadır. Evli ve İlayda'nın annesidir.

OTURUM 2 - SESSION 2 Hücre Moleküler Biyolojisi Molecular Biology of the Cell

İnsan Genomunun Nucleus İçinde Organizasyonu

Yaklaşık 2,5 m uzunluğundaki DNA molekülünün 10nm büyüklüğündeki nükleus içine nasıl sığdığı her zaman merak konusu olmuştur. Interfaz safhasında kromozomların 3-boyutlu hücre çekirdeği içindeki nerede bulunduğu, kromatinin nasıl katlanıp kromozom haline geldiği ve genlerin birbirleriyle olan uzun mesafe ilişkileri bir hücredeki genlerin ekspresyonu açısından büyük önem taşımaktadır. Genomun nükleus içerisinde, gelişim süresince sürekli değişen düzeninin nasıl kontrol altında tutulduğu ve bu düzendeki bozuklukların nasıl hastalıklara sebep olabileceği son yıllarda önemli bir araştırma konusudur. Yakın zamanda geliştirilen tüm genomun ilişkilerini haritalayan tekniklerin (4C, 5C, Hi-C) gelişmesi ve super yüksek çözünürlüklü mikroskopi teknikleri ile kromatinin uzun mesafeli ilişkileri ve genomun 3 boyutlu resmi yavaş yavaş aydınlanmaya başlamıştır. Genel olarak fazla gen içeren kromozomlar hücrenin ortasında birbirlerine yakın bulunarak birleriyle ilişkiye girme şansını artırırlar. Gen açısından fakir kromozomların ise daha çok nükleus ceperinde bulunduğu gözlemlenmesine rağmen tam olarak DNA'nın nasıl organize olduğu hala aciklaga kavuşmamıştır. Geçen iki sene içerisinde TAD (topolojik olarak ilişkili domenler), LAD (Lamin ile ilişkili domenler) ve kromatin ilmeklerinin (loops) bu düzeni nasıl sağladığına yeni teoriler ve bulgular one sunulmuştur. Mikroskopi tekniklerin çözünürlüğünü arttırmaya çalışarak, yeni prob teknolojileri geliştirilerek bu alanda çalışmalarımızı sürdürmekteyiz

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TCC GAGTTG ACACCATCT AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTTCTAC CTCTCA AGGSCG GGCTAG CGTGAA AAGGCA TTCTA AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TCC GAGTTG ACACCATCT AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTTCTAC CTCTCA AGGSCG GGCTAG AGTG TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TCC GAGTTG ACACCATCT AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTTCTAC CTCTCA AGGSCG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Şükriye YILDIRIM

The Hospital for Sick Children, CANADA

Date of Birth: 30.10.1980

Place of Birth: Samsun, Turkey

Address: The Hospital for Sick Children, Peter Gilgan Centre for Research and Learning,

M5G 0A4, Toronto, ON, Canada

E-mail: sukriye.yildirim@sickkids.ca

Academic studies:

- (10.2013 - present) Postdoctoral research in University of Toronto, Lab Head: Prof. Julie Brill
- (2007-2013) Ph.D. in Charles University, Natural Science Faculty, Developmental and Cell Biology Department, Mentor: Prof. Pavel Hozák
- (2002-2005) M.Sc. in Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Medical Biology Department, Mentor: Prof. Sema Bolkent
- (1998-2002) B.Sc. in Istanbul University, Science Faculty, Biology Division
- (2002) Internship in Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Forensic Science Institute

Teaching activities:

- (2010-2012) Teaching the principals of FRAP technique in Image Acquisition and Processing in Biomedical Microscopy Course organized by the Institute of Molecular Genetics in Prague

Grants and Scholarships:

- (2014) Travel award from Canadian Cancer Society Research Institute.
- (2014) Scholarship from European Microscopy Society for participating to IMC2014 Conference in Prague
- (2013) Trainee travel grant from The Hospital for Sick Children for participating to 55th Annual Drosophila Research Conference in San Diego
- (2006-2011) Scholarship from Ministry of Education, Youth and Support of Czech Republic for PhD studies
- (2004) Swedish Institute Research Scholarship for studies/research work at Lund University, Dept. of Physiological Sciences, Neuroendocrine Cell Biology under the guidance of Prof. Frank Sundler
- (1998-2002) Turkish Education Foundation Scholarship

OTURUM 2 - SESSION 2 Hücre Moleküler Biyolojisi Molecular Biology of the Cell

Phosphoinositides as regulators of cellular functions

Even though phosphoinositides primarily act on plasma membrane to activate signal transduction within the cells, they also exist in the cell nucleus. Recently we showed that phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) is a part of the protein complex on the active ribosomal promoter during transcription. During the first part of my talk, I will discuss the molecular mechanisms by which nuclear phosphoinositides, in particular PIP2, modulate nuclear processes in eukaryotic cells and how its mode of action may differ from the cytosolic signalling pathway. In addition to the roles of PIP2 in transcription, we also showed that PIP2 is required for the stability of cleavage furrow-associated proteins during cytokinesis in fruit flies. In the second part of my talk, I will describe the mechanism of PIP2 regulation of coordinated plasma membrane remodelling and cytoskeletal rearrangement.

Hücre fonksiyonlarının düzenleyicisi olarak fosfoinositidler

Fosfoinositidlerin ana görevi hücre membranında sinyal iletimini aktif hale getirmek olmakla birlikte hücre çekirdeğinde de varlıkları gösterilmiştir. Yaptığımız son çalışmada, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat (PIP2) molekülünün transkripsiyon esnasında aktif ribosomal promotorlar üzerindeki protein kompleksinin bir üyesi olduğunu gösterdik. Konuşmamın ilk kısmında fosfoinositidlerin, özellikle de PIP2'nin, hücrenin çekirdek fonksiyonlarını nasıl düzenlediğini ve bu düzenleme şeklinin sitozolik sinyal iletimi yollarından nasıl farklı olduğunu tartışacağım. PIP2'nin transkripsiyondaki rolünün yanı sıra, hücre bölünmesinin son aşaması olan sitokinezde de rol oynadığını meyve sinekleri üzerinde yaptığımız çalışmada gösterdik. Konuşmamın ikinci kısmında, hücre membranının düzenlenmesi ve hücre iskeletinin yeniden yapılması arasındaki koordinasyonda PIP2'nin görevleri üzerinde duracağım.

TCCACG AAGGGA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTCT CAACGG AGCTCT AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTGAG AGCTCT AACGGG AAGGCA
TATCCA CTGCTC AGCTCT AACGGG AAGGCA
CGCTGAC TGC CAGCTCT AACGGG AAGGCA
ACACCATCT CAGCTCT AACGGG AAGGCA
GGAGTTG AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA
AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
AGGCTT CAGCTCT AGGCTT CAGCTCT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Arzu KARABAY - KORKMAZ

İstanbul Teknik Üniversitesi
Istanbul Technical University

İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Türkiye

Istanbul Technical University, Faculty of Arts and Sciences,
Department of Molecular Biology and Genetics, TURKEY

OTURUM 3 - SESSION 3 Moleküler Sinir Bilim Molecular Neuroscience

Nörodejenerasyonda Mitotik Reaktivasyon ve Nöronal Dallanmada p53 Proteininin Rolü

Nörodejenerasyona uğrayan nöronlarda mitotik yönelme davranışının sebeplerini aydınlatmak üzere, nörodejenerasyon mekanizmasında etkili olduğu düşünülen PKC proteininin aktive edildiği nöronlar incelendiğinde, nöronlarda siklinD artışı ile beraber morfolojik farklılıklar gözlemlenmiştir. Nöronlarda PKC aktivasyonu sonrasında meydana gelen uzantılardaki morfolojik değişimlere istinaden, nöronların morfolojisini belirlemede önemli olan p60-katanin ile ilgili olarak yaptığımız analizlerde p60-katanin protein seviyesinin yaklaşık 1.5 kat artmış olduğu tespit edilmiştir. p60-katanindeki artışın ardından p53 proteinindeki değişiklikler incelendiğinde ise p53 protein seviyesinde 1.7 kat artış belirlenmiştir. PKC ve p53 ilişkisi arasındaki ön bulgularımıza göre nöronlarda gözlemlediğimiz siklinD proteini artışına eşlik eden p53 ve p60-katanin proteinleri miktarlarındaki benzer artış, bir transkripsiyon faktörü olarak da işlev gören p53'ün p60-kataninin transkripsiyonel regülasyonunda da görevli olabileceği hipotezini öne sürmemize sebep olmuştur. Bu amaçla, p60-katanin proteinini kodlayan KATNA1 geninin ekspresyonundan sorumlu regülatör bölgeleri karakterize etmek için önemli olduğu öngörülen bölgeleri içeren delesyon konstraktları lusiferaz raportör gen ekspresyonu testi aracılığı ile incelenmiş ve bu genin regülasyonunda görevli kritik bölgeler aydınlatılmıştır. Raportör gen testi sonuçlarına göre KATNA1 geninin ifadesini düzenlemede putatif promotor olarak belirlenen bölgenin gen ekspresyonunu aktive etmede tek başına etkili olmadığı; buna karşılık CpG dinükleotidlerinden zengin olan ve yaklaşık 300 bp'lik bir CpG adacığı içeren 5' UTR bölgesinin gen ekspresyonunu aktive etmede kritik role sahip olduğu tespit edilmiştir. Regülatör bölgelerin aydınlatılmasının ardından promotor üzerinde tespit edilen p53 bağlanma bölgesinin p53 proteini ile olan etkileşimi ChIP ve EMSA yöntemleri ile gösterilmiştir. p53'ün p60-katanin promotor bölgesiyle fiziksel etkileşiminin doğrulanmasıyla p53'e bağlı p60-katanin gen ekspresyonu, transkripsiyonel ve translasyonel düzeyde incelenmiş ve uygulanan kantitatif Real Time PCR ve Western Blotlama teknikleri sonucunda mRNA ve protein seviyelerinde anlamlı artışlar görülmüştür. KATNA1 promotorunu takip eden UTR bölgesinin aktivasyonu artırıcı etkisine istinaden, UTR bölgesi incelendiğinde, bu dizide bir IRES (Internal Ribosome Entry Site) bölgesinin bulunduğu tespit edilmiştir. KATNA1 geninin 5' UTR dizisinde bulunan IRES bölgesinin oluşturduğu kompleks yapı ile translasyonel ve CpG dinükleotidlerinden zengin UTR bölgesindeki 300 bp'lik CpG adacığı ile de epigenetik olarak düzenlenebileceği düşünülmektedir.



Duygu GEZEN - AK

İstanbul Üniversitesi

İstanbul University

Lisans eğitimimi 2000 yılında İ.Ü Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünde, Yüksek lisans eğitimimi 2003 yılında doktora eğitimini ise 2009 yılında İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD'da tamamladı. 2000 yılından 2014 yılına kadar aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak hizmet verdi. 2014 yılında doçentlik ünvanını aldı. 2010 yılından beri İ.Ü Bilimsel Araştırma Projeler Birimi Dış Kaynaklı Projeler Bölümü Avrupa Birliği Ofisinde Kurumsal İrtibat Noktası olarak ek görevini sürdürmekte. 2007 ve 2011 yıllarında University of Medicine and Dentistry of New Jersey (UMDNJ) Department of Biochemistry and Molecular Biology, Department of Neuroscience bölümlerinde araştırma deneyimine sahip oldu. 2000 yılından bu yana 1 TÜBİTAK ve 4 BAP projesinde yürütücü ve 1 uluslararası, 4 TÜBİTAK, 7 BAP projesinde ise yardımcı araştırmacı olarak; olmak üzere toplam 16 projede görev aldı. 2011 yılından beri Alzheimer Association isimli uluslararası kuruluşta 3 adet proje hakemliği yaptı. 2014 yılı itibarıyla SCI kapsamındaki Journal of Alzheimer's Disease isimli dergisinde yardımcı editörlük görevine uygun görüldü. 2011 yılında Tıbbi Biyoloji ve Genetik Derneği tarafından verilen Prof. Dr. Altan Günalp İkincilik Ödülü'nü; 2004, 2009, 2011 yıllarında Alzheimer's Association'dan seyahat ve konaklama bursunu; 2007 yılında Beyin Araştırmaları Derneğinden Yurtdışı Eğitim Bursu'nu aldı. Katıldığı 10 uluslararası toplantıda 23; 13 ulusal kongrede 25 adet bildiri sundu. Şu ana kadar SCI ve SCI-E dergilerde yayınlanmış 17 adet makalesi 280'nin üzerinde atf almıştır. Halen Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak görevine devam etmektedir.

OTURUM 3 - SESSION 3 Moleküler Sinir Bilim Molecular Neuroscience

Alzheimer ve Parkinson tipi nörodejenerasyonda bir sekosteroid hormon: vitamin D

Alzheimer hastalığı (AH) ve Parkinson hastalığı (PH) yaşlılarda en sık rastlanan ilerleyici nörodejeneratif hastalıklardır. AH, nöronların içinde nörofibril yumakları ve hücre dışı alanlarda amiloid plakların birikimi ile tanımlanan bir demans tipi ve davranış bozukluğu hastalığı iken, PH temel olarak nöronların içinde Lewy cisimcikleri birikimi ile tanımlanan bir hareket bozukluğu hastalığıdır. Her iki hastalığın etkilediği beyin bölgeleri ve nöron tipleri birbirinden farklı olsa da protein katlanmasındaki bozukluklar, mitokondri fonksiyon bozuklukları, oksidatif stres gibi nörodejenerasyon mekanizmalarını kapsamaları açısından oldukça benzerlik gösterirler. Günümüzde sağlıklı bir yaşam sürdürmek için en önemli faktörlerden birinin vitamin D seviyesi olduğu kabul edilmektedir. 1-25 dihidroksivitamin D3 veya 1-25 dihidroksikolekalsiferol (1,25(OH)2D3) vitamin D'nin hormonal olarak aktif formu olan bir sekosteroid hormondur. Ancak halen başlangıçtaki yanlış isimlendirmeden dolayı vitamin olarak sınıflandırılmaktadır. Halbuki vitamin D omurgalıların vücudunda enzimler aracılığı ile üretilen bir steroid hormondur. Grubumuzun son 10 senede yaptığı vitamin D'nin beyindeki görevlerine dair çalışmalarımız ile AH ve PH'nin genetik alt yapısında vitamin D ilişkili mekanizmaların rol oynayabileceğini, Alzheimer patolojisine katılan kalsiyum kanalları, nörotrofik faktör ve oksidatif stresin birincil olarak vitamin D yolakları ile düzenlenebildiğini, "vitamin D'nin verimsiz kullanımı (inefficient utilization of vitamin D)" terimini ilk kez tanımlayarak nörodejenratif hastalıkların patolojisinin sadece vitamin D eksikliğini ve vitamin D ilişkili genlerdeki değişiklikleri değil aynı zamanda vitamin D'nin yetersiz kullanımını da içerdiğini gösterdik.

* Bu çalışmalar TÜBİTAK 111S200 tarafından desteklenmiştir.

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TGC ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AAGGTT CACCTT CTCTAC AGGCGG GGCTAG CCGTGAA AAGGCA CAACGG ATTACG CTGCTC TGC ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AAGGTT CACCTT CTCTAC AGGCGG GGCTAG AGTG TTTA TTCA AGCG CCAC GTG CACC TAA GAGA CTTC ACCT AGGG CTAC TCGT TCCACG AACGGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TGC ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AAGGTT CACCTT CTCTAC AGGCGG GGCTAG CCGTGAA AAGGCA CAACGG ATTACG CTGCTC TGC ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AAGGTT CACCTT CTCTAC AGGCGG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Alzheimer's and Parkinson's type neurodegeneration involvement of a secosteroid hormon: vitamin D

Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD) are progressive neurodegenerative disorders that are seen the most frequent in the elderly. AD is defined as a type of dementia accompanied with the pathology of intracellular neurofibrillary tangles and extracellular amyloid plaques; where PD is defined as a movement disorder with the pathology of intracellular Lewy body. Although the brain regions and the neuron types that are affected by these diseases differ from each other, both diseases share similar neurodegeneration mechanisms. In today's world sufficient vitamin D levels are accepted to be one of the key elements for living a healthy life. Yet, due to its initial misnomer, it is still classified as a vitamin. On the contrary vitamin D is a secosteroid hormone that is synthesized by the certain enzymes in the body. Our studies that focused on determining the roles of vitamin D in brain and that are conducted in the last decade indicated that vitamin D related mechanisms might have key roles in the genetic background of both AD and PD; the calcium channels, neurotrophic factor synthesis and oxidative stress that are involved in AD type pathology can be primarily regulated by vitamin D and its pathways and the pathology of neurodegenerative disorders like AD involves not only vitamin D deficiency and vitamin D associated genes but also inefficient utilization of vitamin D as we have defined the term "inefficient utilization of vitamin D" in the literature for the first time.

* These studies were supported by TUBITAK (Project 111S200)



Deniz Atasoy

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

İstanbul Medipol University, Medical School, Department of Physiology, İstanbul

Deniz Atasoy 2001 yılında Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde lisans eğitimini tamamladı. Aynı yıl ABD'nin Dallas şehrine taşınarak burada bulunan Texas Üniversitesi - Southwestern Medical Center'da doktora çalışmalarına başladı. Prof. Thomas Südhof ve Prof. Ege Kavalalı ortak danışmanlığında 2007 yılında doktoraasını tamamladı. Doktora süresince, beyindeki sinir hücreleri arasında haberleşmeyi sağlayan ve sinaps adı verilen özel bağlantı noktalarının oluşumu ve olgunlaşmasını yönlendiren moleküler mekanizmalar üzerinde çalışmalarda bulundu.

Dr. Atasoy, 2007-2013 yılları arasında Vaşington'da HHMI-Janelia araştırma merkezinde Scott Sternson'un grubunda doktora sonrası çalışmalarını gerçekleştirdi. Buradaki çalışmalarında beyindeki karmaşık sinir ağlarının anlaşılmasına yönelik yeni teknikler geliştirdi ve bu teknikleri iştahı kontrol eden sinir ağlarının yapısı ve işleyişini çözümlmek için kullandı.

Dr. Atasoy 2014 yılından bu yana İstanbul Medipol Üniversitesi'ne bağlı REMER enstitüsünde kurmuş olduğu laboratuvarında araştırmalarına devam etmektedir. Burada beslenme ve metabolik bozuklukların merkezi sinir sistemi mekanizmalarını incelemektedir. Dr. Atasoy, Marie S. Curie Vakfı ve Avrupa Moleküler Biyoloji Organizasyonu (EMBO) olmak üzere AB kaynaklı iki projenin, 1001, 3501 ve 3001 olmak üzere TÜBİTAK kaynaklı üç projenin yürütücüsüdür.

Seçili yayınlar:

Atasoy D., Betley N., Scheffer L., Wei-Ping L., Su H., Sertel S.M., Simpson J.H., Fetter R., Sternson S.M., A genetically specified connectomics approach applied to long-range feeding regulatory circuits. Nature Neurosci. 2014 Dec;17(12):1830-9.

Atasoy D., Betley N., Su H., Sternson S.M. Deconstruction of a neural circuit for hunger. Nature 2012 Aug 9;488(7410):172-7.

Magnus C.#, Lee P.#, Atasoy D.#, Su H., Looger L.L., Sternson S.M. Chemical and genetic engineering of selective ligand-ion channel interactions. Science 2011 Sep 2;333(6047):1292-6

Yang Y., Atasoy D., Su H., Sternson S.M. Hunger states switch a flip-flop

OTURUM 3 - SESSION 3 Moleküler Sinir Bilim Molecular Neuroscience

Optogenetic Manipulation of Neuronal Circuits Regulating Feeding Behavior

New tools for mapping and manipulating molecularly defined neural circuits have improved the understanding of how the central nervous system regulates appetite. Activation of starvation-sensitive AGRP neurons can rapidly elicit behavioral state similar to food deprivation, which present an entry point for reverse-engineering neural circuits for hunger. We mapped functional synaptic interactions of AGRP neurons with multiple cell populations in mice and probed the contribution of these distinct circuits to feeding behaviour using optogenetic and pharmacogenetic techniques. We have also developed tools for detailed structural analysis of AGRP neuronal connections using serial-section electron microscopy. Our results characterized some basic features of functional and anatomical circuit organization for AGRP axon projections.

Beslenme Sinir Ağlarının Optogenetik Manipülasyonu

Beyin ağlarını çözümlmek için geliştirilen yeni yaklaşımlar sayesinde merkezi sinir sisteminin iştahı kontrolüne dair bilgilerimiz önemli ölçüde ilerledi. Tok farelerde açlığa duyarlı AGRP nöronlarının uyarılması sayesinde besin yokluğu durumuna benzer davranışları tetiklemek mümkün. AGRP nöronlarının bu özelliği beslenme davranışını düzenleyen sinir ağlarını tersine mühendislik yaklaşımıyla anlamaya fırsat oluşturmaktadır. Çalışmalarımızda optogenetik ve farmakogenetik teknikleri kullanarak AGRP nöronlarının sinaptik bağlantılarını ve bu bağlantıların beslenme davranışına olan katkılarını inceledik. Ayrıca AGRP nöronlarının sinaptik bağlantılarını morfolojik açıdan detaylı olarak inceleyebilmek için yeni teknik yaklaşımlar geliştirdik. Çalışmalarımız sonucunda bu önemli nöron grubunun bağlantılarını fonksiyonel ve morfolojik olarak irdelemiş olduk.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
AGTGT CAACGG TTTA AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGAC TGC CAGT TGC
ACACCATCT CAGT
GGAGTTG CAGT
AAGAGATAGAA CAGT
AGGCTT CAGCTT CAGT
CTCTAC GAACCA CAGT
CTCTCA CATTAT CAGT
AGGCGG TGGGT TAGAGC
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



memory circuit via a synaptic AMPK-dependent positive feedback loop.

Cell 2011 Sep 16;146(6):992-1003

Yang Y., Atasoy D., Su H., Sternson S.M. Hunger states switch a flip-flop memory circuit via a synaptic AMPK-dependent positive feedback loop.

Cell 2011 Sep 16;146(6):992-1003



Salih ŞANLIOĞLU

Akdeniz Üniversitesi , Antalya
Akdeniz University, Antalya, Turkey

After graduating from the School of Veterinary Medicine, Selcuk University, Türkiye, Dr. Salih Sanlioglu attended the Ohio State University College of Medicine, where he obtained his Master's (1992) and PhD (1996) degrees in the field of Molecular Genetics. Following completion of his postdoctoral training at the Human Gene Therapy Institute of University of Pennsylvania (1997) and internal medicine research fellowship at the Gene Therapy Center of University of Iowa (2002), He has joined the medical faculty of Akdeniz University, Antalya, Türkiye, and subsequently established the first human gene therapy facility in the country. Although, his initial studies mainly concerned gene therapy of cancer, his latest research interest specifically focuses on gene and cell therapy of diabetes due to widespread prevalence of the disease. As being the author of numerous research articles published in the prominent gene therapy journals, he constantly thrives upon novel genetic discoveries, which might one day make diabetes a treatable disease. One of his ultimate goals is to treat diabetes using 3rd generation of HIV-based Lentiviral vectors with antidiabetic properties as he currently works as a full professor at the Human Gene and Cell Therapy Center of Akdeniz University Hospitals and Clinics.

OTURUM 4 - SESSION 4 Gen Teknolojileri ve Tıptaki Uygulamaları Gene Technologies and Medical Applications

3 Jenerasyon Lentivirus aracılı Vazoaktif İntestinal Peptid gen naklinin obezite bağımlı Tip 2 Diyabet deney hayvan modelinde terapötik etkinliği

İnsulin dirençliliği, glukoz intoleransı ve akabinde hiperglisemi gelişimiyle karakterize beta hücre kaybına yol açan bir hastalık olarak tanımlanan Tip 2 Diyabet (T2DM); günümüzde mortalite oranı oldukça yüksek, çağın en yaygın hastalıklarından bir tanesidir. İnsulinotropik, anti-inflamatuvar etkili ve immun-tolerans oluşturuca ajanlar T2DM tedavisinde umut vaat ettiğinden, genomumuzda lokalize benzer özellikler taşıyan genlerden bir tanesi de Vazoaktif İntestinal Peptid'dir (VIP). Ancak VIP dokularda yaygın olarak sentezlenen peptidazlara oldukça duyarlı olduğundan (DPP-4), bu peptid her hangi bir etki gözlemlemek için VIP'nin vucuda sürekli infüzyonu veya çoklu enjeksiyonu gerekmektedir. Bu çözümler de pratik açıdan tedavide uygulanabilir olmadığından, in vivo sürekli VIP gen sentezi sağlayabilmek ancak yeni gen nakli metodlarının geliştirilmesiyle mümkündür. Hem vucutta etkin VIP sentezi sağlayabilmek hem de VIP'nin terapötik etkinliklerinin diyet indüklü obezite (DİO) bağımlı T2DM deney hayvan modelinde test edebilmek için; VIP geni taşıyan HIV tabanlı 3. Jenerasyon lentiviral vektörler (LentihVIP) inşa ettik. Beta galaktosidaz (LacZ) geni kodlayan lentiviral vektörler (LentiLacZ) in vivo çalışmalarda kontrol vektörü olarak denirken, kırmızı floresan proteini kodlayan lentiviral vektörler de (LentiRFP) vektör üretiminin optimizasyonunda kullanıldı. Gen naklinde hedef organlardan olan karaciğer (HepG2) ve pankreasda (MIN6 beta hücre hattı) LentiVIP kaynaklı transgen sentezi immunositokimya ile VIP peptid salınımı ise ELİSA ile teyid edildi. Pankreatik beta hücrelerinde yapılan cAMP üretim ve Glukoz Stimule İnsülin Sekresyon (GSİS) testleri, LentiVIP peptidinin fonksiyonel özelliklerinin açığa çıkartılmasında kullanıldı. Obezite bağımlı T2DM deney hayvan modeli, C57BL/6J farelerin 2 ay süreyle yüksek yağlı yemle beslendikten sonra insulin dirençli ve glukoz intoleransı gösteren farelere 150 mg/kg dozunda Streptozotocin (STZ) enjeksiyonu ile oluşturuldu. Sonuçlarımıza göre; LentihVIP vektörünün obez prediabetik C57BL/6J farelere intraperitoneal enjeksiyonu (İP), insulin dirençliliğini kırıp glukoz toleransını indükledi. Ayrıca LentiVIP terapötik gen nakli, STZ-indüklü diyabet gelişimine karşı bariz bir koruma sağladı. LentiLacZ kontrol vektörü enjekte edilen obez-diyabetik fareler yüksek plazma trigliserid ve kolesterol seviyeleri sergilerken, terapötik gen nakli yapılan (LentiVIP) obez farelerde plazma trigliserid ve kolesterol düzeylerinde bir düşüş gözlemlendi. Tüm bu bulgular, LentihVIP gen naklinin T2DM tedavisinde etkin bir gen terapi metodu olabileceğine işaret etmektedir.

**Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Projeler Komisyonu ve TÜBİTAK (111S157) tarafından desteklenmektedir.*

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG TTCA AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGCTACGC GGTG CGGTGCTACGC
ACACCATCT CACC GGTG ACACCATCT CACC
GGAGTTG TAAA GGAGTTG TAAA
AAGAGATAGAA GAGA AAGAGATAGAA GAGA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCGG TGGGTT AGGCGG TGGGTT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Therapeutic efficacy of an HIV-based lentivirus mediated vasoactive intestinal peptide gene delivery for diabetes

Type 2 Diabetes (T2DM) is characterized by insulin resistance, glucose intolerance and beta cell loss leading to hyperglycemia. Because vasoactive intestinal peptide (VIP) displayed insulinotropic and anti-inflammatory properties, it has been regarded as a novel therapeutic agent for the treatment of diabetes. Despite all these beneficial properties, VIP is extremely sensitive to peptidases (DPP-4) requiring constant infusions or multiple injections to observe any therapeutic effect. Thus, an HIV-based lentiviral vector encoding human VIP (LentiVIP) was constructed to test the therapeutic efficacy of VIP in diet induced obesity (DIO) animal model of T2DM. Similarly, a lentiviral vector carrying beta-galactosidase (LentiLacZ) gene was also generated and used as a control vector in gene delivery studies. VIP gene expression was shown by immunocytochemistry (ICC) and peptide secretion was confirmed by ELISA in HepG2 liver and MIN6 pancreatic beta cell lines. Functional properties of the VIP peptide were demonstrated by cAMP production assay and Glucose Stimulated Insulin Secretion (GSIS). Intraperitoneal (IP) delivery of LentiVIP vectors into C57BL/6J mice significantly increased serum VIP concentrations compared to control animals. Consequently, LentiVIP delivery in DIO animal model of T2DM resulted in improved insulin sensitivity, glucose tolerance, and protection against STZ-induced diabetes in addition to reduction in serum triglyceride/cholesterol levels. All these beneficial results suggested that LentiVIP delivery should be evaluated as a novel therapeutic approach for the treatment of patients with T2DM.

*TUBITAK-111S157

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TCCG ACACCATCT CGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG CCGTGAA AAGGCA TTTA AACGGG AGCTCT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TCCG ACACCATCT CGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG AGTG TTCA AGCG CACC GAGG TAAA GAGA CTTC ACCT AGGG CTAC TCGT TCCACG AAGCGG AGCTCT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TCCG ACACCATCT CGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG CCGTGAA AAGGCA TTTA AACGGG AGCTCT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TCCG ACACCATCT CGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Derin KESKİN

Akdeniz Üniversitesi , Antalya

RESEARCH EXPERIENCE

Instructor in Medicine. Harvard Medical School. Dana-Farber Cancer Center. (2012-Current)

Research Scientist II Broad Institute of Harvard and MIT (2015- Current)

Instructor Boston University. (2015-Current)

Research Fellow, Dana-Farber Cancer Institute. Harvard Medical School (2005-2011).

Postdoctoral Research Fellow, Department of Molecular and Cellular Biology, Harvard University (2003-2005)

Graduate student, Institute of Molecular Medicine and Genetics. IMMAG, Medical College of Georgia (1997-2002)

EDUCATION

2002 Ph.D. Immunology, Cellular Biology and Anatomy

Medical College of Georgia, Augusta, Georgia. USA.

1997 B.Sci Bachelor of Science in Biomedical Science.

Istanbul University. Cerrahpasa Medical School, Istanbul. Turkey,

TEACHING EXPERIENCE

Instructor at Metropolitan College, Boston University. (2015-)

Instructor in Medicine, Harvard Medical School.(2012-)

Tutor and teaching assistant, Medical College of Georgia (1998-2000)

TEACHING AWARD

Excellence in Tutorial Facilitation Award 2013-2015 Harvard Medical School.

PATENT

Reinherz EL, Brusic V, Zhang GL, Keskin DB, Deluca DS, 00530-00287P01, Oligonucleotide array for precise HLA typing. (2010)

National Institutes of Health (NIH) Committes.

2010-2014 Human Immune Profiling Consortium.

Assays and Samples committee member.

2010-2014 Human Immune Profiling Consortium.

Bioinformatics committee member.

Reviewer: Molecular Medicine, Journal of Immunological Methods, Advances in Clinical Chemistry, Neurotoxicity Research, Journal of Investigative Dermatology, European Academy of Dermatology and Venereology Journal.

BIBLIOGRAPHY (50 total publications)

OTURUM 4 - SESSION 4 Gen Teknolojileri ve Tıptaki Uygulamaları Gene Technologies and Medical Applications

CD8 T hucreleri üzerinden HPV-16 virusune karsi tumor asisi gelistirilmesi.

Yuksek riskli human papilloma virus (HPV) kronik enfeksiyonlari dunyada rahim agzi, girtlak kanseri gibi bircok kansere sebep olmaktadır. Dunyadaki yeni kanser vakalarinin yuzde besten fazlasi HPV virus enfeksiyonlari sonucu olusmaktadır. Bircok hasta HPV virusunu dogal yoldan kendi T hucreleri bagisiklik sistemi araciligiyla yenmektedir. HPV-16 virusu E6 ve E7 proteinleri ile tumor olusumunu saglamaktadır. T hucreleri enfekte epitel hucrelerindeki virus antigenlerini tanirlar. Bu virus antijenleri bunyeye yabanci oldugundan tumor asisi icin ideal hedeftirler. E6 ve E7 virus proteinlerinden yirmibir adet CD8 T hucreleri antijeni bilgisayar yardimiyla tahmin edildi. Bu yirmi bir antijenin icinden yanliz bir tanesi tumor hucrelerinde ve rahim agzi kanseri tumor biopsilerinde Mass Spectromery analizi ile bulundu. E711-19 antijeni liposome ve yag karisimiyla asi haline getirildi. Bagisikli cevabini yukseltmek icin asiya tetanos toksininden bir peptid de eklendi. Gelistirdigimiz HPV-16 asisina Amerikan ilac ve gida dairesi tarafından insanlarda denenmek uzere izin verildi. HPV-16 kanser asisi Harvard Tip Fakultesinde, Dana Farber kanser enstitusunda insanlar uzerinde denenmektedir.

CD8 T cell based HPV-16 specific Tumor vaccine design.

Chronic infection with high-risk human papilloma viruses (HPV) is the worldwide cause of a variety of cancers, such as cervical, anal, vulval, vaginal, penile, and oropharyngeal cancer. Worldwide, more than five percent of all new cancers are attributable to high risk HPV infections. In most patients T cells naturally eliminate the majority of chronic HPV infections by recognizing epitopes displayed on virally infected epithelium. The transforming potential/tumor inducing capacity of this high risk HPV is mediated by two viral onco-proteins, E6 and E7. These are viral foreign tumor antigens, making them attractive targets for therapeutic vaccines. We predicted 21 potential CD8 T cell epitopes from E6 and E7 genes. Of these a single E711-19 epitope was detected by Mass Spectrometry analysis of HPV-16 transformed cancer cell lines. Of the twelve cervical cancer biopsies analyzed, ten of them were also positive for E711-19 epitope. E711-19 epitope was formulated in a liposome/oil immersion together with a T cell helper epitope from Tetanus toxin. The resulting HPV-16 specific cancer vaccine was produced by Immunovaccine corporation Halifax Canada. This vaccine identified as E7 Depovax is approved for Human trials by the Food and Drug administration and currently is in testing at Harvard Medical School, Dana Farber Cancer Institute.



Sinan GÜVEN

Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

Dr. Sinan Güvendoku mühendisliği ve kök hücreler alanındaki doktorasını Basel Üniversitesi'nde (İsviçre) tamamladı. Kimya lisans ve biyoteknoloji yüksek lisans eğitimini ODTÜ'de gerçekleştirdi. Doktora çalışmalarıyla kök hücreleri kullanarak büyük ölçekli damarlaştırılmış kemik grefleri hazırlanması üzerine yapmıştır. Erişkin kök hücrelerinin dönüştürülmesi ve klinik alanlarda kullanılması deneyimleri arasındadır. Dr. Güven'in Harvard Tıp Okulu ve Brigham and Women's Hastanesindeki doktora sonrası çalışmaları sırasında 3-boyutlu aşağıdan-yukarıya (bottom-up) doku mühendisliği birleştirme teknolojileri ve mikroakışkan sistemler üzerine yoğunlaşmıştır. Bununla beraber rejeneratif ve kişisel tıp uygulamalarına yönelik gerçek doku ve organ fonksiyonlarını taklit eden modeller geliştirmiştir. Dr. Güven, Stanford Canary Erken Kanseri Teşhisi Merkezi'nde biyomühendislik araçlarını kullanarak kanser araştırmaları için yenilikçi mikro-çevreler tasarlamıştır. Mayıs 2015'te İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi'ne katılarak Terapötik Biyomühendislik Labı'nı kurdu.

Dr. Sinan Güvengot his PhD on Tissue Engineering and Stem Cells from University of Basel, Switzerland. He has B.S in Chemistry and M.S in Biotechnology both from Middle East Technical University, Turkey. During his PhD he worked on engineering large scale vascularized bone grafts with human adipose tissue derived stromal cells. He has expertise on adult stem cells, their differentiation and utilization in clinical trials. Dr. Güven's postdoctoral research at Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital was focused on engineering 3D models for bottom-up tissue engineering using assembly technologies and microfluidic systems. He developed model systems, recapitulating physiological responses of tissues and organs for regenerative and personalized medicine. Dr. Güven worked at Canary Center at Stanford for Early Cancer Detection where he applied bioengineering tools to design novel microenvironments in cancer research. In May 2015 he joined İzmir Biomedicine and Genome Center as group leader of Therapeutic Bioengineering Lab.

<http://ibg.deu.edu.tr/index.php/research/basic-research/regenerative-medicine/guven-lab>

OTURUM 5 - SESSION 5 Kök Hücre , Stem Cell

Rejeneratif Tıpta Biyomühendislik Uygulamaları

Doku mühendisliği günümüz tıbbi tedavi araçlarına yardımcı olarak yeni doku ve organların yada doku modellerinin yapay olarak kontrolü bir şekilde tasarlanıp yeniden yapılması amacını hedeflemektedir. Tasarlanan dokuların hasarlı organa yada bölgeye implante edilmesiyle vücudun iyileşmesine katkıda bulunarak hızlandırması ve rejenerasyonu sağlaması amacını güder. Doku mühendisliği yöntemi aynı zamanda klinik araştırmalar ve ilaç endüstrisi için model doku/organ geliştirmeye olanak sağlamaktadır. Bu yöntemin en önemli yararları 1) hastanın kendi hücrelerini kullanarak geliştirilen doku modeliyle hastaya en uygun ilacın yada ilaç dozunun ayarlanmasını sağlamakta, 2) hayvan deneylerini azaltarak etik kaygıları en aza indirmek, 3) yeni ilaç ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine uygun platformlar oluşturmaktadır ve son olarak 4) var olan cerrahi yöntemlere ek olarak alternatif ve yenilikçi teknikler geliştirerek zarar görmüş doku ve organların iyileşmesini sağlamak olarak sıralanabilir. Bu alanda kök hücreler doku onarımında büyük rol üstlenmelerinden dolayı yenileyici tıp ve doku mühendisliği uygulamalarında yığın olarak kullanılmaktadırlar. Kök hücreler kullanılarak geliştirilen yapay dokuların fonksiyonlarını yerine getirmesi ve uzun ömürlü olmaları in vitro ve in vivo koşullarda olgunlaşma aşamalarına bağlıdır. Geliştirilen 3-boyutlu temelden yukarıya (bottom-up) rejeneratif tıp uygulamaları biyomühendislik alanına yeni boyutlar kazandırmıştır. Bunların yanında inovatif yöntemlerin ve mühendislik alanındaki gelişmelerin sağlık bilimlerine doğrudan uygulamaları biyotıp alanında çip-organ gibi yeni platformları kazandırmıştır. Bu sunumda kök hücrelerin temelden yukarıya doku mühendisliği yaklaşımı ve mikroakışkan çip sistemlerin kullanılmasıyla geliştirilen yapay dokuların tıbbi kullanımları tartışılacaktır. Öte yandan özellikle son yıllarda mikroakışkan sistemlerle tek hücre genomik analizleri ve bunların kanser araştırmalarında sunduğu olanaklar ele alınacaktır.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT TTTA AGCTGT TTTA AGCTGT
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGCTAC TGC CACC GTGT CGGTGCTAC
ACACCATCT CAGTTG ACACCATCT CAGTTG
ATAAAGGTG TAAA ATAAGGTG TAAA
AAGAGATAGAA GAGA AAGAGATAGAA GAGA
AGGCTT CACCT ACCT AGGCTT CACCT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGT TAGAGC AGGCCG TGGGT
GGCTAG TCGT GGCTAG TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Biomedical Applications in Regenerative Medicine

Tissue engineering aims to design and generate new tissues and organs or their models to support current medical therapeutics. By implanting designed tissues to the defect site, it is expected to enhance the healing and support the regeneration. Tissue engineering approach also provides the platforms for clinical research and pharmaceutical industry. The main advantages of this technique can be defined as: 1) By developing disease model using autologous cells, patient can get the most effective medication with the optimum dosage. 2) Decreases the usage of animal models and minimizes the ethical concerns. 3) Provides innovative platforms for generation of new drugs and therapeutics, and 4) Contributes the existing surgical techniques by suggesting alternative and novel methods for repairing damaged tissues and organs. Stem cells are widely used in regenerative medicine and tissue engineering due to their excessive roles in tissue regeneration. Enabling and sustaining the function of artificial tissues generated by using stem cells depend on their in vitro and in vivo maturation. 3D bottom-up regenerative medicine applications bring new perspectives to bioengineering. Moreover, the progress and the innovative approaches in engineering directly affect health sciences and bring new platforms in biomedicine such as organ-on-a-chip technologies. This talk will focus on utilization of stem cells in bottom-up tissue engineering and development of artificial tissue models using microfluidic chip systems. Additionally it will discuss the novel microfluidic systems for single cell analysis and their applications in cancer research.



Esra ÇAĞAVİ

Medipol Üniversitesi, İstanbul

I have received my bachelor's degree from the Department of Molecular Biology and Genetics at Bosphorus (Bogazici) University in 2002. The following year, I have joined Dr. Gerry Weinmaster's lab at the Biological Chemistry Department at UCLA. There, I was interested in elucidating the mechanism of activation of Notch signaling in the mammalian system. Due to its high importance and relevance in normal and diseased state, I have examined ADAM metalloprotease mediated cleavage of Notch receptor, which is a requirement for signaling activity, and which could serve as a therapeutic target. Our study demonstrated that the metalloproteases required for ligand-induced or ligand-independent shedding of Notch receptor are in fact different. My studies revealed that while ADAM10 is absolutely required for normal Notch1 processing induced by ligand, ADAM17 is exclusively required for ligand-independent, dysregulated Notch1 activity.

After completing my graduate studies at UCLA, I have joined Dr. Yibing Qiang's lab at the Stem Cell and Cardiovascular Research Center at Yale University. As heart disease is the leading cause of death in the world, I was interested in specializing in understanding cardiac development and disease at the molecular level. Particularly, I was focused on potential role of stem cells and stem-cell derived cells in cardiac development and regeneration. Through my post-doctoral studies, I had experience in signaling mechanisms in stem cell differentiation, basic cardiac tissue engineering techniques and derivation of induced pluripotent stem cells (iPSC) approach for disease modelling. This work has been instrumental and laid the foundation for my own research group at REMER in Istanbul Medipol University.

The current interests of my lab at REMER are:

- Disease on-a-dish models: Modelling disease in vitro by induced-pluripotent stem cells-derived from cardiovascular patients
- Understanding molecular mechanisms of cardiac development and disease
- Developing novel tissue engineering approaches for cardiac tissue generation for heart repair

OTURUM 5 - SESSION 5

Kök Hücre , Stem Cell

Embriyonik ve uyarılmış pluripotent kök hücrelerin kalp hücrelerine farklılaşmasında BMP sinyal yollarının rolü ve kardiyak hastalık modelleri

Embryonik ve erişkin kalplere bulunan kardiyovasküler kök/progenitör hücrelerinin (KPH) keşfi ve kök hücre kültürü koşullarının oluşturulması, temel ve klinik araştırmalar için umut verici bir gelişmedir. Çeşitli KPH popülasyonları tespit edilmekle beraber, bu progenitörlerin kendini yenileme ve farklılaşma yollarındaki moleküler mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bu durum göz önüne alınarak, Isl-1 (Isl1) transkripsiyon faktörünün ekspresyonu ile tanımlanmış KPH'lerinin kalp kası hücrelerine farklılaşmasında görev alan sinyal yollarını inceledik. Bu çalışmamızda, GFP ekspresyonu ile Isl1-KPH'lerin tanımlanması ve saflaştırılmasına olanak sağlayan transgenik bir fare modelinde elde edilen embriyonik kök hücre hattı kullanılarak Isl-1 eksprese eden KPHler izole edildi. GFP + Isl1 hücreler FACS hücre ayırma cihazı ile saflaştırılıp çeşitli sinyal molekülleri ile stimüle edildi. KPH'lerin moleküler düzeyde progenitör özelliklerini ve farklılaşmış hücreleri karakterize etmek için, kantitatif RT-PCR, immünohistokimyasal ve akım sitometrisi yöntemleri uygulandı. KPH türevli kardiyomyositlerin elektrofizyolojik özelliklerini incelemek üzere kalsiyum geçiş analizleri ve Patch-clamp analizi kullanıldı. Çalışmalarımız embriyonik kök hücrelerin yönlendirilmesi sonucu saflaştırılan KPH'lerin kardiyomyositlere, düz kas ve endotelial hücrelere farklılaşma kapasiteleri olduğunu göstermiştir. Isl1-KPH kökenli kardiyomyositler embriyonik kalpten izole edilen kardiyomyositlere benzer elektrofizyolojik özellikler sergilemektedirler. Önemli olarak, BMP4 sinyal yolağı Isl1-KPH'lerde proliferasyonu artırarak ve apoptozu önleyerek kardiyomyogenezin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artışını sağlamıştır. Bununla beraber, BMP4-aracılı KPH farklılaşmasının TBX transkripsiyon faktörlerinin gen ifadelerinde anlamlı artışa neden olduğu görülmüştür. Kardiyak onarımda yenileyici tıp stratejileri geliştirme için önemli bir konu optimal hücre kaynaklarını tespit edip etkili kültür koşulları uygulayabilmektir. BMP4 sinyal yolağının saf bir kardiyak progenitör popülasyonunda kardiyomyogenez indüklediği ilk kez bu çalışmada gösterilmiştir. KPHlerin daha sonraki karakterizasyonu ve BMP-aracılı doku mühendisliği teknikleri kardiyak yenilenme için kardiyak kası oluşumunu artırmak için potansiyel oluşturmaktadır. Sonuç olarak, embriyonik kök hücre türevli kardiyak progenitörler ve farklılaşmış kardiyak hücreler temel araştırmalar ve hücre bazlı tedaviler için yenilenebilir ve ideal bir kaynak oluşturmaktadır.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGA TTTA AACGGG AACGGA
AGCTGT CAACGG AGCTGT AACGGA
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTCTAC TCC GGTCTAC TCC
ACACCATCT CACG ACACCATCT CACG
CGAGTTG CAGTTG CAGTTG CAGTTG
ATAAGGTG TAAA ATAAGGTG TAAA
AAGAGATAGAA GAGA AAGAGATAGAA GAGA
AGGCTT CAGCTT AGGCTT CAGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCGG TGGGTT AGGCGG TGGGTT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Generation of embryonic and induced pluripotent stem cells-derived cardiomyocytes by BMP stimulation and cardiac disease modelling

The recent discovery of cardiovascular stem/progenitor cells (CPC) in embryonic and adult hearts as well as establishing conditions for stem cell cultures opened a new avenue for basic and translational research. Although, various CPC populations have been identified, molecular mechanisms in self-renewal and differentiation of these progenitors still remain to be resolved. Recently, we investigated signaling pathways in generation of heart muscle cells from a novel population of cardiovascular progenitors characterized by expression of Isl1 (Isl1) transcription factor. Isl1-expressing CPCs were isolated from ESC lines derived from a transgenic mouse, that allows for Isl1-CPC identification by GFP expression. GFP+ Isl1 progenitors were isolated by FACS-sorting and were stimulated with various signaling molecules. In order to characterize CPCs and their progeny at the molecular level, qRT-PCR and immunocytochemical analysis were employed. The electrophysiological properties of CPC-derived cardiomyocytes were determined by patch clamp analysis and by measuring calcium transients. Our studies demonstrated that purified CPCs had the ability to differentiate into cardiomyocytes, smooth muscle cells and endothelial cells. Isl1-CPC derived cardiomyocytes exhibited embryonic-like electrophysiological characteristics. Moreover, Bmp4 signaling lead to a robust enhancement of cardiomyogenesis in Isl1-CPCs through enhancing proliferation and preventing apoptosis. Furthermore, Bmp-mediated CPC differentiation resulted in upregulation of Tbx transcription factors. An important challenge for regenerative strategies for cardiac repair is to identify optimal cell source and to employ efficient derivation approaches. Our current study is the first to show that Bmp signaling induces cardiomyogenesis in a pure populations of cardiac progenitors. Further characterization of CPCs in the human system and Bmp-mediated tissue engineering techniques has the potential to enhance cardiac muscle formation for heart repair. To this end, ESC-derived cardiac progenitors and differentiated cardiac cells can provide a renewable and ideal source for basic research and for cell-based therapies.

TCCACG AAGCGG AGCTCT GGACAG TATCCA CCGTCT ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC AGGCTG GGCTAG

CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTCTG CCGTCT TACCTG ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC AGGCTG TGGGCT TAGAGC

AGTG TTCTA AGCG CCACG GGTG AAGGCA CAACGG ATTCTG CCGTCT TACCTG ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC AGGCTG TGGGCT TAGAGC

TCCACG AAGCGG AGCTCT GGACAG TATCCA CCGTCT ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC AGGCTG GGCTAG

CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTCTG CCGTCT TACCTG ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC AGGCTG TGGGCT TAGAGC

GAAC CCAT TGTG CTGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Evren ALICI

Karolinska Institutet, SWEDEN

Assistant Professor, Gene and Cell Therapy Group, Center for Hematology and Regenerative Medicine (HERM), Division of Hematology, Department of Medicine, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden Principal Investigator, Center for Diseases of Aging, Vaccine and Gene Therapy Institute of Florida Visiting Professor, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL, USA Dr. Alici received his M.D. degree from Ege University, Faculty of Medicine, Izmir Turkey, and his Ph.D. in Hematology from the Karolinska Institutet in Stockholm, Sweden. He did post doctoral research in genetic modification of natural killer cells. He is vice president of the Swedish Society of Gene and Cell Therapy, and a member of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Nordic Blood and Marrow Transplantation Society, the American Society of Hematology, and the European Society of Gene and Cell Therapy. Dr. Alici's translational research in cell and gene therapy focuses on human NK cells. He has published numerous related articles and holds patents in large-scale expansion of primary human NK cells. Dr. Alici recently established his satellite laboratories at the Center for Diseases of Aging, Vaccine and Gene Therapy Institute of Florida and at Nova Southeastern University.

design of future NK cell therapy products. We believe that the results from this project will facilitate cancer immunotherapy with patient tailored NK cell products for the treatment of hematological malignancies.

OTURUM 5 - SESSION 5 Kök Hücre , Stem Cell

Natural killer cell based therapies in haematological malignancies

A century after the initial proposition that the immune system has the capacity to fight against tumors, evading destruction by immune cells is now well recognized as a hallmark of cancer. Ability of Natural Killer (NK) cells to recognize and kill tumor cells without requirement of prior antigen exposure highlighted the importance of NK cells as promising agents for cell-based cancer therapies. However, representing only a minor fraction of human lymphocyte population, their skewed phenotype and impaired functionality during cancer progression necessitates the development of clinical protocols to activate and expand high numbers of NK cells ex-vivo to be able to infuse sufficient numbers of functional NK to the cancer patients. Initial attempts of NK cell-based clinical trials suggested that NK cell infusion is safe and feasible with almost no NK cell-related toxicity. Most importantly, complete remission and disease free survival is revealed in a number of patients with hematological malignancies. Furthermore, successful adoptive cell therapies with NK cells from haploidentical killer immunoglobulin-like-receptor-ligand mismatched donors have also been achieved. Even though, recent decades have witnessed extraordinary improvements in the use of NK cell against malignancies, the key NK cell/tumor and tumor microenvironment interactions that may result in NK cell suppression upon reinfusion are not fully elucidated. Within this context, genetic modification of NK cells may provide new possibilities for developing effective cancer immunotherapies by improving NK cell responses and make them less susceptible to the tumor and its microenvironment. NK cells are crucial for host immunity due to their ability to detect and kill infected and transformed cells. However, during the cancer progression, NK cell functionality will be impaired because of the immunosuppressive effect of the tumor/tumor microenvironment, which results in hyporesponsiveness against autologous tumor cells. This negative effect of tumor microenvironment on NK cells can be reverted by ex vivo expansion and long-term activation with IL-2, however, the key NK cell receptor/tumor ligand interactions that may enhance NK cell recognition and responses against various tumor types are not fully understood or yet to be discovered. We aim to determine the receptor-specific impact of tumor cells and tumor stroma on NK cells through establishing a co-culture model mimicking the NK/tumor interactions by expressing different tumor ligands as well as activating and inhibitory NK cell ligands on the mesenchymal stem cell (MSC) surface. Moreover, by combining this with a novel NK cell manufacturing strategy, using umbilical cord blood (UCB) hematopoietic stem cells to differentiate and expand NK cells, we aim to investigate the impact of tumor stroma/tumor on NK cell differentiation and maturation. Thus, this will provide an understanding of the possible negative effects of tumor stroma on NK cells differentiation and maturation as well as provide additional insight on how to overcome this setback for the

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
AGTGT CAACGG TTCA AGTGT CAACGG
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGACTGC GTGT CGGTGACTGC
ACACCATCT CACC ACACCATCT
GGAGTG GGAG GGAGTG
AAGAGATAGAA TAAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT CTTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA ACCT CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT AGGG CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGCT CTAC AGGCCG TGGGCT
GGCTAG TAGAGC TCGT GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



design of future NK cell therapy products. We believe that the results from this project will facilitate cancer immunotherapy with patient tailored NK cell products for the treatment of hematological malignancies.



Ekim TAŞKIRAN

Hacettepe Üniversitesi, Ankara

2005'te Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden mezun oldu. Yüksek Lisans ve doktora çalışmalarını aynı üniversitenin Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda 2012 yılında tamamladı. Doktora çalışmaları sırasında otoinflamatuar hastalıklarda işlevsel genomik çalışmalarda bulundu. 2012 yılında yine aynı üniversitenin Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na uzman kadrosuyla atandı. Bu dönemde bazı nadir hastalıklarda yeni gen tanımlamasına yönelik çalışmalara katıldı ve 4 yeni hastalık geninin tanımlandığı yayınlar katkı sağladı (PTPRO, DGKE, TMC01, ANKS6). Bu dönemde Hacettepe Üniversitesi bünyesinde yeni nesil dizileme teknolojisinin kurulmasında etkin rol oynadı. 2014 yılında yardımcı doçent kadrosuna atandı. Dr. Taşkiran'ın SCI kapsamındaki dergilerde yayınlanmış 11 yayını ve bu yayınlara yapılmış 150'nin üzerinde atfı bulunmaktadır. Halen nadir hastalıklarda yeni genlerin saptanması ve hastalık modellerinin oluşturulması konularında çalışmalarını sürdürmektedir.

OTURUM 6 - SESSION 6 Genetik Hastalıkların Moleküler Temeli Molecular Basis of Genetic Diseases

Mendel Hastalıklarında Tüm Ekzom Dizileme

Mendel hastalıkları tanım itibarıyla “nadir” olarak kabul edilmektedir. Ancak ülkemizde akraba evliliğinin yüksek oranda görülmesi otozomal resesif nadir hastalıkların insidansında artışa sebep olmaktadır. Genetik hastalığı bulunan birçok bireye kesin tanı konamamaktadır. Mendel hastalıklarına tanı konması ve yeni tedavi yaklaşımlarının keşfedilmesinde bir çok engel mevcuttur: Bunların başında, nadir hastalıklara neden olan tüm genlerin henüz tanımlanamaması, genotip-fenotip korelasyonunun kurulamaması ve popülasyon bilgi bankalarının olmaması gelmektedir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde 2014 yılının son aylarında, nedeni bilinmeyen genetik hastalıkların araştırılması amacıyla birekzomprojesi başlamıştır. Bu projede birincil hedef olarak otozomal resesif hastalıkların araştırılması planlanmıştır. Şimdiye kadar yapılan uygulamalarda, otozomal resesif hastalığı olan bireylerde (özellikle akraba evliliği görülen ailelerde), homozigot genom bölgelerine odaklanılarak yapılan varyant filtrelemesi sayesinde sadece indeks vakanın dizilendiği durumda dahi hastalıktan sorumlu gen/mutasyon tespit edilebilmiştir. Ayrıca tüm ekzom dizilemenin atipik/karmaşık klinik görünümü olan vakalarda kısa sürede sonuca ulaşılabilmesine fırsat verdiği de görülmüştür. Bu noktada özellikle farklı klinik tablo gösteren bireylerin verileri karşılaştırılarak yapılan varyantların filtrasyonu, aynı merkezden elde edilen az sayıda ekzom verisinin bile büyük fayda sağladığı gösterilmiştir. Klasik metodlar ile saptanması uzun zaman ve çaba gerektiren mutasyonların tüm ekzom dizilemesi sayesinde hızlıca saptanabilmesi, bu tekniğin genetik araştırmalarda ve tanıda etkin bir araç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Ancak tüm filtreleme stratejilerinin uygulanmasına rağmen kesin sonucun elde edilememesi de mümkündür. Tüm ekzom dizilemesinden elde edilen büyük veriden gelen rastlantısal bulgulardan ya da hastalıktan sorumlu mutasyonun protein kodlamayan bölgelerde bulunuyor olmasından ötürü, ekzom dizilemenin her şeyi çözemeyeceği fikrini benimsemekte yarar vardır. Günümüzde dünyanın çeşitli kuruluşları bu konuda etik sorunsalları tartışmakta ve belirli periyotlarda çeşitli öneriler yayınlamaktadır. Bu pencereden bakıldığında, genetik tanı amacıyla tüm ekzom dizilemesinin kullanımı noktasında dernekler ve/veya komisyonlar seviyesinde bir düzenleme yapılması faydalı olabilir. Özellikle raporlamada dikkat edilecek unsurları (patolojik varyant tanımlama gibi) ve söz konusu raporların kimlerle paylaşılacağı konusunda ilgili meslek kuruluşlarının birlikte hareket etmesi şarttır.

TCCACG AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTCT AACGGG AACGGG AACGGG
GGACAG ATTACG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTCTACGC CGGTCTACGC
ACACCATCT ACACCATCT
GGAGTTG GGAGTTG
ATAAGGTG ATAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Whole Exome Sequencing in Mendelian Disorders

Mendelian disorders are accepted as “rare disorders”, however, in our country, due to the high rate of consanguineous marriage, autosomal recessive disorders’ incidence is increased. A final diagnosis cannot be established to an individual who has a genetic disorder. There are lots of obstacles behind the final diagnosis and discovery of the new therapy approaches to Mendelian disorders: incompleteness of identification of all the genes that cause rare disorders, unassembly of genotype-phenotype correlation and nonexistence of population information banks are foremost among these. In Hacettepe University Faculty of Medicine, in the last months of 2014, an exome project has started in order to investigate the idiopathical genetic disorders. In this project, the first aim is to investigate the autosomal recessive disorders. In the applications until now, on the individuals who have autosomal recessive disorders (especially for consanguineous marriage cases), with the variant filtering which is focused on homozygous genome regions, even in the circumstances that only the index case is sequenced; the disorder causing gene/mutation has been detected. Besides, whole exome sequencing gives a chance to finalize the cases, which has atypical/complicated clinical phenotype in a short time. At this point, especially in the variant filtering by comparing the individuals, who have a different clinical picture; it is shown that even the low amount of exome data from the same center, can be very beneficial. Detection of a mutation that takes a long time and effort with classical methods, can be obtained rapidly with whole exome sequencing, which shows that this technique will be an efficient method for genetic research and diagnosis. However, even all the strategies are applied, having a certain result may not be possible. Due to the accidental results from the whole exome sequencing or the disorder causing mutation’s location being in the noncoding region, it will be beneficial to naturalize the idea that exome sequencing may not solve every problem. Nowadays, several institutions are debating the ethical issues on this subject and periodically publishing different suggestions. On this point of view, it may be helpful to make a regulation on the association and/or commission base, about using the whole exome sequencing for genetic diagnosis. Especially for the important points like, the factors that will be cared when reporting (e.g. pathological variants) and issue of sharing the reports with which individuals, should be taken in consideration together with all the professional organizations.

TCCACG AAGGGA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG ATTCAG
TATCCA CTGCTC CACG TATCCA CTGCTC
CGGTG TAC TGC CAGTGT TAC TGC
ACACCATCT CAGTTG ACACCATCT CAGTTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGTT AGGCCG TGGGTT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Ersan KALAY

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon

Dr. Ersan KALAY, Marmara Üniversitesi, Atatürk Eğitim Fakültesi, Biyoloji (İngilizce) Bölümünden 1994 yılında mezun oldu. Yüksek lisans ve doktora eğitimini 1997-2002 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında tamamladı. Haziran 2003 - Eylül 2005 tarihleri arasında Hollanda'da, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Department of Human Genetic' bölümünde İştme Kayıplarının Genetik Etiyolojisinin Araştırılması konulu Post-Doktora çalışmalarını yürüttü. 2005 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalına Yardımcı Doçent olarak atandı. Aynı anabilim dalına 2007 yılında doçent, 2013 yılında profesör olarak atandı. Dr. Ersan KALAY'ın temel ilgi alanları: kalıtsal hastalıklardan sorumlu genlerin tanımlanmasını hedefleyen "Genetik Haritalama" çalışmaları ve hastalıkların moleküler mekanizmalarını aydınlatılmaya yönelik "Moleküler Biyoloji" çalışmalar oluşturmaktadır.

OTURUM 6 - SESSION 6 Genetik Hastalıkların Moleküler Temeli Molecular Basis of Genetic Diseases

Mikrosefali Primordiyal Dwarfizm'in Genetik Etiyolojisi

Mikrosefali Primordiyal Dwarfizm (MPD) doğum öncesi ve doğum sonrası gelişme geriliği ile karakterize otozomal çekinik kalıtım gösteren bir grup tek gen hatalıdır. MPD belirgin klinik bulgular gösteren Seckel sendromu, microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism tip I/III (MOPDI/III), microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism tip II (MOPDII), ve Meier-Gorlin sendromu olmak üzere dört alt gruptan oluşmaktadır. MPD'nin genetik etiyolojisini aydınlatmaya yönelik yapılmış olan çalışmalar ile ATR, RBBP8 (CtIP), CEP152, CENPJ (CPAP), CEP63, ATRIP, NIN genleri Seckel sendromu ile ilişkilendirilirken, RNU4ATAC geni MOPD1/3 ile ilişkilendirilmiştir. MOPDII ile PCNT geni ve Meier-Gorlin sendromu ile ORC1, ORC4, ORC6, CDT1, CDC6 genleri ilişkilendirilmiştir. MPD ile ilişkilendirilen genlerin kodladığı proteinler: (1) sentriol-sentrozom biyogenezi, iğ ipliği oluşumu ve organizasyonu; (2) genomik kararlılığın sürdürülmesi, DNA hasarına cevap; (3) DNA replikasyonu, DNA tamiri, RNA işlenmesi ve transkripsiyon gibi olaylarda rol alan proteinleri kodlayan pre-mRNA'ların splicingi; (4) DNA replikasyonunun başlatılması gibi olaylarda rol almaktadır. Geline aşamada, MPD ile ilişkili halen tanımlanmamış genlerin olduğu bilinmektedir. Bu doğrultuda, Seckel sendromu tanısı almış ve Seckel sendromu ile ilişkilendirilmiş genlere bağlantı göstermeyen bir ailede hastalıktan sorumlu geni tanımlamaya yönelik olarak genom boyu homozigotluk haritalaması ve takiben mutasyon analizi gerçekleştirildi. Ayrıca, tanımlanan mutasyonun hücrede neden olduğu patolojiler araştırıldı. Çalışma kapsamında gerçekleştirilen genom-boyu homozigotluk haritalaması ve mutasyon analizi sonucunda sentriol duplikasyonunun temel düzenleyicilerinden birini kodlayan PLK4 (Polo-like kinase 4) geni üzerinde homozigot bir mutasyonunun ailede hastalıkla birlikte kalıtıldığı görüldü. PLK4-Seckel fibroblast hücrelerinde yapılan incelemeler bu hücrelerin yaklaşık %50'sinde mitotik morfolojinin bozulduğu görüldü. Bozulmuş sentriol duplikasyonu, uzamış hücre bölünmesi, genomik kararsızlık ve DNA hasarına cevabın bozulması PLK4-Seckel fibroblast hücrelerinde gözlenen diğer aksaklıklar arasında yer almaktaydı. Sonuç olarak, sentriol duplikasyonunun temel düzenleyicilerinden biri olan PLK4'ün eksikliği, genomik kararlılığın bozulması ve hücre bölünme hızının yavaşlamasına neden olarak global gelişme geriliği ile karakterize MPD'nin bir alt grubu olan Seckel sendromuna neden olmaktadır.

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCT TACCTC ACACCATCT CGAGTTG AATAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTCT CACTCA AGGCGC GGCTAG CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTTCAG CTGCTC TACCTC ACACCATCT CGAGTTG AATAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTCT CACTCA AGGCGC GGCTAG AGTG TTTA AGCTCT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCT TACCTC ACACCATCT CGAGTTG AATAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTCT CACTCA AGGCGC GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Genetic Etiology of Microcephalic Primordial Dwarfism

Microcephalic primordial dwarfism (MPD) is a group of autosomal recessive inherited single-gene disorders with intrauterine and postnatal global growth failure. MPD encompassing clinically distinguishable four different diseases including Seckel syndrome, microcephalicosteodysplastic primordial dwarfism types I/III, microcephalicosteodysplastic primordial dwarfism types II and Meier-Gorlin syndrome. In frame of studies aim to identify the genetic etiology of the MPD fifteen genes were described. Eight of these genes including ATR, RBBP8 (CtIP), CEP152, CENPJ (CPAP), CEP63, DNA2, ATRIP, Ninein (NIN), PLK4 and CDK5RAP2 were associated with Seckel syndrome. Two genes, RNU4ATAC and PCNT were associated with MOPD I/III and II respectively. Last five genes including ORC1, ORC4, ORC6, CDT1 and CDC6 were associated with Meier-Gorlin syndrome. Proteins encoded by the MPD associated genes function in: (1) centriole-centrosome biogenesis, mitotic spindle formation and organization; (2) genomic integrity and DNA damage response; (3) splicing of pre-mRNAs encoding proteins that function in DNA replication, DNA damage response, transcription, RNA processing and translation; (4) licensing of genomic DNA replication. It is known that still there are genes need to be associated with MPD. In this project, we performed genome-wide homozygosity mapping and subsequent mutation analysis to the two siblings from a consanguineous family suffering from Seckel syndrome after exclusion of previously described Seckel syndrome associated genes. In addition, functional effects of described mutation were investigated. As a result of genome-wide homozygosity mapping and subsequent mutation analyses a homozygous mutation on PLK4 (Polo-like kinase 4) gene that encodes one of the regulators required for centriole duplication was found to be segregate with disease in the family. Evaluation of the PLK4-Seckel fibroblasts cells obtained from patient revealed that 50% of the cells have disrupted mitotic morphology. Impaired centriole duplication, extended cell doubling time, genomic instability and impaired DNA damage response were the other characteristic features of the PLK4-Seckel cells. In conclusion, here we showed that deficiency of PLK4 that encodes the master regulator of centriole duplication causes the Seckel syndrome characterized with global growth failure as a result of genomic instability and extended doubling time.

TCCACG AAGGGA AGTGT TCCACG CCGTGA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
AGTGT TTTA AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTGAG AGCGG AAGGCA
TATCCA CTGCTC AGCGG AAGGCA
CGTGT TTTA AACGGG AAGGCA
ACACCATCT TTTA AACGGG AAGGCA
GAGTGT TTTA AACGGG AAGGCA
AAGAGATAGAA TTTA AACGGG AAGGCA
AGGCTT CAGCTT TTTA AACGGG AAGGCA
CTCTAC GAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
CTCTCA CATTAT TTTA AACGGG AAGGCA
AGGCGG TGGGTT TTTA AACGGG AAGGCA
GGCTAG TAGAGC TTTA AACGGG AAGGCA

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Pervin DİNÇER

(Hacettepe Üniversitesi, Ankara)

Prof. Dr. Pervin Rukiye Dinçer, lisans eğitimini Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümünde, yüksek lisans ve doktora eğitimini 1988-1994 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında tamamladı. 1999 yılında aynı bölümde Doçent ünvanını, 2004 yılında Profesör ünvanını almıştır. Araştırma alanları arasında kas hastalıklarına neden olan yeni genlerin tanımlanması, kas hastalıklarının moleküler patogenezinin anlaşılması için işlevsel çalışmaların yapılması, kas distrofileri için model organizma olarak zebra balığının ve genom düzenleme araçlarının kullanımı yer almaktadır.

OTURUM 6 - SESSION 6 Genetik Hastalıkların Moleküler Temeli Molecular Basis of Genetic Diseases

Using zebrafish and genom editing tools to generate patient specific disease models

Ülkemizde tek gen hastalıklarının görülme sıklığı, akraba evliliği oranının yüksekliğine (ortalama %21) paralel olarak yüksektir. Tek gen hastalıklarından sorumlu bir çok gen Ülkemiz araştırmacıları tarafından tanımlanarak literature kazandırılmıştır. Ancak, Ülkemizde genlerin işlevlerini ortaya koyabilmek amacı ile hayvan modellerinin kullanımı gerekliliğine rağmen henüz yaygın değildir. Günümüzde özellikle bireye özgül hastalık modelinin oluşturulması ve ardından tedavi protokollerinin geliştirilmesinde hayvan modellerinin kullanımı kaçınılmazdır. Zebra balığı (Danio rerio), birçok hastalık için ideal model organizma olması ve çalışma kolaylığı nedeni ile son yıllarda biyomedikal araştırmalarda gittikçe artan bir popüleriteye sahiptir. Bunun nedenleri, jenerasyon zamanının kısalığı, düşük maliyeti, kolay bakımı, embriyoların optik transparan olması ve gen manipülasyonlarının kolaylığıdır. Son yıllarda, TALEN (Transcription activator-like effector nucleases) veya CRISPR/Cas9 teknolojileri ile özgül bir gene hedeflenip o gende istenilen mutasyonu oluşturmak mümkün olabilmektedir (Hwang vd., 2013; Hwang vd., 2014). Bu durum, zebra balığında homolog rekombinasyonu taklit eden bu yeni yaklaşımlar ile tanımladığımız genlerin işlevlerini ortaya koyabilmeyi mümkün kılacaktır. TÜBİTAK tarafından desteklenen çalışmamızda (grubumuz tarafından tanımlanan, klasik desminopatiye özgül bulguları taşımayan bir otozomal resesif limb-girdle kas distrofisi (LGMD2R, MIM 615325) vakasında, ilk kez DES geninde yeni bir mutasyon saptanmıştır (Cetin vd., 2013). Tanımlanan c.1289-2A>G mutasyonu desmin proteininin kuyruk domainine 16 amino asitin eklenmesine neden olmaktadır. Bu durumun desminin lamin B ile etkileşimini engelleyerek mekanotransdüksiyonun (mekanik ileti) bozulmasına neden olabileceği öngörülmüştür. TÜBİTAK tarafından 2015-2018 yılları arasında desteklenecek olan proje kapsamında ise Zebra balığında TALEN ve CRISPR/Cas9 genom düzenleme araçları kullanılarak hastalığa neden olan patolojiyi aydınlatmak üzere desmin c.1289-2A>G mutasyonunun kas hastalıkları için ideal bir model olan zebra balığında kalıcı ifadesi sağlanarak hastalığın hayvan modelinin oluşturulması hedeflenmiştir. Hastalığın in vivo modeli oluşturulduktan sonra bu model üzerinde yapılacak morfolojik ve moleküler analizler ile kasın normal işlevinde görevli olan desmin-lamin B etkileşiminin bozulmasının neden olduğu patoloji ve bu durumun mekanotransdüksiyonu nasıl etkilediği araştırılacaktır.

Cetin, N., Balci-Hayta, B., Gundesli, H., Korkusuz, P., Purali, N., Talim, B., Tan, E., Selcen, D., Erdem-Ozdamar, S., Dincer, P. 2013. "A novel desmin mutation leading to autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy: distinct histopathological outcomes compared with desminopathies." Journal of Medical Genetics, 50(7), 437-43.

Hwang, W.Y., Fu, Y., Reyon, D., Maeder, M.L., Tsai, S.Q., Sander,

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG TTCA AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTGAG AGCG GGACAG ATTGAG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGATG ACACCATCT CACC CGGTGATG
GAGTTG AAGAGATAGAA GAGA GAGTTG
AAGAGATAGAA GAGA GAGTTG
AGGCTT CACCT CTTC AGGCTT CACCT
CTCTAC GAACCA ACCT CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT AGGG CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGCT TAGAGC AGGCCG TGGGCT
GGCTAG TAGAGC TCGT GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



J.D., Peterson, R.T., Joanna Yeh, J.-R., Joung, J.K. 2013. "Efficient genome editing in zebrafish using a CRISPR-Cas system." Nature Biotechnology, 31(3):227-229.

Using zebrafish and genom editing tools to generate patient specific disease models

The frequency of monogenic disease is high corresponding with the high ratio (average 21%) of the consanguineous marriages in our country. Until today, a lot of genes that accounts for monogenic diseases is identified and contributed to literature by the scientists of our country. However, using animal models which is required for revealing the function of genes is not widely common in our country. Nowadays it is inevitable to use animal models to produce patient specific disease models and following improvements of the treatment protocols. In recent years, Zebrafish (*Danio rerio*) has an increasing popularity on biomedical research due to its ideal modeling capacity for a wide range of diseases and its convenience to work with. Short generation interval, low cost, easily maintained husbandry and optical transparency of embryos are the motivation behind this popularity. Of late years, with TALEN (Transcription activator-like effector nucleases) or CRISPR/Cas9 technologies, it is now possible to target a specific gene and to create any desired mutation in this gene (Hwang vd., 2013; Hwang vd., 2014). Together with this new approaches which mimics the homolog recombination in zebrafish, it will be possible to discover the functions of novel genes. In our project that was supported by TÜBİTAK, a novel mutation in DES gene was identified for the first time by our group in a patient with autosomal recessive limb-girdle muscle dystrophy (LGMD2RMIM 615325), who did not hold common desminopathy symptoms of the disease (Cetin vd., 2013). Identified c.1289-2A>G mutation is causing with the addition of 16 amino acids on the tail domain of desmin. This condition may inhibit mechanotransduction by preventing interaction of desmin with lamin B. On the project that is going to be supported by TÜBİTAK during years 2015-2018, it is aimed to produce an animal model for illuminating the pathology that causes the disease by obtaining the permanent expression of desmin c.1289-2A>G mutation in zebrafish, which is an ideal model for muscle diseases, using TALEN and CRISPR/Cas9 genome editing tools. After producing an in vivo model of the disease, the pathology which was caused by inhibited desmin- lamin B interaction and how this pathology affects mechanotransduction is going to be investigated with the morphological and molecular analysis on this model.

Cetin, N., Balci-Hayta, B., Gundesli, H., Korkusuz, P., Purali, N., Talim, B., Tan, E., Selcen, D., Erdem-Ozdamar, S., Dincer, P. 2013. "A novel desmin mutation leading to autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy: distinct histopathological outcomes compared with desminopathies." Journal of Medical Genetics, 50(7), 437-43. Hwang, W.Y., Fu, Y., Reyon, D., Maeder, M.L., Tsai, S.Q., Sander, J.D., Peterson, R.T., Joanna Yeh, J.-R., Joung, J.K. 2013. "Efficient genome editing in zebrafish using a CRISPR-Cas system." Nature Biotechnology, 31(3):227-229. Hwang, W.Y., Peterson, R. T., Yeh, J. Y.-R. 2014. "Methods for targeted mutagenesis in zebrafish using TALENs." Methods, 69 (1):76-84.



Ahmet KOÇ

İzmir İleri teknoloji Enstitüsü , İzmir
Izmir Institute of Technology,Turkey

EĞİTİM

ÖĞRENİM DÖNEMİ	DERECE (*)	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
1998-2002	Doktora	Oregon Eyalet Üniversitesi, A.B.D.	Genetik
1996-1998	Y.Lisans	Oregon Eyalet Üniversitesi, A.B.D.	Genetik
1990-1994	Lisans	Ondokuz Mayıs Üniversitesi	Biyoloji

AKADEMİK ve MESLEKİ DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ	UNVAN	ÜNİVERSİTE	BÖLÜM
2014	Profesör	İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü	Moleküler Biyoloji ve Genetik
2008 -2014	Doç. Dr.	İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü	Moleküler Biyoloji ve Genetik
2005-2008	Yrd. Doç. Dr.	İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü	Moleküler Biyoloji ve Genetik
2002-2004	Doktora sonrası araştırmacı	Nebraska Üniversitesi,	
Lincoln, A.B.D.	Biyokimya		

OTURUM 7 - SESSION 7 Hücre Yaşlanması ve Ölümü Cell death and aging

OKSİDATİF STRES, ANTİOKSİDAN GENLER VE HÜCRESEL YAŞLILIK

Yaşlılık hücresel fonksiyonlarda zamana bağlı olarak meydana gelen azalma olarak tanımlanabilir ve yaşlanmaya neden olan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. En çok ilgi gören mekanizmalardan birisi oksidatif strese bağlı olarak hücrelerdeki yapıtaşlarının oksitlenmesi ve fonksiyonlarını kaybetmesidir. Oksijenli solunum yapan organizmalarda reaktif oksijen türlerinin çoğu aerobik metabolizmanın bir yan ürünü olarak mitokondriler tarafından üretilir. Hücreler kendilerini serbest radikallerin etkisinden korumak için bir çok farklı antioksidan enzim ve bileşiklere sahiptirler ve bir çok antioksidan grubu genlerin yaşlanmayı geciktirici etkileri ortaya çıkartılmıştır. Bununla birlikte bazı antioksidan genlerin tahmin edilenin tersine yaşlanma sürecine etki etmedikleride gözlemlenmiştir. Laboratuvarımızda maya *S. cerevisiae* hücreleri model organizma olarak kullanarak oksidatif stres ile yaşlanma arasındaki bağlantılar araştırılmaktadır. Araştırmalarımıza antioksidan özelliği bilinen yada potensiyel antioksidan etki gösterebilecek bütün genleri dahil ederek, bu grup genleri olmayan delesyon mutanlı hücrelerin yaşlanma profilleri incelenmiştir. Yapılan analizler sonucu metiyonin sulfoksit redüktaz, peroksidaz, glutaredoksin, protein disülfid izomeras, histon deasetilaz ve fosfotidil inozitol sinyal sistemi ile ilgili genleri olmayan hücrelerin daha çabuk yaşlandıkları tespit edilmiştir . Antioksidan genlere ilave olarak serbest radikallerin oluşum noktası olan mitokondri elektron taşıma sistemine ait genleri çıkartılmış hücrelerinde bazılarının daha fazla serbest radikal oluşturduğu ve daha çabuk yaşlanmaya maruz kaldıkları tespit edilmiştir. Oksidatif stresin olmadığı oksijensiz ortamlarda da hücrelerin yaşlandığı görülmüştür. Sonuçlarımıza göre oksidatif stres ve antioksidan genler arasındaki etkileşim belirli sınırlar içerisinde yaşlanmayı kontrol etmekle beraber oksidatif stresin yaşlanma sürecinin altında yatan tek neden olmadığı ortaya çıkmaktadır.

Teşekkür: Bu çalışmalar Türkiye Bilimler Akademisi ve DPT ve TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.



SEÇİLMİŞ YAYINLAR

- Muid K, Karakaya HC, Koc A. Absence of superoxide dismutase activity causes nuclear DNA fragmentation during the aging process. *BiochemBiophys Res Commun*. 2014 Feb 7;444(2):260-3.
- Identification of Respiratory Chain Gene Mutations That Shorten Replicative Life Span in Yeast. Hacıoglu, E. Demir, AB., Koc, A. *ExpGerontol*. 47(2):149-53. 2012.
- Thiol Peroxidases Mediate Specific Genome-wide Regulation of Gene Expression in Response to Hydrogen Peroxide. Fomenko D- Koc A, Agisheva N, Jacobsen M, Kaya A, Malinouski I, Rutherford J, Siu L, Jin D, Winge D, and Gladyshev V. *PNAS-USA*. Feb 15;108(7):2729-34. 2011.
- Hacıoglu, E., Esmer, I., Fomenko, DE., Gladyshev VN., and Koc, A. The roles of thiol oxidoreductases in yeast replicative aging. *Mech. Of Aging and Dev*, 131(11-12):692-9, 2010.
- Kaya, A., Koc, A., Lee, BC., Fomenko, DE., Rederstorff, M., Krol, A., Gladyshev, VN. Compartmentalization and Regulation of Mitochondrial Function by Methionine Sulfoxide Reductases in Yeast. *Biochemistry*, 49(39), 8618–8625, 2010.
- Demir AB, Koc A. Assessment of chronological lifespan dependent molecular damages in yeast lacking mitochondrial antioxidant genes. *BiochemBiophys Res Commun*. Sep 10;400(1):106-10. 2010.
- Unlu ES, Koc A. Effects of deleting mitochondrial antioxidant genes on life span. *Ann N Y Acad Sci*. Apr;1100:505-9. 2007.
- Koc A, Gasch AP, Rutherford JC, Kim HY, Gladyshev VN. Methionine sulfoxide reductase regulation of yeast lifespan reveals reactive oxygen species-dependent and -independent components of aging. *PNAS-USA*. May 25;101(21):7999-8004. 2004.
- Kryukov GV, Kumar RA, Koc A, Sun Z, Gladyshev VN, Selenoprotein R is a zinc-containing stereo-specific methionine sulfoxide reductase. *PNAS-USA*. Apr 2;99(7):4245-50. 2002

Molecular Mechanisms of Cellular Aging: Roles of Oxidative Stress and Antioxidant Genes

Aging has been described for organisms ranging from yeast to men, but mechanisms are poorly understood. Antioxidant enzymes that eliminate ROS or repair oxidatively modified groups are known to affect aging in organisms providing a basis for the free radical theory of aging. Redox reactions are involved in the regulation of a variety of biological functions, such as protection against oxidative stress, signal transduction and protein folding. To assess the role of antioxidant genes in aging on a genome-wide scale, we analyzed the life span of yeast cells lacking the majority of known and candidate antioxidant genes. Our data suggest the role of several pathways in regulation of cellular aging including thioredoxin reduction, protein folding and degradation, peroxide reduction, PIP3 signaling, and ATP synthesis. Additionally, our findings reveal that the lifespan is affected by both ROS-dependent and ROS-independent processes. Although aerobic metabolism is accompanied by oxidative stress, it provides a longer lifespan, presumably because of more efficient energy production.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG TTCA AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTGAG AGCG GGACAG ATTGAG
TATCCA CTGCTC CCAG TATCCA CTGCTC
CGGTGCTACG CACC GGTGCTACG CACC
ACACCATCT GAGT GAGT GAGT GAGT
ATAAGGTG AAGGTG AAGGTG AAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGTT AGGCCG TGGGTT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Ece KONAÇ

Gazi Üniversitesi, Ankara

OrtaDoğuTeknikÜniversitesi (ODTÜ) Biyoloji (Moleküler Biyoloji ve Genetik Opsiyonu) bölümünden 1999 yılında mezun olan Dr. Konaç, 2001 yılında Gazi Ü. Tıp Fakültesi/ Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'ndan Yüksek Lisans, 2005 yılında aynı Anabilim Dalı'nda Doktorasını tamamlamıştır. Ocak 2011'de, Doçent ünvanını almıştır. Ulusal ve Uluslararası bilimsel toplantılarda konuşmacı, kitap yazarlığı, hakemliği ve ödülleri olan Dr. Ece Konaç'ın yayınlarına çok sayıda atıf yapılmış olup H-index'i 11'dir. Moleküler üroloji/üroonkoloji konularında çalışmaları yapılmaktadır. Tıbbi Biyoloji ve Genetik, Üroonkoloji Derneği üyesidir.

After graduating from the Biology (Molecular Biology and Genetics option) Department of the Middle East Technical University in 1999, Dr. Ece Konaç received her Master of Science degree from Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics in 2001 and her Doctor of Philosophy degree from the same department in 2005. She was promoted to Associate Professor in January 2011. She authored more than 70 national and international publications including journal articles and book chapters most of which dealt with molecular oncology. Dr. Konaç' publications were cited by many authors, which earned her an H-index of 11 as of today. Dr. Konaç also served as referee for a number of scientific journals. She was granted many awards in her field and continues her studies on molecular urology/urooncology. She is a member of the Medical Biology and Genetics Association and Urooncology Association in Turkey.

OTURUM 7 - SESSION 7 Hücre Yaşlanması ve Ölümü Cell death and aging

Prostat Kanseri Tedavisinin Geleceği Apoptotik İndükleyiciler mi?

Genel sağ kalım süresini uzatabilen günümüz klinik başarılarına rağmen, her yıl yaklaşık 30.000 erkek prostat kanserine (PK) bağlı olarak hayatını kaybetmektedir. Yüksek düzeyde genetik ve klinik heterojenlik gösteren metastatik kanser hücrelerinin en önemli özelliklerinden biri de, apoptoza dirençli olmaları ve nihayetinde progresif hastalığın gelişmesine neden olmalarıdır. Dolayısıyla, PK'nin lokal tedavisinde alınan yol, metastatik hastalığın tedavisini henüz karşılayamamaktadır. Metastatik vakalarda, birincil önemi olan androgen reseptör (AR) sinyal yollarından dolayı androgen deprivasyon (baskılama) tedavisi (ADT) standart tedavi olsa dahi, AR'lerinin genetik aberasyonları sonucu tedavide başarı yakalamak oldukça zordur. Ortalama 12-36 ay içinde prostat kanserli hastaların çoğunluğu androgen ablasyonuna direnç geliştirmekte ve kastre düzeydeki testosterona rağmen androgen bağımlı / bağımsız sinyaller, kanser hücrelerinin çoğalmasına sebep olmaktadır. Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mKDPK) tedavisinde abirateron, enzalutamid gibi yeni nesil ajanların etkin yaşam avantajları göstermesi umut verici olmakla birlikte; primer ve sekonder tedavi direncinin en iyi nasıl yönetileceği halen kaçınılmaz bir sorundur. PK tedavi direncinin üstesinden gelmek için, apoptotik etkileri arttırmayı hedefleyen sitokoruyucu şaperon ağlarındaki pro-survival efektörler ve apoptotik regülatörler her geçen gün önem kazanmaktadır. Apoptotik yolağı indükleyen mekanizmaları konu alan yeni bilimsel araştırmalar, sinerjistik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinin önemi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Gelecekte kemoterapotiklerin yerini, apoptozis gibi fizyolojik mekanizmaları çalıştıran, yan etki profili düşük moleküllerin alması öngörülmektedir.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG TTCA AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGT TACCTC GTGT CGGTGT TACCTC
ACACCATCT CACC CACCA CACCATCT
GGAGTTG GAGG GAGG GGAGTTG
ATAAAGGTG TAAA TAAA TAAAGGTG
AAGAGATAGAA GAGA GAGA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT CTTC AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA ACCT CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT AGGG CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGTT CTAC AGGCCG TGGGTT
GGCTAG TAGAGC TCGT GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Does the Future of Prostate Cancer Treatment Lie With Apoptotic Inducers?

Despite present-day clinical achievements which can extend the overall survival period, approximately 30,000 men lose their lives each year as a result of prostate cancer (PCa). Resistance against apoptosis which consequently leads to disease prognosis is one of the most important characteristics of metastatic cancer cells which display a high level of genetic and clinical heterogeneity. Therefore, achievements in the local treatment of PCa fall short in satisfying the treatment of metastatic disease. Although androgen deprivation therapy (ADT) is the standard treatment due to the androgen receptor (AR) signaling pathway which has primary importance in metastatic cases, successful treatment remains difficult because of the genetic aberrations of ARs. Majority of the PCa patients develop resistance against androgen ablation within an average of 12-36 month-period and despite the castrate levels of testosterone, androgen-dependent and –independent signals cause an increase in the cancer cells. While effective survival advantages displayed by the new generation agents like abiraterone and enzalutamide is promising in the treatment of metastatic castration-resistant PCa(mCRPC), how to best manage the primary and secondary resistance to treatment remains a challenge. The apoptotic effect-enhancing pro-survival effectors and apoptotic regulators within the cytoprotective chaperone networks become more and more important every day for overcoming treatment resistance. Recent scientific research on apoptotic pathway-inducing mechanisms focus on the importance of developing synergistic treatment strategies. Molecules with lower side-effect profiles which are capable of inducing physiological mechanisms like apoptosis are expected to replace chemotherapeutic agents in the future.

TCCACG AAGGGA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG TTCA AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG ATTCAG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGAC TAC TGC CAGTGT TAC TGC
ACACCATCT CAGTTG ACACCATCT CAGTTG
ATAAGGTG AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AAGGTT CACCTT AAGGTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGGCG TGGGTT AGGGCG TGGGTT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Ahter Dilşad ŞANLIOĞLU

Akdeniz Üniversitesi, Antalya

Prof.Dr. Ahter Dilşad ŞANLIOĞLU, 2001-2005 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD & Gen ve Hücre Tedavi Merkezi'nde Tıbbi Genetik doktora eğitimini ileri evre prostat kanser hücrelerinde Adenoviral vektör aracılı TRAIL gen aktarımı, ve TRAIL dirençliliğini kırmak üzere geliştirilen Adenoviral vektör aracılı gen aktarım sistemleri üzerine tamamladı. Doktora sonrası çalışmalarını Akdeniz Üniversitesi Gen ve Hücre Tedavisi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, diyabette TRAIL molekülünün rolü ve terapötik potansiyeli üzerine sürdürdü. Halen diyabetin moleküler gelişim mekanizmasının araştırılması, diyabette lentiviral vektör aracılı yeni deneysel terapötik metodların geliştirilmesi, ve pankreatik beta hücrelerinin proliferasyonu üzerine çalışmalarını yürütücüsü olduğu TÜBİTAK ve Akdeniz Üniversitesi destekli projeler ile sürdürmektedir. Dr. Şanlıoğlu'nun, SCI'e kayıtlı 31 adet uluslararası yayını ve yayınlarına aldığı 481 adet atfı vardır. H faktörü 15'tir.

OTURUM 8 - SESSION 8 Metabolomik Metabolomics

PANKREATİK BETA HÜCRE PROLİFERASYONU ve TRAIL MOLEKÜLÜ

Diyabette pankreatik beta hücrelerinde fonksiyon bozukluğu gözlenmesi ve beta hücre kitlesinin giderek azalması nedeniyle, fonksiyonel beta hücre sayısını artırmaya yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesi önem taşımaktadır. Bu konuda özellikle rodent adacıkları ile yürütülen çalışmalarda farklı moleküllerin beta hücreleri üzerinde replikatif özellik sergilediği gösterilmiştir (glukoz, GLP-1, GIP, Exendin-4, GH, prolaktin, vb.) [1-4]. Bir TNF süper ailesi üyesi olan TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand'ın (TRAIL), birçok kanser hücresinde apoptoza neden olurken, genel olarak normal hücrelerde apoptozu tetiklemediği gösterilmiş, bunun yanında örneğin insan vasküler endotel hücrelerinde proliferatif etki gösterdiği gözlenmiştir [5]. Pankreatik beta hücrelerinde ise TRAIL'ın, sitokin aracılı hücre hasarına karşı koruma sağladığı düşünülmektedir. Bunun yanında, Tip 1 Diyabet modeli NOD farelerde TRAIL inhibisyonunun, diyabetin çok daha hızlı gelişmesine ve şiddetli seyretmesine neden olduğu görülmüştür [6]. Konuşmada, TRAIL'ın diyabette deneysel çalışmalarla ortaya konmuş olan koruyucu etkisi ve proinflatuar sitokin aracılı beta hücre yıkımını engellediğine yönelik bulgular çerçevesinde, beta hücreleri üzerinde gözlediğimiz proliferatif etkisi, ve muhtemel terapötik ajan olarak kullanım potansiyeli ele alınacaktır.

**Bu konuşmada sonuçları sunulan çalışmalar, TÜBİTAK 112S450 no.lu ve Akdeniz Üniversitesi 2012.03.0122.003 no.lu projeler ile desteklenmiştir.*

1. Levitt HE, Cyphert TJ, Pascoe JL, Hollern DA, Abraham N, et al. (2011) Glucose stimulates human beta cell replication in vivo in islets transplanted into NOD-severe combined immunodeficiency (SCID) mice. *Diabetologia* 54: 572-582.
2. Friedrichsen BN, Neubauer N, Lee YC, Gram VK, Blume N, et al. (2006) Stimulation of pancreatic beta-cell replication by incretins involves transcriptional induction of cyclin D1 via multiple signalling pathways. *J Endocrinol* 188: 481-492.
3. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S (1999) Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 48: 2270-2276.
4. Nielsen JH, Galsgaard ED, Moldrup A, Friedrichsen BN, Billestrup N, et al. (2001) Regulation of beta-cell mass by hormones and growth factors. *Diabetes* 50 Suppl 1: S25-29.
5. Secchiero P, Gonelli A, Carnevale E, Corallini F, Rizzardi C, et al. (2004) Evidence for a proangiogenic activity of TNF-related apoptosis-inducing ligand. *Neoplasia* 6: 364-373.
6. Lamhamedi-Cherradi SE, Zheng S, Tisch RM, Chen YH (2003) Critical roles of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in type 1 diabetes. *Diabetes* 52: 2274-2278.



Belgin SÜSLEYİCİ

Marmara Üniversitesi, İstanbul

1969 yılında İstanbul'da doğan Prof. Dr. Belgin SÜSLEYİCİ DUMAN lisans eğitimi İstanbul Üniversitesi Biyoloji- Genetik Bölümü'nde, Yüksek Lisansını Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda, Doktora eğitimi ise İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalında yapmıştır. Post-doktora eğitimi IFCC Bursu ile Nancy-Fransa'da "Center for Preventive Medicine" da tamamlayan Prof. Dr. Belgin SÜSLEYİCİ DUMAN, yurda dönünce Yard. Doç. Dr. olarak görev yaptıktan sonra 2003 yılında Doçent ünvanı almıştır. 2007 yılından bu yana Marmara Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapan Prof. Dr. Belgin SÜSLEYİCİ DUMAN halen Bölüm Erasmus Koordinatörü, IFSO (International Federation for Metabolic Diseases and Surgery for Obesity) Omik Teknolojileri Direktörü, Avrupa Komisyonu Araştırma ve İnovasyon Uzmanı, TOSS (Turkish Obesity Surgery Derneği) Yönetim Kurulu Üyeliği ve Bilimsel Komite Başkanı, TÜBİTAK Sağlık Bilimleri Yurtdışı Proje Değerlendirme Kurul Üyesi ve "Farmakogenomik ve Bireyselleştirilmiş Tedavi Derneği-TSPPT" nin Kurucusu ve Başkanlığı görevlerini sürdürmektedir. Pek çok yerli ve yabancı dergide yayın kurulu üyeliği ve bilimsel hakemlik kurulu üyelikleri bulunmaktadır. Üyesi olduğu meslek kuruluşları arasında Türk Biyokimya Derneği, Biyologlar Derneği, Vasküler ve Moleküler Kardiyoloji Derneği, IFSO, International Federation of Societies for Histochemistry and Cytochemistry, Tıbbi Biyoloji Derneği, ESPT (European Society for Pharmacogenomics and Theranostics) gibi dernekler bulunmaktadır. Prof. Dr. Belgin SÜSLEYİCİ DUMAN' ın uluslararası bilim indekslerinde taranan dergilerinde (Science Citation Index) 45 adet makalesi, 20 adet derlemesi, 47 adet uluslararası sempozyum özeti ve 38 adet ulusal sempozyum etkinliği bulunmaktadır. Uluslararası makalelerine aldığı atıf sayısı 375 olan Belgin SÜSLEYİCİ DUMAN ayrıca Türkiye Diyabet Vakfı Bilimsel Proje Destek Ödülü birinciliği (2004 Metabolik Sendrom Patogenezinde Adiposit ve Makrofaj Ürünlerinin Salgıladıkları Proteomların Roller: Moleküler Genetik Yaklaşım) ve Altan Günalp ödülünü (2012) "Lack of Association Between Vitamin D Receptor Gene

OTURUM 8 - SESSION 8 Metabolomik Metabolomics

DİYABET VE OBEZİTENİN KARDİOVASKÜLER KOMPLİKASYONLARININ ÖNLENMESİNDE ETKİLİ BİR YAKLAŞIM: FARMAKOGENOMİK VE BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİ

Diyabet, obezite ve inflamasyon arasındaki karmaşık moleküler etkileşimlere ait mekanizmalara ait bilinmeyenler ve kişisel farklılıklar uygulanmakta olan tedavilerdeki yetersizliklere yol açtığından, etkili alternatif tedavi yöntemlerinden olan farmakogenomik terapi ile hastaların iyileştirilmesi her geçen gün önemini artırmakta ve uygulamaktadır. Tip 2 diyabetin antihiperglisemik ve obezitenin antilipemik standard tedavilerinde kullanılan ilaçlardan yararlanım ve etkilerinin incelenmesinde karşılaştırmalı kanıtlar yetersiz olduğundan, neden oldukları yaşamı sınırlayıcı kardiyovasküler hastalık komplikasyonlarının önlenmesi amacıyla kişinin genetik yapısına özel karşılaştırmalı farmakogenomik araştırmaların verimli tedavide en etkili yol olduğu düşünülebilir. Standard tedaviye bazı hastaların cevap verirken, neden bazı hastaların cevapsız kaldıkları, bazılarının ise advers yan etki gösterdikleri sorusuna cevap farmakogenomik testler ile ortaya konulabilmekte ve kişiye özel hangi efektif tedavi stratejilerinin oluşturulup uygulanacağını belirlenmesine olanak vermektedir. Tedavide kullanılabilecek farklı türdeki değişik türde ilaç ve kombinasyonlarının, kişilerdeki KJN11, SUR1, OCT1, GLP1, TCF7L2, ER stres genleri, adrenerjik reseptör, p450, CYP, iyon kanal genleri (Kv, Nav, HERG) gibi genlerin farklı genotiplerine bağlı olarak etkisiz kalması yada advers yan etkiler göstermesi tedavinin verimliliğini ve süresini etkilemektedir. Metabolizma modülatörleri, PPAR α agonistleri, PPAR γ agonistleri, RXR agonistleri, PPAR δ agonistleri, cannabinoid-1 antagonisti, selektif β -3 adrenerjik agonistleri ve siliar nörotropik faktörler uygulanmakta olan farmakogenomik tedavilerden bazılarıdır. Farmakogenomik terapideki gelişmeler hastalık patofizyolojisinden sorumlu genlerin keşfine olanak tanıdığından, kişiye özel hedeflenmiş tedavide kullanılabilecek akılcı ilaçların geliştirilmesine de olanak tanımaktadır.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA AAGGCA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG AGCTGT
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA
CGGTGAC TGC CGGTGAC TGC CGGTGAC
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG
ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
AGGCGG CATTAT AGGCGG CATTAT AGGCGG
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Fatma KAYA-DAĞISTANLI

İstanbul Üniversitesi, İstanbul
Istanbul University

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nden 1995 yılında mezun oldum. Yüksek lisans ve doktora eğitimimi Prof. Dr. Melek Öztürk'ün danışmanlığında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda tamamladım. Ocak 2014'de, Doçent ünvanımı aldım. 2013 yılında Türk Elektron Mikroskopi Derneği tarafından verilen Prof. Dr. Türkan Erbenli Araştırma Birincilik Ödülü'nü; 2005, 2007 yıllarında European Commission Marie Curie Actions Programme Bursu'nu, 2006 yılında International Federation of Societies for Microscopy tarafından verilen Young Scientist Bursu'nu ve 2004 yılında International Federation of Societies for Histochemistry and Cytochemistry tarafından verilen Young Histochemist Bursu'nu aldım. 4 Ulusal, 3 Uluslararası meslek derneğine üyeliğim bulunmaktadır. 2008-2010 yılları arasında Türk Elektron Mikroskopi Derneği Yönetim Kurulu Üyesi olarak görev aldım. 2011 yılından bu yana Tıbbi Biyologlar Derneği Yönetim Kurulu Üyesi olarak görev yapmaktayım. Ulusal ve uluslararası dergilerde yayınlanmış 22 makalem, 200'ün üzerinde atfım bulunmaktadır. Halen Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak görev yapmaktayım. Deneyisel diyabet modellerinde beta hücre rejenerasyonu, karaciğer hasarı modellerinde rejenerasyon ve hücre ölümü (apoptoz, otofaji, ER stresi) çalışma konularım arasındadır.

OTURUM 8 - SESSION 8 Metabolomik Metabolomics

Diyabet ve tedavisinde beta hücre rejenerasyonunun moleküler mekanizmaları

Diabetes Mellitus, pankreatik beta (β) hücrelerinin kaybı ya da fonksiyonlarının bozulması nedeni ile β hücrelerinin çoğalma kapasitesinin yetersiz kalmasıyla ortaya çıkan bir hastalıktır. Diyabetik hastalardaki normal β hücre kütlelerinin yeniden yapılanmasında yeni uygulamaların bulunabilmesi amacıyla, β hücrelerindeki rejenerasyon ve neogenez önemli bir araştırma konusudur. Diabetes Mellitus (DM) tedavisinde, insülin, glukagon-benzeri peptid 1 agonistleri, sülfonilüreler, metformin, tiyazolidindion, α -glukosidaz inhibitörleri ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri kullanılan en önemli ilaçlardır. Beta hücresi çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarmak, ayrıca beta hücresi ölümünü inhibe etmek, beta hücre kütlelerini artırmak için kullanılan stratejilerdendir. GLP-1'in, pdx-1 ve ngn-3 gibi transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonlarını uyararak beta-hücre rejenerasyonun da etkili olduğu gösterilmiştir. Rejenerasyon modellerinde beta hücre kütlelerinin geri kazanılmasına odaklanılmıştır. Endokrin ve eksokrin pankreasın idamesi ve/veya farklılaşmasında birçok transkripsiyon faktörü, büyüme faktörü ve çeşitli peptidlerin rol aldığı ileri sürülür. Pankreasın bir kısmının çıkarılması, pankreatik kanalın bağlanması ya da STZ uygulaması gibi çeşitli deneysel modeller ile β hücrelerinin yenilenmesinde farklı mekanizmaların işlediği gösterilmiştir. β hücre neogenezinin, adacık içerisindeki mevcut beta hücrelerinin replikasyonu ile, ekzokrin dokudaki asiner hücrelerin ya da farklılaşmış kanal epitel hücrelerinin β hücresine dönüşümü ile gerçekleştiğini gösteren çalışmalar vardır. Son yıllardaki araştırmalar ile beta hücrelerin bir takım öncül hücrelerden de gelişebileceği ileri sürülmüştür. Adacık beta hücrelerinin büyüme ve gelişiminin moleküler mekanizmalarının anlaşılması, DM için yeni tedavilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG TTCA AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTGAG AGCG GGACAG ATTGAG
TATCCA CTGCTC CCAG TATCCA CTGCTC
CGGTG TACTGC GTGT CGGTG TACTGC
ACACCATCT CAGTTG CACC CAGTTG CACC
ATAAAGGTG TAAAGT TAAAGT
AAGAGATAGAA GATAGAGAGAT
AGGCTT CACCTT GATAGAGAGAT
CTCTAC GAACCA ACCT CGATCTACC
CTCTCA CATTAT AGGG CCTCTCAG
AGGGCG TGGGTT CTAC GGGGCC
GGCTAG TAGAGC TCGT GCTAAT CTGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Molecular mechanisms of beta cell regeneration in diabetes and its treatment

The proliferation and regeneration capacity of pancreatic beta cells becomes insufficient in Diabetes mellitus (DM), owing to loss of beta cells and beta cell dysfunction. The major drugs to treat DM include insulin, glucagon-like peptide-1 agonists, sulfonylureas, metformin, thiazolidinediones, α -glucosidase inhibitors, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. To stimulate beta cells proliferation and differentiation, as well as to inhibit beta-cell death is one of the strategies used to improve beta cell mass. Treatment with GLP-1 forced expression of beta-cell transcription factors such as Pdx-1 and ngn-3 resulted in the regeneration of beta-cells. Researchers have focused on restoring the volume of the beta cells in regeneration models. Different mechanisms have been shown in the process of beta cell regeneration by partial pancreatectomy, pancreatic duct ligation and streptozotocin (STZ) administration. Several transcription factors, growth factors and peptides have been suggested to be effective in maintenance, proliferation and differentiation of exocrine and endocrine pancreas. It has been shown that beta cell neogenesis occurs by replication of preexisting beta cells from precursors located in the duct, and by transdifferentiation of beta cells derived from ductal or acinar cells. Previous studies have also suggested that the endocrine cells of pancreatic islets may develop from certain precursor cells. Understanding the molecular mechanisms of islet beta cell growth and development may contribute to improved therapy for DM.



İrfan DEĞİRMENÇİ

Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir
Eskişehir Osmangazi University, Turkey

Prof.Dr. İrfan DEĞİRMENÇİ, 1966 yılında Beypazarı'nda doğdu. İlkokulu 1976 yılında, Orta/Lise öğrenimini de 1982 yılında Beypazarı Lisesi'nde tamamladı. Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünden 1986 yılında mezun oldu. 1987 yılında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalına Araştırma Görevlisi olarak atandı. 1989 yılında Yüksek Lisansını tamamladı. 1989 yılında Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında Doktora eğitimini tamamlayarak 15 Şubat 1993 de Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda "Bilim Doktoru" ünvanı aldı. 1993 yılında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalına Öğretim Görevlisi olarak atandı. Mart 1995 tarihinde Yardımcı Doçent kadrosuna atandı. 14 Haziran - 14 Eylül 1995 tarihleri arasında Leuven Üniversitesi İnsan Genetiği Merkezinde "Moleküler Biyolojik Teknikler" ile ilgili çalışmalarda bulundu. 09.11.1998 tarihinde Doçentlik Bilim Sınavını kazanarak Doçent Dr. Ünvanı aldı ve 05.05.1999 tarihinde Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında Doçent kadrosuna atandı. 09.06.2004 tarihinde Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında Profesörlük kadrosuna yükselti olarak atandı. Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı başkanlığı (10.05.2008-10.05.2011; 10.05.2014-17.11.2014), Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Müdürlüğü (10.05.2008-28.09.2011) görevinde bulundu. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Senato Üyeliği (10.05.2008-28.09.2011), Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Üyeliği, Tıp Fakültesi Döner Sermaye Satın Alma Komisyon Başkanlığı, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Yönetim Kurulu üyeliği (10.05.2008-28.09.2011), Yükseköğretim Kurulu Üyeliği (10.05.2008-28.09.2011) ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, "Akciğer ve Plevra Kanseri Uygulama ve Araştırma Merkezi" Danışma Kurulu üyeliği, 10.09.2012- (Üç yıl süre ile), Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü Başkanlığı (13.07.2013-), Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu Üyeliği (13.07.2013-) ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekan Yardımcılığı (14.11.2014-) görevlerinde de bulunmuş/bulunmaktadır.

Prof. Dr. İrfan DEĞİRMENÇİ'nin uluslararası bilim indekslerince taranan dergilerde (Science Citation Index) 52 adet makalesi, diğer uluslararası indekslere giren dergilerde 6 makalesi ve yurtiçi hakemli dergilerde 30 makalesi yayınlanmıştır. Uluslararası kongre/sempozyumlarda özeti yayınlanmış 57 ve ulusal kongre/sempozyumlarda özeti yayınlanmış 86

OTURUM 9 - SESSION 9 Hastalıkların Hücresel ve Moleküler Temeli Molecular and Cellular Basis of Diseases

Siliyopatilerin Moleküler Biyolojisi

Siller birçok omurgalı hücrelerinin apikal zarından dışarı doğru uzanan mikrotübülce zengin bir organeldir. Sillerin keşfinin yaklaşık 100 yıldan fazla olmasına rağmen önem ve fonksiyonları son yıllara kadar anlaşılamamıştır. Hatta sabit sillerin fonksiyonlarını kaybetmiş organeller olduğu düşünülmekteydi. İlk defa 1976 yılında Bjorn Afzelius tarafından keşfedilen primersilyadiskinezisi (PCD) ya da kartagenersendromu olarak bilinen hastalıkla siller arasında ilişki olduğu tespit edilince bilim adamlarının dikkatini çekmiştir. Siller hareket yeteneğine göre hareketli siliya ve hareketsiz (primer) siliya olmak üzere iki tipe ayrılmıştır. Hareketli siliyalar hücre hareketinde ve akıştagörevli iken, hareketsiz (primer) siliyalarkemosensör, mekanosensör ve fotosensör gibi görevlerin yanında Wnt ve Hedgehog gibi birçok sinyal yolunda da önemli rolleri bulunmaktadır. Siliyopatiler genetik mutasyonlar sonucu sillerin anormal oluşumuna veya fonksiyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkan hastalıklar grubudur. Siliyopatiler kaybın gerçekleştiği organa bağlı olarak erken fetal dönemde ölüm, solunum fonksiyon kaybı, kısırlık, iskelet displazileri, kardiyak bozukluklar, böbrek kistleri, hepatik fibröz, obezite, diyabet, görme bozuklukları ve işitme bozuklukları gibi klinik özelliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Çok çeşitli siliyopati bulunmaktadır ve bunların sayısında gün geçtikçe artış göstermektedir. Bardet-Biedl Sendromu (BBS), Nefronofitizis (NPHP), Senior-Loken Sendromu (SNLS), Alström Sendromu (ALMS), Meckel-Gruber Sendromu (MKS), Joubert Sendromu (JBTS), Orfacial Digital Tip 1 (OFD 1), Jeune Sendromu (JATD), Ellis Van Creveld Sendromu (EVC), Leber'in konjenital Amaurosis (LCA), Otozomal dominant ve otozomal resesif polikistik böbrek hastalıkları (ADPKD ve ARPKD) siliyopati sendromları olarak bilinenlerdir. Bugüne kadar yaklaşık 40 gendeki mutasyonun ve 1000'den fazla polipeptidinsiliyopati ile ilişkisi bulunmuştur. Siliyerdisfonksiyonile ilişkili hastalık fenotiplerinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik ve epigenetik mekanizmaların aydınlatılmasıyla birlikte siliyopatiler daha iyi anlaşılacaktır.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA AAGGCA AACGGG AAGGCA
AGCTCT CAACGG AGCTCT CAACGG AGCTCT
GGACAG ATTCAG GGACAG ATTCAG GGACAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA
CGGTCT TACCTC CGGTCT TACCTC CGGTCT
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG
GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



bildirisi bulunmaktadır. Uluslararası makalelerine aldığı atfı sayısı 479 olup, Osmangazi Tıp Dergisi Editörlüğü ve çok sayıda yerli ve yabancı dergide yayın kurulu üyeliği ve bilimsel hakemlik kurulu üyelikleri bulunmaktadır. Tıbbi Biyoloji Derneği ve Biyologlar Derneği gibi meslek kuruluşlarının üyesidir. Halen Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında Öğretim Üyesi olarak görevini sürdürmektedir. Evli ve iki çocuk babasıdır.

Medical Biology Department, Medical Faculty of Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, TURKEY

Cilia is an organelle which extends from the apical membrane of many vertebrate cells and rich in microtubules. Although the discovery of cilia has been more than about 100 years, the significance and function of them were not well understood until recently. Even immotile cilia were thought to be the organelles that lost function. When the relationship between cilia and the disease known as Kartagener syndrome or primary cilia dyskinesia (PCD), for the first time discovered in 1976 by Bjorn Afzelius, was found, cilia has attracted the attention of scientists.

Cilia is divided into two types depending on mobility ability as motile and immotile (primary) cilia. While motile cilia functions in cell movement and flow, immotile cilia (primary) beside their chemosensor, mechanosensor and photosensor function, their important roles also present in many signalling pathways like the Wnt and Hedgehog signaling. Ciliopathies are a group of diseases occurred due to cilia function defects or genetic mutations that cause abnormal cilia formation. Ciliopathies lead to emergence of clinical symptoms like death in the early fetal period, respiratory dysfunction, infertility, skeletal dysplasia, cardiac disorders, kidney cysts, hepatic fibrosis, obesity, diabetes, vision and hearing disorders depending on the organs that loss happens. There are a variety of ciliopathies and their number is increasing as the day goes by. Bardet-Biedl Syndrome (BBS), Nephronophthisis (NPHP), Senior Loken Syndrome (SNLS), Alström Syndrome (ALMS), Meckel-Gruber syndrome (MKS), Joubert Syndrome (JBTS) Orfacial Digital Type 1 (OFDA 1), Jeune Syndrome (JATD), Ellis Van Creveld syndrome (EVC), Leber's Congenital Amaurosis (LCA), autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease (ADPKD and ARPKD) are known as ciliopathy syndromes. So far mutations in about 40 genes and more than 1,000 polypeptides were found to be associated with ciliopathy. Underlying mechanisms of ciliary dysfunction associated disease phenotypes were not yet fully clarified. With the elucidation of the genetic and epigenetic mechanisms, ciliopathies may be understood better.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGATACG CAGTGT TATGCG
ACACCATCT CAGTGT TATGCG
GGAGTTG TAAAGGTTG TAAAGGTTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CAGCTT CAGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCCG TGGAGT AGGCCG
GGCTAG TAGAGC GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Sacide PEHLİVAN

İstanbul Üniversitesi,
Istanbul University,

İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD, TÜRKİYE
Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Istanbul, TURKEY

OTURUM 9 - SESSION 9 Hastalıkların Hücresel ve Moleküler Temeli Molecular and Cellular Basis of Diseases

İnsan Hastalıklarında Epigenetik Hafızanın Yeri

DNA dizisindeki değişikliklerle açıklanamayan, mitoz veya mayoz yoluyla kalıtlılabilen gen ekspresyonu değişikliklerini inceleyen bilim dalına Epigenetik adı verilmektedir. Epigenetik çevresel ve hücrenin genetik yapısının etkileşimi ile düzenlenir, aynı zamanda dış etkenlere bağlı olan dinamik bir profile sahiptir. Bu durum, dolaylı (RNAi...) ve doğrudan (Kromatin ve DNA düzeyindeki modifikasyonlar....) gen ifadesini kontrol eden mekanizmalar vasıtasıyla düzenlenir. Farklılaşma süresince hücre kaderine karar verilmesi hem DNA, hem de kromatin seviyesindeki epigenetik modifikasyonların kompleks işbirliği ile sağlanmaktadır. DNA ve histonlarda oluşan modifikasyonlar stabildir ve oluşturulan epigenetik hafıza sayesinde hücre bölünmeleri boyunca hücreden hücreye aktarılmaktadır. Hücreler bölünürlerken kimliklerini koruyabilmek için hangi genlerin transkribe edileceği ve hangi proteinlerin eksprese edileceğine dair bir hafıza oluştururlar. Epigenetik hafıza mitoz ve mayozla sonraki nesillere aktarılabilir, hatta çoğunlukla Mendelyen kalıtım göstermektedir. Tek hücreli embriyoda DNA de-metile haldeyken, erken embriyonik dönemde metilasyon oranı artmaktadır. Germline gelişirken ikinci bir DNA de-metilasyon turu meydana gelmektedir. Canlı gelişim ve yaşamının farklı aşamalarında kullanılan en az 3 hafıza türü tanımlanmıştır. Bunlar; 1) Hücresel hafıza, 2) Transkripsiyonel hafıza ve 3) Transjenerasyonel hafıza'dır. Embriyo oluşumu ile hücresel hafıza, epigenetic hafıza ve bağımlılık, diyabet ve metabolic hafıza ile kanser gelişiminde epigenetic hafıza bu sunumda anlatılacaktır.



Zuhal EROĞLU

Ege Üniversitesi, İzmir

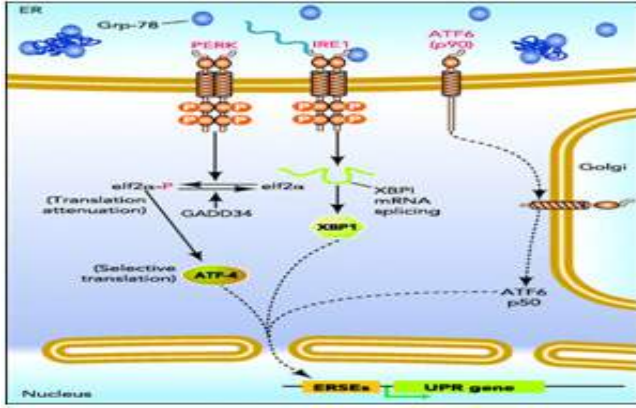
Eylül University, Izmir, Turkey

07.11.1958 Gördes doğumluyum. 1982 yılında Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümün' den mezun oldum. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda 1984-1986 yılları arasında yüksek lisans, 1986-1991 yıllarında ise doktora eğitimimi tamamladım. Malta Üni. Tıp Fak. Patoloji Departmanı Moleküler Genetik lab. da 1999-2000 tarihleri arasında 1 yıl " Multiple Gen Hastalıkları " konusundaki çalışmalara katıldım. 2011 yılında Doçentlik ünvanını aldım. Uluslararası hakemli dergilerde 35, Ulusal hakemli dergilerde 15 makalem, Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan 15, Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan 53 bildirim bulunmaktadır. Şimdiye kadar 10 yüksek lisans ve doktora öğrencisine tez danışmanlığı yaptım. Halen Ege Üni. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında çalışmalarına devam etmekteyim.

OTURUM 9 - SESSION 9 Hastalıkların Hücresel ve Moleküler Temeli Molecular and Cellular Basis of Diseases

Endoplazmik Retikulum Stresi ve Klinik Yansımaları

Hücrenin önemli bir organeli olan Endoplazmik Retikulum (ER), ilk kez 1945 yılında Keith Porter tarafından tanımlanmıştır. Hücrede Granüllü ER (GER-rough E.R) ve Düz ER (DER-smooth E.R.) olmak üzere iki tip ER bulunmaktadır. Ribozom taşıyan Granüllü Endoplazmik Retikulum'un (GER-rough ER) en önemli görevlerinden biri, yeni sentezlenmiş proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonlar (N glikozilasyon, disülfid oluşumu, hidroksilasyon, oligomerizasyon) sonrasında katlanarak üç boyutlu yapı kazanmalarını sağlamak ve kalite kontrolden geçirmektir. ER'de proteinlerin katlanmasına bir heat shock 70 protein ailesinden olan BİP-şaperon-proteinleri yardımcı olurlar. Ancak salgı proteinlerinin yüksek miktarda sentezlenmesi, hatalı katlanmış proteinlerin fazla miktarda eksprese olması, katlanmada görevli olan proteinlerdeki mutasyonlar, besin kıtlığı, ER'deki Ca²⁺ seviyesindeki artış ve viral enfeksiyonlar gibi olaylar proteinlerin hatalı katlanmalarına ya da katlanamayan proteinlerin ER lümeninde birikmesine neden olurlar. Ve bu olay "Endoplazmik Retikulum Stresi" olarak tanımlanmaktadır. ER stresi oluştuğundan sonra stresi engelleyebilmek ve ER homeostazisini tekrar eski haline döndürebilmek amacıyla katlanmamış proteincevabı (UPR) adı verilen ve bir takım hücre içi sinyal yollarından oluşan olaylar dizisi aktiflenir. Başlıca üç farklı UPR sinyal yolağı vardır. Bu yollar; Protein kinaz RNA (PKR) benzeri ER kinaz (PERK) sinyal yolağı, Aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (ATF6) sinyal yolağı ve İnoзитol gerektiren kinaz 1 (IRE1) sinyal yollarıdır. ER'de bulunan şaperon proteini BiP, bir UPR düzenleyicisi olup IRE1, PERK ve ATF6'nın aktivasyonunda ve ER stresine cevabın oluşturulmasında önemli bir role sahiptir. BiP, IRE1, PERK ve ATF6'nın luminal domainlerine bağlanarak ER'de muhafaza edilmelerini sağlar. Eğer UPR tarafından aktive olan koruma mekanizması normal ER fonksiyonunu tamir etmek için yeterli değilse hücreler apoptozise yönlendirilir. Ancak katlanmamış veya hatalı katlanmış proteinlerin birikiminde BiP, IRE1, PERK ve ATF6'dan ayrılarak bu proteinlerin spontan olarak oligomerize/ dimerize olmasına ve kendi kendilerini fosforlayarak aktive olmalarına yol açar. Günümüzde çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde, UPR yollarının ve UPR ile ilişkili genlerin rolünün olduğu belirtilmektedir. Bugün ER stresine; amiotrofik lateral skleroz, Parkinson, Alzheimer, Huntington gibi nörodejeneratif hastalıkların, iskemi/reperfüzyon hasarı olan hastalıkların, metabolik hastalıklar içerisinde ise tip 2 diyabet ve obezitenin meydana geldiği bilinmektedir. Bu konudaki araştırmaların artışıyla ER stresi ve yol açtığı hastalıkların patofizyolojisi anlaşılabilmemiz ve tanımlayabilmemiz daha kolay olacaktır.



Resim 1-ER stresindeki UPR sinyal yolları.

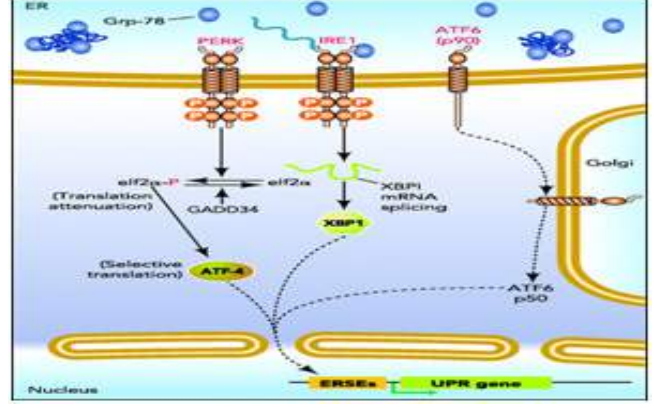


Figure 1- UPR signaling pathways in ER stress.

Endoplasmic Reticulum Stress and Clinical Reflections

One of the most important functions of Granular Endoplasmic Reticulum with ribosome is to ensure newly synthesized proteins gain a three-dimensional structure by folding after posttranslational modifications and to have them examined. BiP-chaperone proteins from a heat shock 70 protein family helps protein folding in ER. However, events such as synthesizing of secretory proteins in high quantity, expression of large amounts of misfolded proteins, mutations in proteins engaged in folding, nutrient shortage, increase in Ca^{2+} in ER and viral infections cause proteins to be misfolded and non-folding proteins to be accumulated in the ER lumen. And this event is defined as "Endoplasmic Reticulum Stress". After ER stress occurs, chain of events which is called unfolded protein response (UPR) and which consists of a number of intracellular signaling pathways becomes active in order to prevent stress and to restore ER homeostasis. These pathways are ER kinase (PERK) signaling pathway suchlike Protein kinase RNA (PKR), activating transcription factor 6 (ATF6) signaling pathway and kinase 1 (IRE1) signaling pathway requiring inositol. Chaperone protein BiP in the ER is a UPR regulator and has an important role in the activation of IRE1, PERK and ATF6 and in creation of the response to ER stress. BiP ensures IRE1, PERK and ATF6 to be kept in the ER by binding to the luminal domains. Cells are directed to apoptosis if the protection mechanism which is activated by UPR is not sufficient to repair normal ER function. Today, it is stated that UPR pathways and genes associated with UPR have a role in the pathophysiology of various diseases. Today, via ER stress, incidences of neurodegenerative diseases such as amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson, Alzheimer, Huntington, of diseases with ischemia / reperfusion damage, of type 2 diabetes and obesity in metabolic diseases are known to occur. Through the increase in researches into this subject, it will be easier for us to be able to understand and identify ER stress and the pathophysiology of the diseases it causes.

TCCACG AAGGCA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT CAACGG AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTGAG GGACAG GGACAG GGACAG
TATCCA CTGCTC TATCCA TATCCA TATCCA
CGGTGT TACCTG CGGTGT CGGTGT CGGTGT
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT AGGCTT AGGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC CTCTAC CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA CTCTCA CTCTCA
AGGCCG TAGAGC AGGCCG AGGCCG AGGCCG
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Kadir DEMİRCAN

Turgut Özal Üniversitesi, Ankara

Turgut Özal University, Ankara, TURKEY

Turgut Özal Üniversitesi, Ankara

Tıbbi Biyoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

Tıbbi Biyoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

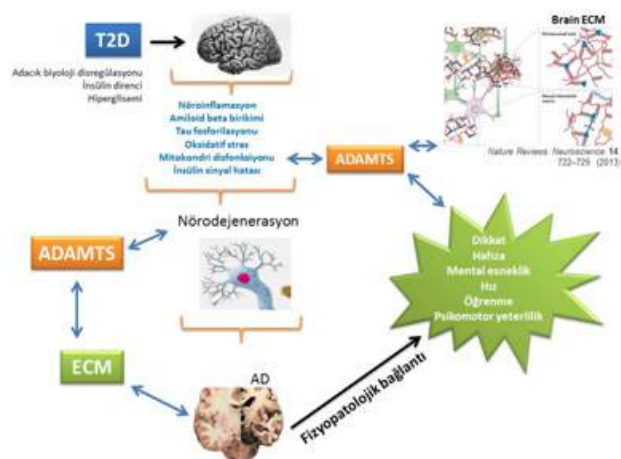
Department of Medical Biology, Ankara, TURKEY

OTURUM 9 - SESSION 9

Hastalıkların Hüresel ve Moleküler Temeli Molecular and Cellular Basis of Diseases

DİYABET VE ALZHEİMER'DAYENİ MOLEKÜLER OYUNCULAR: EKTRASELÜLER ADAMTS METALLOENZİMLERİ TİP 3 DİYABET VEYA BEYİN DİYABETİNİN NERESİNDELER?

1966 ile 2015 yılları arasını kapsayan, 16 ülkede 14.821 katılanı olan bir çalışmaya göre diyabet, Alzheimer hastalığı (AD) ve demans için önemli bir risk faktörüdür (1). Birçok çalışma, demans ve nörodejeneratif hastalıklar ile tip-2 diyabet (T2D) arasında ilişki saptamış durumdadır (2). Diyabetik kişilerde diyabetik olmayanlara göre AD gelişme riski %65'tir (3). Yine, T2D ve AD yaş ile bağlantılı ve yaşlanma ile insidansı ve prevalansı artan iki durumdur (4). 2030 yılında dünyamızda 500 milyon diyabet hastası olacağı tahmin ediliyor. Ülkemiz ise 2030 tahminlerini şu an yakalamış durumdadır. T2D, insülin sinyal iletimi ve insülin etkisi ile ilişkili karmaşık bir süreçtir. Perifer dokulardaki insülin direnci hiperglisemi ve hiperinsülinemi olarak karşımıza çıkar. AD ise, en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Nöron kaybı, senil plak oluşumu, amiloid birikimi, tau fosforlanması, astrositlerin aktivasyonu ve mitokondri disfonksiyonu en belirgin özellikleridir. Tüm bilimsel çalışmalara ve büyük projelere rağmen hala bu iki hastalık hakkında birçok bilinmeyen vardır. Moleküler ve patofizyolojik mekanizmalar tam olarak ortaya konamamıştır. Patolojiyi nelerin tetiklediği net olarak ortaya konulamamıştır. ADAMTS (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs) genleri son yılların popüler çalışma konuları arasında bulunmaktadır. 1997 yılında Japonlar tarafından keşfedilen bu geniş gen ailesinin günümüzde 19 adet üyesi bulunmaktadır. Şimdiye kadar tüm ADAMTS ve ADAMTS-benzeri gen ürünleri (7 adet, ADAMTS-like) hücre dışı matriks ve hücre-matriks etkileşimi ile ilişkili bulunmuştur (5,6). Son 18 yıllık araştırma sonuçlarına göre "ADAMTS -ekstraselüler metalloenzimleri"; pıhtılaşma, doku tamiri, fertilité, artrit, kanser ve angiogenez gibi çok farklı fizyolojik ve patolojik süreçte karşımıza çıkmaktadırlar (7). Bu enzimlerin proteolitik görevlerine ek olarak non-proteolitik fonksiyonları çok dikkat çekicidir. Örneğin, ADAMTS1, TGF-beta aktifleşmesinde rol almaktadır. 2008'de ADAMTS9 geni tip-2 diyabette aday gen olarak bulundu (8). 2013'de "high fat" diyetle beslenen farelerin hipotalamusunda Adamts9 ekspresyonunun düştüğü saptandı ve Adamts9 ile Adam30 genleri T2D-assosiyé genler olarak teyit edildi (9). Biz de son yıllarda TÜBİTAK-1001, -1003, -3001, -3501 ve 1002 destekleri ile ADAMTS-diyabet-AD-ateroskleroz konularında çalışmalar yürütmekteyiz. ADAMTS4 serum düzeylerinin diyabetik hastalarda hasta olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu literatürde ilk kez tespit ettik (10). Diğer çalışmalarımızda ADAMTS genlerinin insülin ve glukoz ile ilişkili olduğunu yayımladık (10-15). Bu sunumda bu çalışmalar ve yeni gelişmeler hakkında bilgiler vermeye çalışacağız. Sonuçta tüm bu bilimsel gayretler (16) nörodejeneratif hastalıkların moleküler mekanizmalarını daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.



Literatür:

3. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Li JQ et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 [Epub ahead of print]
2. The role of type 2 diabetes in neurodegeneration. Verdile G et al. *Neurobiol Dis*. 2015 Apr 26. [Epub ahead of print]
3. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. Arvanitakis Z, Arch Neurol. 2004;61:661-666.
4. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. Barbagallo M et al. *World J Diabetes*. 2014 Dec 15;5(6):889-93.
5. Insights on ADAMTS proteases and ADAMTS-like proteins from mammalian genetics. Dubail J, Apte SS. *Matrix Biol*. 2015 Mar 11. [Epub ahead of print]
6. Matriselüler yeniden modellemede ADAMTS ailesi: Biyokimyasal bir bakış. Sümeyya Akyol, Kadir Demircan, *Yeni Tıp dergisi*, Nisan 2015. s67-74.
7. ADAMTS proteases in vascular biology. Rodríguez-Manzaneque *JCMatrix Biol*. 2015 Feb 17. pii: S0945-053X(15)00041-4. doi: 10.1016/j.matbio.2015.02.004. [Epub ahead of print]
8. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2008 May;40(5):638-45. Zeggini E.
9. Diabetes genes identified by genome-wide association studies are regulated in mice by nutritional factors in metabolically relevant tissues and by glucose concentrations in islets. Ho MM. *BMC Genet*. 2013 Feb 25;14:10. doi: 10.1186/1471-2156-14-10.
10. A novel association between TGFb1 and ADAMTS4 in coronary artery disease: A new potential mechanism in the progression of atherosclerosis and diabetes. Uluçay S, Çam FS, Batır MB, Sütçü R, Bayturan Ö, Demircan K. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2014 Oct 31. doi: 10.5152/akd.2014.5762. [Epub ahead of print].
11. The investigation of the role of proteoglycans and ADAMTS levels in fetal membranes in physiopathological process of gestational diabetes. Ozler S, Demircan K. *Med Hypotheses*.

- 2014 Jul 3. pii: S0306-9877(14)00255-2. doi: 10.1016/j.mehy.2014.06.020. [Epub ahead of print]
12. Ugurcu V, Akyol S, Adam B, Cakmak O, Altuntas A, Erden G, Yukselten Y, Demircan K. ADAMTS12 depletion by insulin in OUMS-27 human chondrosarcoma cells. Arch Rheumatol 2014. (ACCEPTED)
13. Demircan K, Akyol S, Armutcu F, Artritten Kansere Çok Fonksiyonlu Bir Gen Ailesi: Trombospondin Motifli Disinteggin Benzeri Matriks Metalloproteinazlar (Review), Journal of Clinical and Analytical Medicine, 2013, 4(5), 429-434
14. Akyol Sumeyya, Comertoglu Ismail, Firat Ridvan, Cakmak Ozlem, Yukselten Yunus, Erden Gonul, Ugurcu Veli, Demircan Kadir (2014). The expression of procollagen N-proteinases in chondrosarcoma cells: How does insulin affect the enzyme mRNA levels?. Oncology Letters [Epub ahead of print]
15. Altuntaş Aynur, Akyol Sumeyya, Adam Bahattin, Çakmak Özlem, Uğurcu Veli, Erden Gönül, Yükselten Yunus, Demircan Kadir (2014). ADAMTS12 Depletion by Insulin in OUMS-27 Human Chondrosarcoma Cells. Archives of Rheumatology, 30(1), 1-8.
16. The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease. Yilmazer S. J Neuroimmunol. 2015 Jun 15;283:50-7. Epub 2015



Eda TAHİR TURANLI

İstanbul Teknik Üniversitesi
İstanbul Technical University

İstanbul Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünde Doçent olarak görev almakta olan Eda Tahir Turanlı, University of Nottingham'da Lisans eğitimini tamamladıktan sonra University of London, Imperial College of Science and Technology'de Yüksek Lisans eğitimi almış ve Doktora çalışmalarını Marmara Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde 2000 yılında tamamlamıştır. Temel araştırma konuları kompleks hastalıkların genetiği ve epigenetiği ile enflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıkların protein belirteçlerini kapsamaktadır. Doç. Dr. Eda Tahir Turanlı, önde gelen uluslararası akademik dergilerde yayınlar yapmış ve birçok uluslararası konferans ve enstitüde seminerler vermiştir. "Basic and Clinical Neuroimmunology, Part II, Multiple Sclerosis, Importance of MS biomarkers in diagnosis and prognosis" ve "Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications, Biomarkers for Multiple Sclerosis" kitaplarının ortak yazarıdır.

Eda Tahir Turanlı is associate professor of Molecular Biology and Genetics at Istanbul Technical University of Istanbul, Turkey. Prior to that she held positions as teaching assistant at Bogazici University, Istanbul and as research fellow at King's College Hospital, London and Tübitak, Kocaeli. She holds a diploma in genetics from University of Nottingham, a master degree from University of London, Imperial College of Science and Technology, and she received her PhD from Marmara University, Medical Biology and Genetics in 2000. Her main research interests are complex disease genetics and epigenetics and protein biomarkers mainly in inflammatory and neurodegenerative diseases. Assoc. Prof. Turanlı has published research papers in leading international academic journals and has given seminars at a substantial number of international conferences and institutions. She is coauthor of the books "Basic and Clinical Neuroimmunology, Part II, Multiple Sclerosis, Importance of MS biomarkers in diagnosis and prognosis" and "Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications, Biomarkers for Multiple Sclerosis".

OTURUM 9 - SESSION 9 Hastalıkların Hüresel ve Moleküler Temeli Molecular and Cellular Basis of Diseases

Multipl Skleroz Klinik Alt Tiplerinde Proteomik ve Biyoinformatik Yaklaşımlarla Ortak ve Alt Tip Spesifik Yolakların Belirlenmesi

Amaç:Kronik, nöroenflamatuvar, nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanan Multipl skleroz'un (MS), kompleks patojenezine farklı prognozları ile birlikte çeşitli klinik alt tipleri bulunmaktadır. Bu çalışmada amaç MS alt tiplerine ait BOS örneklerinde, proteomik ve biyoinformatik yaklaşımlarla elde edilen protein biyobelirteçleri kullanılarak, farklı MS alt tiplerinin etiyopatogenezinde rol alan moleküler yolakların ortaya konulmasıdır.

Yöntem:Çalışmada 67 CIS, 72 RRMS, 46PPMS ve 42 kontrol örneği'ne ait BOS ve serum kullanılarak her bir örnekten protein izolasyonu, saflaştırılması yapıldı. 2D-PAGE analizi ile en az 4 kat farklı miktarda ifadelendiği belirlenen protein spotları belirlenerek, farklı klinik alt tipler ve kontrollerle karşılaştırılmıştır. Kütle spektrometresi (MALDI-TOF-MS) çalışması yapılmış ve protein spotları tanımlanmıştır. Tüm örnekler için elde edilen protein belirteçleri PANOĞA ve KEGG biyoinformatik araçları kullanılarak yolak analizleri yapılmıştır.

Bulgular:MS klinik alt tipleri ve kontroller arasında yapılan karşılaştırmalarda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı miktarda farklılık gösteren 151 protein tespit edilmiştir. KEGG analizi sonucunda da hastalık grupları arasında ortak ve alt gruplara özgü moleküler yolaklar ortaya çıkarılmıştır. Bunlardan renin-angiotensin sistemi (RAS) ve komplement ve koagülasyon kaskadı (CCC) yolakları tüm MS alt gruplarında ortak olarak kontrol grubuna göre aktivite göstermektedir ($p < 0.0001$). İmmün hücre göçünde önemli bir yolak olan Aldosteron-regüle edilmiş sodyum emilimi ($p = 8.02 \times 10^{-5}$) yolağı, Th17-bağımlı immünite gelişiminde önemli renin-angiotensin ($p = 6.88 \times 10^{-5}$), aktif remiyelinizasyonda etkilinotch-sinyaling ($p = 1.83 \times 10^{-10}$) yolağı ve vitamin emiliminde görevli vitamin sindirimi ve emilimi ($p = 1.73 \times 10^{-5}$) yolağı da klinik alt tipler arasında farklılıklar göstermiştir.

Sonuç : Klinik olarak farklı MS alt tiplerine ait örneklerde yapılan proteom çalışması ile farklı MS formlarında etkili moleküler yolaklar belirlenmiştir. Ayrıca MS'de tuz metabolizmasının, hastalığın gelişiminde ve prognozundaki önemi ilk kez in vivo olarak ortaya konulmuştur.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGG TTTA AACGGG AACGGG
AGCTGT CAACGG TTCA AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGCTACGC GGTG CCGTGT TACGG
ACACCATCT CACC ACACCA CCATCT
CGAGTTG GAGG GAGG GAGG GAGG
ATAAAGGTG TAAA AAAGT TAAAGG
AAGAGATAGAA GATAGAGAGAT
AGGCTT CACCTT CCAGGGCTT
CTCTAC GAACCA ACCT CGATCTACC
CTCTCA CATTAT AGGG CCTCTCAG
AGGGCG TGGGT CTAC GGGGGC
GGCTAG TAGAGC TCGT GCTAAT CTGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Proteomic Analysis in CSF Identified Subtype Specific and Shared Molecular Pathways for Multiple Sclerosis Clinical Phenotypes

Objective: The purpose of this study is to find out molecular pathways associated with the etiopathogenesis of Multiple Sclerosis (MS) and its major subclinical pathways. To this aim proteomic and bioinformatics approaches were used to reveal the differentially expressed proteins and their related pathways in cerebrospinal fluids of patients with clinically isolated syndrome, relapsing remitting MS and progressive MS.

Background: Phenotypic heterogeneity of MS appears to be cause by immune-mediated, neuro-inflammatory, demyelinating and neurodegenerative processes harboring complex molecular mechanisms.

Design / Methods: CSF samples of 63-CIS, 72-RRMS, 44-PPMS and 42-controls including healthy subjects and other neurological disease samples were analyzed. For all samples, 2D-PAGE analyses were performed. At least four times differently expressed protein spots were identified by PDQuest® software and removed from the gel for MALDI-TOF-MS protein identification analysis. The results of proteomic studies were further confirmed by both ELISA and western blot methods for selected candidate proteins. KEGG pathways analysis was done with genes corresponding the proteins to identify disease relevant specific molecular pathways.

Results: Comparison of disease groups with controls identified a total of 151 proteins that are differentially expressed in clinically different MS subtypes. KEGG analysis using PANOVA tool revealed disease related pathways including aldosterone-regulated sodium reabsorption ($p=8.02 \times 10^{-5}$) which is important in the immune cell migration, renin-angiotensin ($p=6.88 \times 10^{-5}$) system that induces Th17 dependent immunity, notch signaling ($p=1.83 \times 10^{-10}$) pathway indicating the activated remyelination and vitamin digestion and absorption pathways ($p=1.73 \times 10^{-5}$).

Conclusions: Proteomic investigation of in CSF samples of different MS phenotypes indicated that all MS clinical forms share common biological pathways such as renin-angiotensin system (RAS) and complement and coagulation cascade (CCC) pathways. There are also clinical subtypes specific and pathophysiology related pathways, which may have further therapeutic implications. For the first time, our study implicated importance of salt metabolism in MS pathogenesis.

GENÇ ARAŞTIRMACI SUNUMLARI
YOUNG RESEARCHERS' PRESENTATIONS

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGG AACGGA TTITA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACAG AGCGG AGCTGT CAACAG
GGACAG ATTGAG AGCGG GGACAG ATTGAG
TATCGA CTGCTC CACCG TATCGA CTGCTC
CGGTAT TACGG CACC CCGTAT TACGG
ACACCATCT CGAGTTG ACACCATCT CGAGTTG
CGAGTTG AATAAGGTG AATAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC CAATAT CTCTAC CAATAT
AGGCCG TGGGT TAGAGC AGGCCG TGGGT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Mehmet Alper ARSLAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.B.D.

Doktora derecesini aldığı tarih: 31.10.2012

Kısa özgeçmişi ve yayınları:

Temel misyonu ülkemize bilim insanı yetiştirmek olan ve bu amaçla kurulmuş ülkemizin en prestijli liselerinden biri olan Ankara Fen Lisesi'ni 1998'de ikincilik derecesiyle bitirip mezun oldum. Aynı yıl yapılan üniversiteye giriş sınavında (ÖYS) yaklaşık 1.5 milyon öğrenci arasından ilk 500'e girmek başarısı göstererek (453. sıradan) tam burslu olarak ülkemizin en iyi üniversitelerinden biri olan Bilkent Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünü kazandım. Not ortalamamdaki başarı nedeniyle 2000-2002 yılları arasında TÜBİTAK'tan öğrenim bursu kazandım. 2002 yılında Bilkent Üniversitesinden şeref derecesi ile mezun olup lisans derecem tamamladım. 2003 yılında Sabancı Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Biyoloji Bilimleri ve Biyomühendislik yüksek lisans programına tam burslu olarak kabul edildim. 2005 yılında bu programdan yüksek şeref derecesi ile mezun oldum. Yüksek lisans tezimde Prof. Dr. Hüveyda Başağa danışmanlığında ısı şoku proteinlerinin TNF-α ile indüklenen NF-κB sinyal iletim yolağındaki rolünü araştırdım. Bu araştırmamı sunduğum poster o sene Macaristan'ın Budapeşte kentinde yapılan 30. FEBS Kongresinde kendisi de ısı şoku proteinleri çalışan Dr. Csaba Söti'nin dikkatini çekti. Dr. Söti'nin iş teklifini kabul edip 2006 yılında Semmelweis Üniversitesi Moleküler Tıp Doktora Okulu'nda doktora çalışmalarına başladım. Doktoram boyunca Avrupa Birliği tarafından desteklenen en prestijli araştırma programlarından biri olan 6. Çerçeve Programı'nda "Functional analysis of evolutionarily conserved mechanisms of aging based on advanced proteome analysis" adlı projede (PROTEOMAGE FP6-518230) tam burslu bir araştırma görevlisi olarak 5 sene boyunca çalıştım. Semmelweis Üniversitesi'nden doktora derecem yüksek şeref ünvanı ile 2012 yılında aldım. Doktora çalışmamda yanlış katlanan inert protein modelleri oluşturdum ve bu modellerin memeli hücrelerindeki fizyolojik etkilerini ve ısı şoku yanıtı ile olan ilişkisini bazal ve stres altı koşullarda araştırdım (Arslan et al., 2012) (Etki faktörü: 6.515). Yaptığımız diğer çalışmada ise literatürde ilk kez hem memeli hücrelerinde hem de C. elegans'ta oksidatif stresin RNA interferans yolu üzerinden ısı stresi adaptasyonunu ve termotoleransı inhibe ettiğini gösterdik (Spiro et al., 2012) (Etki faktörü: 8.209). Bu çalışmamız editörler tarafından derginin ilgili sayısına kapak olarak seçilmiştir. Doktora çalışmalarımın ardından 2012 yılında yurda geri dönüş yaptım ve 2013 yılı Kasım ayında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na yardımcı doçent olarak atandım. Halen bu kurumdaki görevime devam etmekteyim.

Bilimsel Yayınlar

- Arslan, M. A., Chikina, M., Csermely, P., & Soti, C. (2012). Misfolded proteins inhibit proliferation and promote stress-induced death in SV40-transformed mammalian cells. *FASEB J*, 26(2), 766-777
- Spiro, Z., Arslan, M. A., Somogyvari, M., Nguyen, M. T., Smolders, A., Dancso, B., Nemeth, N., Elek, Z., Braeckman, B. P., Csermely, P., & Soti, C. (2012). RNA interference links oxidative stress to the inhibition of heat stress adaptation. *Antioxid Redox Signal*, 17(6), 890-901
- Dancso, B., Spiro, Z., Arslan, M. A., Nguyen, M. T., Papp, D., Csermely, P., & Soti, C. (2010). The heat shock connection of metabolic stress and dietary restriction. *Curr Pharm Biotechnol*, 11(2), 139-145
- Arslan, M. A., Csermely, P., & Soti, C. (2006). Protein homeostasis and molecular chaperones in aging. *Biogerontology*, 7(5-6), 383-389
- Arslan, M. A., Kutuk, O., & Basaga, H. (2006). Protein kinases as drug targets in cancer. *Curr Cancer Drug Targets*, 6(7), 623-634

SUNUM 01 - PRESENTATION 01

Yanlış katlanan inert protein modellerinin transforme edilmiş memeli hücrelerindeki karakterizasyonu ve fizyolojik etkileri

Protein yanlış katlanması, günümüzde artık "protein konformasyonel hastalıkları" olarak anılan ve nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere 100'e yakın hastalığın etiolojisinde ve yaşlanma sürecinde önemli rolü olan doğal bir hücrel olaydır (Labbadia & Morimoto, 2015). Spesifik proteinlerin yanlış katlanmış varyantları, ısı şoku yanıtı ve protein yıkımı gibi hücrel savunma mekanizmalarının çeşitli nedenlerle fonksiyonlarını yapamaz duruma gelmesi veya yorulması ile toksik özellik kazanırlar ve hastalıklara neden olurlar. Protein homeostazı kısaca proteostaz denen bu durumun kaybı özellikle postmitotik hücreler için ölümcül sonuçlar doğurabilir. Yapılan çalışmalarda protein yanlış katlanması sonucu gelişen protein agregasyonu sürecinin hücre için sitotoksik olduğu gösterilmiş olsa da (Arrasate et al., 2004), bu durumun endojen protein fonksiyonunun kaybı neticesinde mi yoksa yeni kazanılan toksik bir özellik sonucu mu gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir (Winklhofer et al., 2008). Bu sorunun cevabını aramak üzere planladığımız çalışmada memeli hücrelerinde endojen olarak ekspres edilmeyen, inert yanlış katlanan protein modelleri oluşturduk ve bu modelleri memeli hücrelerinde karakterize ettik (Arslan et al., 2012). Oluşturduğumuz iki modelin de (GFP-degron ve Δ9CAT) COS-7 hücrelerinde ısı şoku yanıtını aktive ettiğini ve perinükleer agregatlar oluşturduğunu gözlemledik. Yaptığımız çalışmada bu modellerin, tam yıkıma uğrayamayıp agregat oldukları hücrelerde hücre döngüsünün arrestine yol açtıklarını, fakat tek başlarına hücre ölümüne neden olmadıklarını gösterdik. Hücre ölümünün ancak stres koşulları altında (ısı veya proteazom inhibisyonu) gözlemlenmesi, bize hücrelerin sınırlı proteostatik kapasitelerinin bu modellerin varlığında tehlikeye girebildiğini ve hücrelerin proteotoksik strese karşı hassasiyetini arttırdığını gösterdi. Son olarak ısı şoku yanıtı düzenleyicilerinin (HSF1 ve Hsp70) ve bir protein deasetilaz olan SIRT1'in (Westerheide et al., 2009) overekspresyonu ile stres altında gözlenen hücre ölüm oranının azaldığını saptadık. Bu çalışmamız literatüre yanlış katlanan proteinler için sekans ve fonksiyondan bağımsız ortak bir toksik mekanizma sunmuş olup, protein yanlış katlanmasının bölünmeye devam eden hücreler üzerindeki etkilerini göstermesi açısından önemli bir katkı getirmiştir. Sonuçlarımız, yaşlanma sürecindeki rejeneratif hücreler (Ciryam et al., 2013), kök hücre, kanser hücresi (Dai et al., 2007) gibi bölünen hücrelerde protein yanlış katlanmasının olası olumsuz etkileri üzerine çıkarımlar yapabilmemize imkân sağlamaktadır.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
AGCTCT TTTA AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTGAG AGCG GGACAG ATTGAG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGAC TGC ACACCATCT
ACACCATCT CGGTGAC TGC
ATAAAGGTG TAA AAGGT TAAAGG
AAGAGATAGAA GAGA GATAGAGAGAT
AGGCTT CACCT CTTC CACCT
CTCTAC GAACCA ACCT GAACCA
CTCTCA CATTAT AGGG CATTAT
AGGCGG TGGGT CTAC TGGGT
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



- Arrasate, M., Mitra, S., Schweitzer, E. S., Segal, M. R., & Finkbeiner, S. (2004). Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature*, 431(7010), 805-810
- Arslan, M. A., Chikina, M., Csermely, P., & Soti, C. (2012). Misfolded proteins inhibit proliferation and promote stress-induced death in SV40-transformed mammalian cells. *FASEB J*, 26(2), 766-777
- Ciryam, P., Tartaglia, G. G., Morimoto, R. I., Dobson, C. M., & Vendruscolo, M. (2013). Widespread aggregation and neurodegenerative diseases are associated with supersaturated proteins. *Cell Rep*, 5(3), 781-790
- Dai, C., Whitesell, L., Rogers, A. B., & Lindquist, S. (2007). Heat shock factor 1 is a powerful multifaceted modifier of carcinogenesis. *Cell*, 130(6), 1005-1018
- Labbadia, J., & Morimoto, R. I. (2015). The biology of proteostasis in aging and disease. *Annu Rev Biochem*, 84, 435-464
- Spiro, Z., Arslan, M. A., Somogyvari, M., Nguyen, M. T., Smolders, A., Dancso, B., Nemeth, N., Elek, Z., Braeckman, B. P., Csermely, P., & Soti, C. (2012). RNA interference links oxidative stress to the inhibition of heat stress adaptation. *Antioxid Redox Signal*, 17(6), 890-901
- Westerheide, S. D., Ankar, J., Stevens, S. M., Jr., Sistonen, L., & Morimoto, R. I. (2009). Stress-inducible regulation of heat shock factor 1 by the deacetylase SIRT1. *Science*, 323(5917), 1063-1066
- Winklhofer, K. F., Tatzelt, J., & Haass, C. (2008). The two faces of protein misfolding: gain- and loss-of-function in neurodegenerative diseases. *EMBO J*, 27(2), 336-349

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CACCGG AGCTGT AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTTCAG AGCG GGACAG ATTTCAG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGTGT TACCTC GGTGT TACCTC
ACACCATCT CACCG CACCG CACCG
CGAGTGT CACCG CACCG CACCG
ATAAAGGTG TAAA TAAA TAAA
AAGAGATAGAA GAGA GAGA GAGA
AAGCTT CACCT CTTC AAGCTT CACCT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGT AGGCCG TGGGT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Dilek Pirim

Muş Alparslan Üniversitesi

Doktora derecesini aldığı tarih: 26 Nisan 2014

Çalıştığı kurum: Muş Alparslan Üniversitesi

Kısa özgeçmişi ve yayınları:

Kısa özgeçmişi ve yayınları:

Eğitim :

2011-2014 Doktora: İnsan Genetiği Bölümü, Halk Sağlığı Enstitüsü, Pittsburgh Üniversitesi,

Pittsburgh, Amerika Birleşik Devletleri

2009-2011 Master: İnsan Genetiği Bölümü, Halk Sağlığı Enstitüsü, Pittsburgh Üniversitesi,

Pittsburgh, Amerika Birleşik Devletleri

2003-2007 Lisans: Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Fen-Edebiyat Fakültesi, İstanbul

Universitesi, İstanbul, Türkiye

1999-2002 Lise: Kabataş Erkek Lisesi, İstanbul

Akademik Ünvanlar

2015 - devam Araştırma görevlisi Dr. Muş Alparslan Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve

Genetik ABD (Mecburi hizmet)

Ödüller:

2015 Avrupa İnsan Genetiği Vakfı, The 4th Next Generation Sequencing kursu katılım ve

konaklama bursu, Bertinoro, İtalya (ESHG fellowship)

2014 Üstün akademik performans öğrenci ödülü, Halk Sağlığı Enstitüsü, Pittsburgh

Üniversitesi, ABD (Outstanding Student Award in recognition of academic excellence)

2012 George Qi Wang anısına farmakogenetik alanında destek bursu, Pittsburgh Üniversitesi,

ABD (George Qi Wang Memorial Student Assistance Fund Award for research in the field of

pharmacogenetics)

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:

Amerika İnsan Genetiği Vakfı, 2010-2015

Avrupa İnsan Genetiği Vakfı, 2014-2015

Diğer Bilimsel Aktiviteler :

Tübitak ARDEB, SBAG, Viroloji paneli, Gözlemci Panelist, 18 Mayıs 2015

Amerika İnsan Genetiği Vakfı, Liseler arası DNA günü makale yarışması, Hakem, 2013

Global Journal of Health Science, reviewer

Kurslar:

4th Next Generation Sequencing kursu, Bertinoro, İtalya, 12-16 Mayıs 2015

Yayınlar:

1- Pirim D, Wang X, Radwan ZH, Niemsiri V, Hokanson JE, Hamman RF, Barmada MM,

Demirci FY, Kamboh MI. Lipoprotein lipase gene sequencing and plasma lipid profile. J Lipid Res. 2014 Jan;55(1):85-93. doi: 10.1194/jlr.M043265.

2- Pirim D, Wang X, Radwan ZH, Niemsiri V, Bunker CH, Barmada MM, Demirci FY, Kamboh MI. Resequencing of LPL in African blacks and association with lipoprotein lipid levels. Eur J Hum Genet. 2015 Jan 28. doi:10.1038/ejhg.2014.268

3- Pirim D, Wang X, Radwan ZH, Niemsiri V, Bunker CH, J.E. Hokanson, R.F.

SUNUM 02 - PRESENTATION 02

Düşük frekanslı/nadir varyantların lipid profili ile ilişkileri: Yaygın hastalık/nadir varyant (CD/RV) hipotezi

Plazma lipoprotein-lipid seviyelerinin belirlenmesinde genetik faktörlerin rolü büyüktür ve bunlar kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için majör risk teşkil ederler^{1,2}. Son yıllarda yapılan genom çapı ilişkilendirilme çalışmalarında (GWAS) plazma lipidleri ile ilişkili sık varyantlardan oluşan bir çok lokus bulunmuştur³⁻⁷. Fakat, bilinen lokusların plazma lipidlerine etki düzeyleri çok küçük olduğu ve tümünün lipid genetik varyasyonun ancak küçük bir kısmını (~%30) açıkladığı gözlenmiştir⁶⁻⁸. Bu eksik kalıtım (Missing heritability)'ın GWAS arraylerine dahil edilmeyen düşük frekanslı/nadir varyantlarla açıklanabileceği öngörülmektedir^{9,10}. Düşük frekanslı/nadir varyantları tespit etmenin en etkili yolu aday genleri ekstrem fenotipe sahip kişilerin dizilenmesidir¹¹. Hipotezimiz, KVH için aday genlerde lipid profilleri ile ilişkili sık varyantlar dışında lipid profiline etkileri oldukça büyük toplumda düşük frekanslarda bulunan nadir varyantların da olduğu şeklindedir. Bu amaçla, varyant keşfi aşamasında, ekstrem HDL-K seviyelerine sahip, genetik kökeni tamamen farklı iki popülasyondan elde edilmiş (95 Hispanik olmayan beyaz, 95 Afrikalı siyah) bireylerin seçilen genlerin (LPL12,13, CETP, APOE15, APOC1/C4/C2, SCARB114, ABCA1 ve LIPC) ekson, intron, ve "flanking" kısımları dizilenmiştir. Seçilen sık [(MAF)≥ 0.05] ve düşük frekanslı/nadir (MAF<0.05) varyantlar, tüm örneklerimizde (623 Hispanik olmayan beyaz, 788 Afrikalı siyah) genotiplenmiş, ilişkilendirilme analizleri ile lipid düzeyleri (HDL-K, LDL-K, TG, TK, ApoA1, ApoB) ile ilişkilendirilmişlerdir. Dizileme çalışmamızda yeni (novel) bir çok nadir varyant saptanmış ve dbSNP veri tabanına yüklenmiştir¹²⁻¹⁵. Daha önce bilinen ilişkiler dışında bir çok popülasyon spesifik ve yeni ilişkiler saptanmıştır¹²⁻¹⁵. Nadir varyant analizimiz de nadir varyantların farklı lipidler ile ilişkilerini başarılı bir şekilde gösterilmiştir¹²⁻¹⁵. Araştırmamız kompleks kalıtıma sahip lipid düzeylerinin ve KVH riski değerlendirilmesinde nadir varyantların önemini bu ölçüde kapsamlı olarak göstermesi açısından öncü bir çalışmadır¹²⁻¹⁵.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGG TTTA AACGGG AACGGG
AGCTGT TAA AAGCTGT AACGGG AACGGG
GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG ATTCAG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTATAG CACC CACCGT TATCCA CTGCTC
ACACCATCT CAGTGT CAGTGT CAGTGT
ATAAGGTG TAAA CAGTGT CAGTGT
AAGAGATAGAA GAGA CAGTGT CAGTGT
AGGCTT CAGCT CAGTGT CAGTGT
CTCTAC CAATAT CAGTGT CAGTGT
CTCTCA GAGGAG CAGTGT CAGTGT
GGCTAG TAGAGC TCGT CAGTGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Hamman, Barmada MM, Demirci FY, Kamboh MI. Resequencing of the CETP gene in NHWs and African blacks and association with lipoprotein lipid levels. [Metabolism- Clinical and Experimental, Accepted/minor revision]

4- Niemsiri V, Wang X, Pirim D, Radwan ZH, Hokanson JE, Hamman RF, Barmada MM, Demirci FY, Kamboh MI. Impact of Genetic Variants in Human Scavenger Receptor Class B Type I (SCARB1) on Plasma Lipid Traits. Circ Cardiovasc Genet. 2014 Sep 22.

5- Z. H. Radwan, X. Wang, F. Waqar, D. Pirim, V. Niemsiri, J. E. Hokanson, R. F. Hamman, C. H. Bunker, M. M. Barmada, F. Y. Demirci, M. I. Kamboh. Comprehensive evaluation of the association of APOE genetic variation with plasma lipoprotein traits in U.S. Whites and African Blacks PLoS One. 2014 Dec 12;9(12):e114618.

6- V. Niemsiri, X. Wang, D. Pirim, Z. H. Radwan, C. H. Bunker, M. Michael Barmada, F. Yesim Demirci, M. Ilyas Kamboh. Genetic contribution of SCARB1 variants to lipid traits in African Blacks: a candidate gene association study [Submitted to BioMed Central, Manuscript ID: 2079952311673571, Under review]

7- Vipavee Niemsiri; Xingbin Wang; Zaheda H. Radwan; Dilek Pirim; Indrani Halder; John

E. Hokanson; M. Michael Barmada; Steven E. Reis; Richard F. Hamman; F. Yesim Demirci; M. Ilyas Kamboh The spectrum of human ABCA1 sequence variations contributing to plasma lipid traits. [Submitted to Journal of Lipid Research, Manuscript ID: JLR/2015/061218, Under review]

8- Z. H. Radwan, X. Wang, D. Pirim, F. Waqar, V. Niemsiri, J. E. Hokanson, R. F. Hamman, C. H. Bunker, M. M. Barmada1, F. Y. Demirci, M. I. Kamboh. A Comprehensive association study of apolipoprotein E-C1-C4-C2 gene cluster variation with plasma lipoprotein traits [Manuscript in prep.]

9- Pirim D, F. Y. Demirci, X. Wang, J. E. Hokanson, R. F. Hamman, C. H. Bunker, C. M. Kammerer, M. M. Barmada, M. I. Kamboh. Identification of sequence variants of hepatic lipase (LIPC) gene in individuals with extreme HDL-C/TG levels. [Manuscript in prep.]

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan Bildiri ve Kitabında Basılan Bildiriler

D. Pirim, F. Y. Demirci, S. C. Hughes, M. Irfan, Y. Wang, J. E. Hokanson, R. F. Hamman, C. M. Kammerer, M. I. Kamboh. Lipoprotein lipase gene (LPL) resequencing and plasma lipid profile. Presented at the 12th International Congress of Human Genetics/61st Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, October 12, 2011, Montreal, Canada

D. Pirim, F. Y. Demirci, X. Wang, J. E. Hokanson, R. F. Hamman, C. H. Bunker, C. M. Kammerer, M. M. Barmada, M. I. Kamboh. Resequencing of the Cholesteryl Ester Transfer Protein gene (CETP) in U.S. Whites and African Blacks with extreme HDL-C levels. Presented at the 62nd Annual Meeting of The American Society of Human Genetics. November 7, 2012 in San Francisco, California

D. Pirim, F. Y. Demirci, X. Wang, M. Irfan, Y. Wang, J. E. Hokanson, R. F. Hamman, C. M. Kammerer, and M. I. Kamboh Resequencing of the Lipoprotein Lipase Gene in Individuals with Extreme HDL-Cholesterol Levels Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012; 32: A324. Presented at the ATVB meeting, April 19th, 2012 in Chicago, Illinois.

D. Pirim, F. Y. Demirci, X. Wang, J. E. Hokanson, R. F. Hamman, C. H. Bunker, M. M. Barmada, M. I. Kamboh. Identification of sequence variants of hepatic lipase (LIPC) gene in individuals with extreme HDL-C/TG levels. Presented at the 63rd Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, October 23, 2013 in Boston, MA

D. Pirim, Xingbin Wang, John E. Hokanson, Richard F. Hamman, M. Michael Barmada, F. Yesim Demirci, M. Ilyas Kamboh CETP gene variation and its association with plasma lipoprotein-lipid traits in U.S. Whites. 2013 XIII. National Congress of Medical Biology and Genetics, Kusadasi, Aydin, Türkiye. Abstract: 0327

Referanslar:

1 Castelli WP: Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. Atherosclerosis 1996; 124: S1–S9.

2 Hunt SC, Hasstedt SJ, Kuida H et al: Genetic heritability and common environmental components of resting and stressed blood pressures, lipids, and body mass index in Utah pedigrees and twins. Am J Epidemiol 1989; 129: 625–638.

TCCACG AGTG TCCACG CCGTGA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT TTCA AGCTGT AACGGG
GGACAG ATTACG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGCTACG CAGG CAGG
ACACCATCT CACC CACC
GGAGTGT CAGG CAGG
ATAAAGGTG TAAA TAAA
AAGAGATAGAA GAGA GAGA
AGGCTT CACCT CACCT
CTCTAC GAACCA ACCT
CTCTCA CATTAT AGGG
AGGCGG TGGGT CTAC
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



- 3 Kathiresan S, Melander O, Anevski D et al: Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1240–1249.
- 4 Willer CJ, Sanna S, Jackson AU et al: Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. Nat Genet 2008; 40: 161–169.
- 5 Aulchenko YS, Ripatti S, Lindqvist I et al: Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts. Nat Genet 2009; 41: 47–55.
- 6 Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV et al: Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. Nature 2010; 466: 707–713.
- 7 Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S et al: Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. Nat Genet 2013; 45: 1274–1283.
- 8 Surakka I, et al; ENGAGE Consortium. The impact of low-frequency and rare variants on lipid levels. Nat Genet. 2015 Jun;47(6):589-97. doi: 10.1038/ng.3300. Epub 2015 May 11. PubMed PMID: 25961943.
- 9 Manolio TA, Collins FS, Cox NJ et al: Finding the missing heritability of complex diseases. Nature 2009; 461: 747–753.
- 10 Marian AJ, Belmont J: Strategic approaches to unraveling genetic causes of cardiovascular diseases. Circ Res 2011; 108: 1252–1269.0
- 11 Cirulli ET, Goldstein DB: Uncovering the roles of rare variants in common disease through whole-genome sequencing. Nat Rev Genet 2010; 11: 415–425.
- 12 Pirim D, Wang X, Radwan ZH, Niemsiri V, Hokanson JE, Hamman RF, Barmada MM, Demirci FY, Kamboh MI. Lipoprotein lipase gene sequencing and plasma lipid profile. J Lipid Res. 2014 Jan;55(1):85-93. doi: 10.1194/jlr.M043265.
- 13 Pirim D, Wang X, Radwan ZH, Niemsiri V, Bunker CH, Barmada MM, Demirci FY, Kamboh MI. Resequencing of LPL in African blacks and association with lipoprotein lipid levels. Eur J Hum Genet. 2015 Jan 28. doi:10.1038/ejhg.2014.268
- 14 Niemsiri V, Wang X, Pirim D, Radwan ZH, Hokanson JE, Hamman RF, Barmada MM, Demirci FY, Kamboh MI. Impact of Genetic Variants in Human Scavenger Receptor Class B Type I (SCARB1) on Plasma Lipid Traits. Circ Cardiovasc Genet. 2014 Sep 22.
- 15 Z. H. Radwan, X. Wang, F. Waqar, D. Pirim, V. Niemsiri, J. E. Hokanson, R. F. Hamman, C. H. Bunker, M. M. Barmada, F. Y. Demirci, M. I. Kamboh. Comprehensive evaluation of the association of APOE genetic variation with plasma lipoprotein traits in U.S. Whites and African Blacks PLoS One. 2014 Dec 12;9(12):e114618.

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Evin İşcan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İleri Biyomedikal ve Araştırma Merkezi

Doktora derecesini aldığı tarih: 21 Mart 2014

Çalıştığı kurum: Doktora Sonrası Araştırmacı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İleri Biyomedikal ve Araştırma Merkezi

Kısa özgeçmişi ve yayınları:

Eğitim Bilgileri :

Lisans: Ege Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Temel ve Endüstriyel Mikrobiyoloji, İzmir, 2006.

Yüksek Lisans: Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim dalı, İzmir, 2009.

“ Hepatoselüler Karsinom Gelişiminde Hepatosit Büyüme Faktörü ve Heparan Sülfat Proteoglikanlar Arasındaki İlişkinin Rolü”

Doktora: Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim dalı, İzmir, 2014.

“ Hepatoselüler Karsinom Gelişiminde EGR1 Aracılıklı Sinyal İletiminin Rolü”

Doktora Sonrası Araştırmacı: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İleri Biyomedikal ve Araştırma Merkezi, Prof. Dr. Mehmet Öztürk Laboratuvarı, 21.03.2014-

“p73 ve MikroRNA Hedeflerinin Karaciğer Kanserin Kemosensibiliteindeki Rolü”

Yayımları

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Ozen E, Gozukizil A, Erdal E, Bottaro DP, Uren A. Heparin inhibits Hepatocyte Growth Factor induced motility and invasion of hepatocellular carcinoma cells through early growth response protein 1. PLoS One. 2012;7(8):e42717. doi: 10.1371/journal.pone.0042717.

Gunes A, Iscan E, Topel H, Avci ST, Gumustekin M, Erdal E, Atabey N. Heparin treatment increases thioredoxin interacting protein expression in hepatocellular carcinoma cells.

Int J Biochem Cell Biol. 2015 May 30;65:169-181. doi: 10.1016/j.biocel.2015.05.025

Karagonlar ZF, Koc D, Iscan E, Erdal E, Atabey N. Autocrine Activation of Hepatocyte Growth Factor (HGF)/c-Met Signaling Mediates Acquired Resistance to Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma Cells (submitted)

Ferroudj S, Yildiz G, Bouras M, Iscan E, Ekin U, Ozturk M. Role of Fanconi Anemia/BRCA Pathway Genes in Hepatocellular Carcinoma Chemoresistance. (submitted)

Uluslararası Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

Toylu A., Ozen E., Erdal E., Atabey N., Hypoxia and radiation st imulates HGF/c-Met signalling and iduces motilit y and invasion of hepatocellular carcinoma cell lines. EMBO YSF, 2008. Istanbul, Turkey.

Ozen E, Erdal E, Atabey N. Heparin inhibit s HGF-induced mot ilit y, invasion and cell proliferat ion of Hepatocellular Carcinoma cells by suppression of Egr1 expression. 3rdInternational Congress of

SUNUM 03 - PRESENTATION 03

Heparinin Hepatocellular Karsinom Gelişimindeki Rolü

Amaç: Hepatoselüler karsinom (HSK) primer bir karaciğer kanseri tipidir. Dünyada en sık görülen kanser tiplerinden biri olup, kanser ile ilişkili ölümlerde ilk sıralarda yer almaktadır. Hepatosit Büyüme Faktörü (HBF)/c-Met sinyal ileti yolağının HSK’da hücre invazyonu, hücre migrasyonu, anjiyogenez gibi biyolojik olayları düzenlediği gösterilmiştir. HBF’ye ek olarak heparinin c-Met için bir co-reseptör olduğu ve c-Met aktivasyonunu düzenlediği bildirilmiştir. Heparin yüksek negatif yüklü bir glikozaminglikan (GAG) olup, uzun yıllar bir anti-koagülan olarak kullanılmasına karşın ati-metastatik bir ajan olduğu ve kanser tedavisinde kullanılabileceğine yönelik çalışmalarda bulunmaktadır. Çalışmamız kapsamında heparinin HBF/c-Met sinyal yolağının düzenlenmesindeki rolünü HSK’da inceledik.

Yöntem: 1.Araştırmada HSK hücre dizilerinde protein seviyesinde EGR1, p-Met, c-Met, MT1-MMP ekspresyonu western blot yöntemi ile incelendi. Kalneksin eşit yükleme kontrolü için çalışıldı.

2. SK-HEP-1 ve Hep3B hücre dizilerinde EGR1 susturma çalışmaları, SNU-449 hücre dizisinde overekspresyon çalışmaları yapıldı.

3. Hücre invazyonu, hücre migrasyonu modifiye “Boyden Chamber”, “Roche XCELLigence” sistemi kullanılarak gerçekleştirildi.

4. c-Met reseptör dimerizasyonunu incelemek için “cross-linker” çalışması yapıldı.

4. MMP-2 ve MMP-9 aktivasyonu zimografi yöntemi ile incelendi.

Sonuç ve Tartışma: Heparin HBF ile birlikte hücrelere uygulandığında, HBF aracılığı ile meydana gelen biyolojik yanıtlar baskılanırken, hücreler heparin tek başına ile muamele edildiğinde ise c-Met aktivasyonu ve c-Met aracılıklı biyolojik yanıtlar aktive olmaktadır. Heparinin yalnız başına ortamda HBF’nin bulunmadığı durumlarda, heparinin c-Met reseptörü için bir ligand gibi davrandığını ilk kez göstermektedir. Bunun yanında heparin son zamanlarda birçok kanser tipinde olduğu gibi HSK’da da kombine tedavi uygulamalarında kullanılmaktadır. Hastalarda heparin kullanımı sırasında, c-Met reseptörünün aktivasyon durumu, ortamda ligandın bulunma durumunun göz önünde bulundurma önemi yansıtmaktadır.

250 kelime ile sınırlıdır. Özetle ilgili konunun seçilme nedeni ve konuya yönelik genel bilgi güncel literatür eşliğinde kısaca verilmeli, sunulması hedeflenen çalışmanın hipotezi, yöntemi, bulguları sonrasında, çalışmanın literatüre getirdiği katkı net olarak tanımlanmalıdır.

Sunum hazırlanırken dikkat edilmesi gerekenler:

Sunum 15 dakika ile sınırlı olup 5 dakika tartışmaya ayrılacaktır.

Özgün bir sunum planına bağlı kalınmalı ve verilmek istenen mesajlar net olarak iletilmelidir.

TCCACG AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTCT TTTA AGCTCT AACGGG
GGACAG ATTCA AGACAG AACGGG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGCTG CGGTGCTG CGGTGCTG
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTC CGAGTTC CGAGTTC
ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCT AGGCTT CACCT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG CTAC AGGCCG CTAC
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Molecular Medicine, 2009. Istanbul, Turkey.

Gozukizil A, Ozen E, Erdal E, Atabey N. "HGF/c-Met signaling pathway regulates TXNIP, major actor of oxidative stress, in SK-HEP-1, HCC cell line. "Cell Signal-omics (2011) Integrated cellular pathology Systems biology of human disease. Luxemburg.

Ozen E, Gozukizil A, Erdal E, Atabey N. "Regulation of HGF-induced cell invasion through EGR1 in Hepatocellular Carcinoma." Cell Signal-omics (2011) Integrated cellular pathology Systems biology of human disease. Luxemburg.

Ozen E, Gozukizil A, Erdal E, Bottaro DP, Atabey N. Heparin Inhibits Hepatocyte Growth Factor

Induced Motility and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cells through Early Growth Response

Protein 1, 3rd Cellular Signaling & Molecular Medicine (2012), Cavtat – Dubrovnik.

Ozen E, Gozukizil A, Erdal E, Atabey N. "Egr1 Upregulation Induces Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cell Lines in Response to Hepatocyte Growth Factor/c-Met Signaling" EMBO YSF, 2012, Istanbul, Turkey.

Gozukizil A, Ozen E, Erdal E, Atabey N. "HGF/c-Met signaling pathway regulates TXNIP, major actor of oxidative stress, in SK-HEP-1, HCC cell line. " ILCA(2012). Germany , Berlin.

Ozen E, Gozukizil A, Erdal E, Atabey N. Hepatocyte Growth Factor Induces Heparanase Expression Through Egr1 Activation in Hepatocellular Carcinoma Cell Lines 4th EMBO Meeting (2012), France, NICE

Baran B, Ozen E, Korhan P, Gozukizil A, Erdal E, Atabey N. Regulation of Cullin2 Ubiquitin Ligase expression by HGF/c-Met Signaling Pathway. FEBS SPECIAL MEETING/Protein Quality Control in Health and Disease (7th in Proteolysis Meeting) 2012, Kusadasi, Turkey.

Gozukizil A, Korhan P, Ozen E, Toylu A, Erdal E, Atabey N. Oxidative Stress Induces Motility and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cells by Altering Downregulation of c-Met Receptor Tyrosine Kinase. FEBS SPECIAL MEETING/Protein Quality Control in Health and Disease (7th in Proteolysis Meeting) 2012, Kusadasi, Turkey.

Firtina Karagönlü Z, Koc D, Iscan E, Eral E, Atabey N. Autocrine Activation of HGF/c-Met signaling mediates acquired resistance to sorafenib in HCC cells. Anticancer Drug Action and Drug Resistance, from Cancer Biology to the Clinic. 2015, Florence, Italy

Uluslararası Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

Özen E., Çiğlidağ D., Erdal E., Özdağ H., Atabey N., Hepatosit Büyüme Faktörü ve Heparan Sülfat Proteoglikanların Hepatoselüler Karsinoma Hücrelerinde Motilite ve İnvasyon Üzerine Etkilerinin İncelenmesi ULUSLARARASI KATILIMLI VIII. ULUSAL TIBBİ GENETİK KONGRESİ, 2008. Sözlü Sunum

Toylu A., Ozen E., Erdal E., Atabey N., Hypoxia and radiation stimulate HGF/c-Met signalling and induces motility and invasion of hepatocellular carcinoma cell lines. EMBO YSF, 2008. Istanbul, Turkey.

Özen E, Gözükızıl, Erdal E, Atabey A. "Hepatoselüler Karsinoma Gelişimi ve İlerlemesinde EGR1'in rolü." Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, (2011).

Gözükızıl A, Özen E, Erdal E, Atabey N. "SK-HEP-1 hücre dizisinde Tioredoksin etkileşimli protein HGF/c-Met sinyal iletim yolağı tarafından düzenlenmektedir." Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, (2011).

TCCACG AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA AACGGG AAGGCA
AGCTGT TTCA AGCTGT AAGGCA
GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA
CGGTGCTACG CTGTCT
ACACCATCT CAGTGT
GGAGTTG AAGAGATAGAA
AAGAGATAGAA AAGGTT CAGCTT
CTCTAC GAACCA ACCT
CTCTCA CATTAT AGGG
AGGGCG TGGGT CTAC
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Ödüller :

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Poster, Birincilik
Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2014

Prof Dr Altan Günalp Araştırma Ödülü Birincilik XIII. Tıbbi Biyoloji ve
Genetik Kongresi 2013

13. Bayındır Hastaneleri Tıp Ödülleri, Araştırma Desteği Ödülü,
Bayındır Hastaneleri Grubu,2012

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, Proje Ödülü, Türk Karaciğer
Derneği,2012

EMBO YSF 2012 İstanbul, Poster Birincilik, EMBO,2012

Ulusal Tıbbi Biyoloji Genetik Kongresi Antalya, Sözlü Sunumu,
İkincilik, XII. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi, 2011

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Poster Birincilik.
Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,2010

TCCACG AAGCGG AGCTGT GCACAG GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACTGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGATT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGSCG GGCTAG AGTG AAGGCA TTTA AACGGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACTGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGATT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGSCG GGCTAG TCCACG AACGGG AGCTGT GCACAG GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACTGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGATT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGSCG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Nihal Karakaş

İstanbul Medipol Üniversitesi

Doktora derecesini aldığı tarih: 25 Haziran 2015

Çalıştığı kurum: İstanbul Medipol Üniversitesi

Kısa özgeçmiş ve yayınları:

Doktora

İstanbul Üniversitesi,

Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü,

Sinirbilim/İleri Nörolojik Bilimler Programı

Eylül 2009- Haziran 2015

Harvard Tıp Fakültesi

Massachusetts Genel Hastanesi, Radyoloji Bölümü,

Moleküler Nöroterapi ve Görüntüleme Laboratuvarı (MNIL)

2011- 2014

Tez Başlığı: Terapötik Proteinler Salgılamak Üzere Genetiği Değiştirilmiş Kök Hücrelerin Beyin Tümörlerinin Tedavisinde Kullanılması

Danışman : Prof. Dr. Selma Yılmaz

İkinci Danışman : Prof. Dr. Khalid Shah

Yüksek Lisans (İngilizce)

Fatih Üniversitesi,

Fen Bilimleri Enstitüsü,

Biyoloji Bölümü' Moleküler Biyoloji ve Genetik

2006-2009

Tez Başlığı : Cell surface localization and expression of alpha5/beta1 integrin during proliferation and neural differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells.

Danışman : Doc. Dr. Sevim Isik

Lisans

İstanbul Üniversitesi,

HAYEF/ Fen Bilgisi Öğretmenliği

2003 –2006 (erken mezuniyet)

Fen Fakültesi/ Astronomi ve Uzay Bilimleri

2000-2003

Verdiği Teorik Dersler:

Tıbbi Biyoloji ve Genetik II-İstanbul Medipol Üniversitesi- 2015

Kök Hücre ve Hücre Kültürü- İstanbul Medipol Üniversitesi- 2015

Yayınlar:

Karakas N, Stuckey DW, Shah K. “ Arming stem cells with targeted toxins breaks resistance and potentiates TRAIL killing of brain tumors” (hazırlık aşamasında)

Karakas N, Shah K. “Stem Cell Delivery of Targeted Toxins for Glioblastoma Multiform Therapy (Review)” (hazırlık aşamasında)

Karakas N, Zaim M, Kunduraci T, Atak BH, Isik S. “ Neural Differentiation Dynamics of Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow Aspirates” (gönderim aşamasında)

Stuckey DW*, Hingtgen S*, Karakas N, Rich B, Shah K. “Engineering toxin-resistant therapeutic stem cells to treat brain tumors”, Stem Cells, Jan. 2014, *authors equally contributed.

Isik S, Zaim M, Yıldız MT, Negis Y, Kunduraci T, Karakas N, Arikan G, Cetin G. “DNA topoisomerase IIβ as a molecular switch in neural differentiation of mesenchymal stem cells”, Annals of Hematology, Sept. 2014

SUNUM 04 - PRESENTATION 04

Hedefli toksinler üreten kök hücrelerin beyin tümörlerinin tedavisinde kullanılması

Glioblastoma multiforme (GBM) yetişkinlerde en sık görülen, agresif ve malign bir beyin tümürüdür. GBM tedavisindeki bugünkü uygulamalar, cerrahi tedavi ve bunu takip eden radyoterapi ile kemoterapidir. Ancak tümörün nüksü, tedavinin sağlıklı beyin dokusu üzerindeki sitotoksik etkileri ve kan beyin bariyerinin yapısı nedeniyle bu tedavi yöntemleri yetersiz kalmaktadır. Pseudomonas ekzotoksini (PE), elongasyon faktörü-2 (EF-2) inaktive ederek protein sentezini baskılar ve PE sitotoksinleri anti-tümör ajanlar olarak kullanılmaktadır. Solid tümörlerin tedavisi için hedefli toksinlerle yapılan klinik denemeler, hedef dışı yönelim, sistemik toksisite ve PE'nin kısa yarı ömürlü olması gibi nedenlerle etkili olamamıştır. Beyin tümörlü fare modellerinde yaptığımız önceki çalışmalar, yetişkin kök hücrelerinden nöral (N) ve mezenkimal (M) kök hücrelerin (KH) primer tümör alanlarına ve mikro seviyedeki invazif tümör odaklarına göç edebildiğini göstermiştir. Bu çalışmada, endojenik EF-2'yi modifiye ederek toksine dirençli kök hücreler geliştirdik ve sonra bu hücrelerle GBM hücrelerindeki IL13Rα2 (IL13-PE) and EGFR (ENb-PE) reseptörlerini hedef alacak şekilde PE-sitotoksinlerini üreten kök hücreler oluşturduk. Biyoluminesan ve floresan görüntüleme sonucu, hedefli toksinleri salgılayan kök hücreler, hem GBM hücre soylarında hem de hastalardan alınan GBM hücrelerinde protein sentezini bloke ederek anlamlı derecede terapötik etki oluşturmuştur. Ayrıca, klinik tabloya uygun olarak farelerde oluşturduğumuz GBM rezeksiyon modelinde, IL13-PE infüzyonuna kıyasla KH-IL13-PE, farelerde sağ kalım süresini uzatmıştır. Sonuç olarak, hedefli toksin üreten terapötik kök hücreler ile elde ettiğimiz bulgular, daha sonra GBM tedavisinde kullanılmak üzere klinik çalışmalara temel oluşturacak niteliktedir.

**Bu çalışma, “U.S National Institutes of Health Grants” tarafından desteklenmiştir. Proje No: R01CA138922 ve R01CA173077. NK, TÜBİTAK BİDEB (2211) tarafından desteklenmiştir*

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CACTCT AGCTGT CACTCT
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTAT TGC ACACCATCT CGGTAT TGC
ACACCATCT CGGTAT TGC
ATAAGGTG TAAA
AAGAGATAGAA GAGA
AGGCTT CACCT CTTG
CTCTAC GAACCA CTCT
CTCTCA CATTAT AGGG
AGGCCG TGGGT CTAC
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Mammadov B, Karakas N, Isik S. "Comparison of Long-term Retinoic Acid Based Neural Induction Methods of Bone Marrow Human Mesenchymal Stem Cells", In vitro Cellular & Developmental Biology , May 2011

Kamaci N, Emnacar T, Karakas N, Arikan G, Tsutsui K, Isik. "Selective silencing of DNA topoisomerase IIβ in human mesenchymal stem cells by small interfering RNAs (siRNAs)", Cell Biology International Reports, March 2011

Nihal Karakaş, Busra Mammadov, Sevim Işık, "Involvement of Integrin α5β1 in Neural Transdifferentiation of Human Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells (hMSCs)", III. International Congress of Molecular Medicine, Istanbul/Turkey, (Abstract), Journal of IUBMB Life, Feb. 2009

Büşra Mammadov, Nihal Karakaş, Sevim Işık, "Emphasis of the Efficient In Vitro Neurogenesis Method For Bone Marrow Derived Human Mesenchymal Stem Cells", III. International Congress of Molecular Medicine, Istanbul/Turkey, (Abstract), Journal of IUBMB Life, Feb. 2009

Atıflar:

- Alexander J. Gamble, John A. Boockvar, Toxin-Secreting Implantable Therapeutic Stem Cells, 2015, Cited to: Engineering toxin-resistant therapeutic stem cells to treat brain tumors/ Stuckey DW, Hingtgen S, Karakas N, Rich B, Shah K.
- The potential use of mesenchymal stem cells in stroke therapy—From bench to bedside, 10/05/2015, Cited to: DNA topoisomerase IIβ as a molecular switch in neural differentiation of mesenchymal stem cells/ Isik S, Zaim M, Yildiz MT, Negis Y, Kunduraci T, Karakas N, Arikan G, Cetin G
- Stem Cell and Transdifferentiation Study Literatures 2015, Cited to: DNA topoisomerase IIβ as a molecular switch in neural differentiation of mesenchymal stem cells/ Isik S, Zaim M, Yildiz MT, Negis Y, Kunduraci T, Karakas N, Arikan G, Cetin G
- Neural differentiation of human umbilical cord matrix-derived mesenchymal cells under special culture conditions, 01/04/2015 / Cited to: Comparison of Long-term Retinoic Acid Based Neural Induction Methods of Bone Marrow Human Mesenchymal Stem Cells / Busra Gurdogan, Nihal Karakas, Sevim Isik
- GDNF and NT-3 Induce Progenitor Bone Mesenchymal Stem Cell Differentiation into Neurons in Fetal Gut Culture Medium, 01/03/2015 / Cited to: Comparison of Long-term Retinoic Acid Based Neural Induction Methods of Bone Marrow Human Mesenchymal Stem Cells / Busra Gurdogan, Nihal Karakas, Sevim Isik
- In vitro neural differentiation of CD34 (+) stem cell populations in hair follicles by three different neural induction protocols, 01/02/2015 / Cited to: Comparison of Long-term Retinoic Acid Based Neural Induction Methods of Bone Marrow Human Mesenchymal Stem Cells / Busra Gurdogan, Nihal Karakas, Sevim Isik
- An effective inducer of dopaminergic neuron-like differentiation, 15/02/2013 / Cited to: Comparison of Long-term Retinoic Acid Based Neural Induction Methods of Bone Marrow Human Mesenchymal Stem Cells / Busra Gurdogan, Nihal Karakas, Sevim Isik
- Neurogenic and cardiomyogenic differentiation of mesenchymal stem cells isolated from minipig bone marrow, 01/10/2012 / Cited to: Comparison of Long-term Retinoic Acid Based Neural Induction Methods of Bone Marrow Human Mesenchymal Stem Cells / Busra Gurdogan, Nihal Karakas, Sevim Isik
- Potential of neural transdifferentiation of mesenchymal stem cells from equine bone marrow, 01/05/2012 / Cited to: Comparison of Long-term Retinoic Acid Based Neural Induction Methods of Bone Marrow Human Mesenchymal Stem Cells / Busra Gurdogan, Nihal Karakas, Sevim Isik
- Mussel-Inspired Modification of Nanofibers for REST siRNA Delivery: Understanding the Effects of Gene-Silencing and Substrate Topography on Human Mesenchymal Stem Cell Neuronal Commitment, 19/06/2015, Cited to: Comparison of Long-term Retinoic Acid Based Neural Induction Methods of Bone Marrow Human Mesenchymal Stem Cells / Busra Gurdogan, Nihal Karakas, Sevim Isik
- Sevim Isik, Merve Zaim, Mehmet Taha Yildiz, Yesim Negis, Tuba Kunduraci, Nihal Karakas, Gulsum Arikan, Guven Cetin, DNA **topoisomerase**

TCCACG AAGGGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGGGG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTCT CAACAG AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT
GGACAG ATTCTG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA
CGGTCT TATCTG CGGTCT TATCTG CGGTCT TATCTG CGGTCT
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA
AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCGC TAGAGC AGGCGC TAGAGC AGGCGC TAGAGC AGGCGC
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



IIβ as a molecular switch in neural differentiation of mesenchymal stem cells, 2015, Cited to: Selective silencing of DNA topoisomerase IIβ in human mesenchymal stem cells by small interfering RNAs (siRNAs)/ Kamaci N, Emnacar T, Karakas N, Arıkan G, Tsutsui K, Isik.

- TOPBP1 recruits TOP2A to ultra-fine anaphase bridges to aid in their resolution, Nature Communications, 2015, Cited to: Selective silencing of DNA topoisomerase IIβ in human mesenchymal stem cells by small interfering RNAs (siRNAs) / Kamaci N, Emnacar T, Karakas N, Arıkan G, Tsutsui K, Isik.
- Tetramethylpyrazine promotes SH-SY5Y cell differentiation into neurons through epigenetic regulation of Topoisomerase, Cited to: Selective silencing of DNA topoisomerase IIβ in human mesenchymal stem cells by small interfering RNAs (siRNAs) / Kamaci N, Emnacar T, Karakas N, Arıkan G, Tsutsui K, Isik.

Medyada yer alan çalışmalar:

- Cancer-killing stem cells engineered in lab (BBC News, October 24, 2014)
- Stem cells that can kill cancer have been engineered by scientists (The Independent, October 27, 2014)
- Toxin-Secreting Stem Cells May Destroy Brain Tumors From Inside Out (Popular Science, October 27, 2014)

Bildiriler:

Nihal Karakaş, Büşra Gürdoğan, Sevim Işık, “Cell surface localization and expression of cell-surface receptor alpha5/beta1 integrin during proliferation and neural differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells (hMSC)”, Antalya-Türkiye, Mar. 2008, 5. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi, Konuşma Metinleri ve Bildiri Kitabı, pp. 207-208

Busra Gurdoğan, Nihal Karakaş, Sevim Işık, “The Role of Topo IIb in Neural Transdifferentiation Related Gene Transcription of Human Mesenchymal cells”, 5. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi, Antalya-Türkiye, Mar. 2008, 5. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi, Konuşma Metinleri ve Bildiri Kitabı, pp. 206-207

Nihal Karakaş, Busra Mammadov, Sevim Işık, “Involvement of Integrin α5β1 in Neural Transdifferentiation of Human Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells (hMSCs)”, III. International Congress of Molecular Medicine, Istanbul/Turkey, May. 2009, Journal of IUBMB Life,

Büşra Mammadov, Nihal Karakaş, Sevim Işık, “Emphasis of the Efficient In Vitro Neurogenesis Method For Bone Marrow Derived Human Mesenchymal Stem Cells”, III. International Congress of Molecular Medicine, Istanbul/Turkey, May. 2009, Journal of IUBMB Life,

Nihal Karakaş, Nebiyyeh Kamacı, Tuba Emnacar, Sevim Işık, “Enriched Cytokine Combinations Mediate In Vitro Neurogenesis of Human Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells”, 1. Ulusal Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp Kongresi’ , Kapadokya/Turkey, Mar. 2009, 1. Ulusal Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp Kongresi Kongre Kitabı, pp. 117-118

Nebiyyeh Kamacı, Tuba Emnacar, Nihal Karakaş, Gülsüm Arıkan, Sevim Işık, “Efficient Silencing of DNA Topoisomerase IIbeta in Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells (hMSCs) by siRNA Transfection”, The 19th CDB Meeting:RNA Sciences in Cell and Developmental Biology , Kobe, JAPAN, May. 2010, RNA Sciences in Cell and Developmental Biology -Booklet, 16,pp. 114

Nihal Karakas, Gulsum Arıkan, Sevim Isik, “ Neural Marker Expressions of Neuronal Induced Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells”, 8th IBRO World Neuroscience Congress”, July 2011.

Sözlü Sunumlar:

Aralık 2013 Stem Cell Delivery of Immunotoxins for GBM therapy, Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School.

Mart 2014 Targeted Toxins for The Treatment of a Broad Range of Brain Tumors, Brigham and Woman’s Hospital, Harvard Medical School.

Ocak 2015, Terapötik Kök Hücrelerin Beyin Tümörleri Tedavisinde

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA AGTGG AACGGG AAGGCA
AGCTGT TTTA AGTGG AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGCTAC TGC CAGC CGGTGCTAC TGC
ACACCATCT CAGC CGGTGCTAC TGC
ATAAAGTG TAA AAGAGATAGAA
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CAGCTT AGGCTT CAGCTT
CTCTAC GAACCA ACCT CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT AGGG CTCTCA CATTAT
AGGGCG TGGGT TAGAGC TGGGT TAGAGC
GGCTAG TCGT TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Kullanılması, İstanbul Üniversitesi DETAE Genç Araştırmacılar Toplantısı Şubat 2015, Therapeutic Stem Cells for the Treatment of Brain Tumors, İstanbul Medipol Üniversitesi, Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırma Merkezi

Bilimsel Toplantılar:

- 5. Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Kongresi, Türk Hematoloji Derneği, Antalya, Mart 2008
- 1. Ulusal Hücre Tedavi ve Rejeneratif Tıp Kongresi' , Kapadokya, Mart 2009
- III. Uluslararası Moleküler Tıp Kongresi, İstanbul, Mayıs 2009
- V. Kök Hücre Sempozyumu, Ankara, Haziran 2010.
- Etiler Doku Mühendisliği Sempozyumu, İzmir , Mart 2011
- 8th IBRO World Neuroscience Congress", Floransa/İTALYA, Temmuz 2011
- DETAE Genç Araştırmacılar Toplantısı, İstanbul, 2015

Sertifika ve Ödüller:

- 2009-2014 Yurt İçi Doktora Bursu, TÜBİTAK
- Temmuz 2011 Seyahat bursu, 8th IBRO Dünya Sinirbilim Kongresi
- Mayıs 2009 Genç Girişimci Sertifikası, KOSGEB
- Mart 2009 Poster ödülü, Hücre Tedavi ve Rejeneratif Tıp derneği
- Haziran 2008 Erasmus Bursu (İngiltere)
- 2006-2008 Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı, TÜBİTAK
- Haziran 2000 Onur öğrencisi, Pertevniyal Lisesi
- Mayıs 2000, 9.Ulusal Liseler Arası Araştırma Projeleri Yarışması, Biyoloji dalında Türkiye 2.ligi, MEF Okulları

Üyelikler:

American Association for Cancer Research (AACR), Society for Neuroscience (SfN), Boston Turkish Biologists' Colloquium (BTBC), IBRO, International Brain Research Organization, Nautilus Diving Center



Pelin Telkopran AKILLILAR

Yüksek İhtisas Üniversitesi

Doktora derecesini aldığı tarih: 5 Temmuz 2013

Çalıştığı kurum: Yüksek İhtisas Üniversitesi

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı: Pelin TELKOPARAN AKILLILAR

DoğumTarihi: 14/03/1982

Ünvanı : Yard. Doç. Dr.

Öğrerenim Durumu: Doktora

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyoloji	Hacettepe Üniversitesi, ANKARA	2006
Doktora	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Bilkent Üniversitesi, ANKARA	2013
Doktora Sonrası Araştırmacı	Biyokimya	University of California, San Francisco, USA	2014
Doktora sonrası Araştırmacı	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Bilkent Üniversitesi, ANKARA	2013-2015
Yard. Doç. Dr.	Tıbbi Biyoloji	Yüksek İhtisas Üniversitesi	2015

Ödüller :

2013: Moleküler Biyoloji Derneği 2. Uluslararası Kongresi, 'Üçüncü en iyi poster ödülü", İTÜ, İSTANBUL 2013.

2013: 13. Tıbbi Biyoloji ve Genetik kongresi , “Üçüncü en iyi sözlü sunum ödülü” Kuşadası, Aydın 2013.

2009-2013: Bilkent Üniversitesi Doktora Programı Bursu.

2012: Moleküler Biyoloji Derneği I. Uluslararası Kongresi'nde "İkinci En İyi Poster Ödülü".

2010: European Science Foundation (ESF), Frontiers of Functional Genomics Grant Programme (Utrecht Universitesi, Hollanda).

2010:EMBO Short Term Fellowship (Utrecht Universitesi, Hollanda).

Akademik Yayınlar:

Doktora Tezi:

'Characterization of the coiled-coil domain-containing protein 124 (Ccdc124) as a novel centrosome and midbody component involved in cytokinesis'. 28 Haziran 2013.

Tez Danışmanları: Doç. Dr. Uygur Tazebay, Prof. Dr. Mehmet Öztürk, Bilkent Üniversitesi, Ankara.

Kitap Bölümleri:

Yurt Dışında Yabancı Dilde Yayımlanmış Kitap Bölümleri:

“Iodine in milk: a necessity for proper endocrine functions” in Dietary and Nutritional Aspects of Human Milk, (Edited by Victor P. Reedy, Sherma Zibadi, and Ronald R. Watson). Place of publication: Wageningen Academic Publishers, Wageningen, the Netherlands. Yazarlar: Pelin Telkoparan ve Uygar Halis Tazebay. (2013).

Yurt İçinde Yayımlanmış Kitap Bölümleri:

“Canlı Hücreyi Anlamak için Bir Araç: Genomların Evrimsel Analizi (Analysis of Genome Evolution as a Tool to Understand the Living Cell)” in Bilimden Felsefeye Akademik Bir Çevrenin Serüveni. (Edited by Serap Şahinoğlu, Kumru Arapgirlioğlu, Hürkan Çelebi, Yaman Örs). Place of publication: Bilim ve Gelecek Kitaplığı, İstanbul 2011. Sayfa aralığı , 361-369. Yazarlar: Uygur Halis Tazebay ve Pelin Telkoparan.

SCI-E, SSCI, AHCI tarafından taranan dergilerde yayınlanmış makaleler

SUNUM 05 - PRESENTATION 05

Ccdc124 proteininin hücre bölünmesindeki rolü

Sentrozomlar memeli hücrelerinin mikrotübül örgütleyici merkezleridir (MTOC). Hücre döngüsünün devamlılığında ve sitokineзде önemli rol oynarlar. Orta cisimcik (midbody) ise iki hücrenin bölünmesi sırasında oluşan ve sitokinetik kopma noktasını belirleyen geçici bir organeldir. Biz burada maya dan insana kadar korunmuş olan coiled-coil domain-containing protein-124 (Ccfdc124) proteinin mitozun ilk evrelerinde sentrozoma ve sonrasında orta-cisimcik'e lokalizasyonunu, ayrıca da hücrelerin ayrılma aşamasındaki gerekliliğini ilk kez gösteriyoruz. Çalışmamızda insan hücre hatlarında ve Zebrafish embriyolarında Ccfdc124 ifadesinin düşürülmesi sonucunda sentrozom sayısı ve oluşumu etkilenmezken, büyük ve çokluçekirdekli hücrelerin sayısının arttığını gözlemledik. Ccfdc124'ün Ras gunanın nucleotid değişim faktör 1B (Rasgef1B) ile etkileştiğini bulduk ve midbody de sitokinez ile Rap2 sinyal yolları arasında fonksiyonel olarak bir bağlantı kurduk. Sonuç olarak bu bulgular Ccfdc124 ün ökaryotlardaki sitokinezin son aşamasının devamlılığını ve sitokinetik ayrılma noktasının yakınında Rap2 sinyal yollarına bağlı hücresel fonksiyonların oluşturulmasında yeni bir faktör olarak işlev gördüğünü göstermektedir.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGG TTTA AACGGG AACGGG
AGGTGT CAACGG TTCA AGGTGT CAACGG
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGT TAC TGC CCGTGT TAC TGC
ACACCATCT CACC CACCATCT
GGAGTTG GGAGTTG
ATAAAGGTG TAAA
AAGAGATAGAA GAGA
AGGCTT CACCT CTTC
CTCTAC GAACCA ACCT
CTCTCA CATTAT AGGG
AGGCCG TGGGT CTAC
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Telkoparan, P., Erkek S., Alotaibi H., Yaman E., Bayık D., and Tazebay U.H.

Coiled-coil domain containing protein 124 is a novel centrosome and midbody protein that interacts with the Ras-guanine nucleotide exchange factor 1B and is involved in cytokinesis. PLOS ONE , 2013 DOI: 10.1371/journal.pone.0069289.

Telkoparan, P., and Tazebay U.H. (2011) Ras Family of Proteins: Cellular Function, Molecular Control and its Role in Oncogenesis. Türk Biyokimya Dergisi / Turkish Journal of Biochemistry 36(4), 367-373 .

Alotaibi, H., Yaman, E., Salvatore, D., Di Dato, V., Telkoparan, P., Di Lauro, R., and Tazebay U. H. (2010) Intronic elements in the Na⁺/I⁻ symporter gene (NIS) interact with retinoic acid receptors and mediate initiation of transcription. Nucleic Acids. Res. 38: 3172-3185

Mumcuoglu, M., Bagislar, S., Yuzugullu, H., Alotaibi, H., Senturk, S., Telkoparan, P., Gur-Dedeoglu, B., Cingoz, B., Bozkurt, B., Tazebay, U. H., Yulug I. G., Akcali, K. C., and Ozturk, M. (2010) The ability to generate senescent progeny as a mechanism underlying breast cancer cell heterogeneity. PLOS ONE 5(6): e11288 (doi:10.1371/journal.pone.0011288)

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG TTCA AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG ATTCAG
TATCCA CTGCTC CCAG TATCCA CTGCTC
CGGTAT CTGG CACC CGGTAT CTGG
ACACCATCT CGAGTTG CAGTTG
ATAAAGGTG AAGAGATAGAA
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGATT CACCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCCG TGGGTT AGGCCG
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Pınar Buket Demirel

T.C. Maltepe Üniversitesi

Doktora derecesini aldığı tarih: 25 Aralık 2011

Doktora sonrası eğitimin bitiş tarihi: 7 Nisan 2012

Çalıştığı kurum: T.C. Maltepe Üniversitesi

Kısa özgeçmişi ve yayınları:

Öğrenim Durumu ve Akademik Ünvanlar

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yardımcı Doçent (Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı), 2012-

Doktora sonrası eğitim, University of Virginia Medical School, USA., Postdoctoral Fellow, 2011-2012

Yüksek Lisans ve Doktora, University of Virginia Medical School, USA.

Ph.D., Biochemistry and Molecular Genetics, 2011

M.S., Biochemistry and Molecular Genetics, 2007

Lisans, Hacettepe Üniversitesi, B.S., Biology, 2005

Yayınlar:

Pınar B. Demirel, Daniel R. Matson, P. Todd Stukenberg, Daniel J. Burke (2012). A conserved role for COMA/CENP-H/I/N kinetochore proteins in the spindle checkpoint. *Genes and Development*, 26 (6): 542-7. (Impact Factor: 12.64).

Pınar B. Demirel, Brice Keyes, Mandovi Chatterjee, Courtney E. Remington, Daniel J. Burke (2012). A redundant function for the N-terminal tail of Ndc80 in kinetochore-microtubule interaction in *S. cerevisiae*. *Genetics*, 192(2): 753-6. (Impact Factor: 4.87).

Pınar B. Demirel (2013). Epithelial-Mesenchymal Transition in Normal Development and Carcinogenesis. *Maltepe Tıp Dergisi*, 5(3): 41-44.

Müge Ataç, Pınar B. Demirel (2013). Öldürücü hücre immüno globulin benzeri reseptör

(KIR) molekülüleri; Evrimi, polimorfizmi ve hastalıklarla ilişkisi. *Maltepe Tıp Dergisi*, 5(1):36-39.

Enver Ayık, Ahmet Balıkcı, Pınar B. Demirel, Elçin Akduman Alaşehir, Aslı Karadeniz, Mustafa Sarıkaya (2013). Comparing the efficiency of cell culture method to real-time PCR for diagnosis of

of genital infections with Herpes simplex virus type 1 and type 2. *Flora*, 18(2):66-71.

Ahmet Balıkcı, Pınar B. Demirel, Çiğdem Bal Kayacan, Zerrin Aktaş, Aynur Eren Topkaya (Under Review). Identifying the frequency of AmpC in clinical *E.coli* and *K.pneumoniae* isolates in Turkey and efficiency of detection methods. *Iranian Journal of Microbiology*.

Diğer Yayınlar :

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler

Pınar B. Demirel, Daniel J. Burke (November 2009). Tension and Occupancy in the Spindle Checkpoint Mid-Atlantic Centromere Workshop National Cancer Institute, Maryland, USA (Poster Sunumu).

Pınar B. Demirel, Daniel J. Burke (August 2009). Mapping the Tension Checkpoint in the Kinetochore. Yeast Cell Biology Meeting, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, USA (Sözlü Sunum).

SUNUM 06 - PRESENTATION 06

İğ İpliği Kontrol Noktası (İKN) Sinyal Yolağının Aktivasyonu: Her biri farklı primer aktive edici sinyale cevaben aktive olan iki İKN kolunun genetik olarak birbirinden ayrılması ve tanımlanması

Mitoz bölünme sırasında kromozomların yavru hücrelere doğru olarak ayrılmaması, tümör hücrelerinin ortak özelliği olarak kabul edilen anöploidide yol açar (1,2). Kinetokorların mikrotübüllere doğru (bipolar) bağlanması mayadan insana kadar korunmuş ve “İğ İpliği Kontrol Noktası (İKN)” denen bir denetim mekanizması aracılığıyla kontrol edilir. Hücrelerde hatalı kinetokor-mikrotübül bağlanmalarının bulunması durumunda İKN aktive olur ve hata düzeltilene kadar hücrelerin metafazdan anafaza geçişini engelleyerek (metafaz arest) yavru hücrelerde anöploid oluşmasını engeller (3,4,5). Alanda henüz cevaplanamamış çok önemli bir soru İKN’yi aktive eden primer sinyalin ne olduğudur. Bu soruyu cevaplamaya yönelik olası iki modelden birincisi, doğru bağlanma gerçekleşmediğinde kardeş kromotitler arasında “gerilim” in oluşmaması sinyalinin İKN’yi aktive ettiğini öne sürer. İkinci model ise İKN’nin, hatalı bağlanma sırasında kinetokor(lar)da “mikrotübüllerin fiziksel olarak bulunmaması” sinyaline cevaben aktive olduğunu ileri sürer. Mikrotübüllerin kinetokorlarda fiziksel olarak bulunmaması durumunda kardeş kromotitler arasında gerilim de oluşamayacağından, öne sürülen iki İKN aktive edici sinyal birbirine bağımlıdır. Bu nedenle de iki modelin klasik yöntemlerle ayırt edilmesi neredeyse imkansızdır (6,7). Bu çalışmamızda, *Saccharomyces cerevisiae* modelinde genom çapında bir yaklaşım uygulayarak iki olası modeli genetik olarak alanda ilk kez birbirinden ayırmayı başardık ve kabul edilen aksine İKN’nin tek bir sinyal yolağı olmadığını, her biri farklı bir primer sinyale cevaben aktive olan iki ayrı koldan oluştuğunu gösterdik. Ayrıca, çeşitli genetik, biyokimyasal, morfolojik ve biyofiziksel yöntemler kullanarak 3 adet kinetokor proteininin ilk kez tanımladığımız bu yeni İKN kolunda görev aldığını gösterdik (8).

Referanslar:

- 1) Ganem N.J., Storchova Z., Pellman D. (2007). Tetraploidy, aneuploidy and cancer. *Curr Opin Genet Dev.*, 17(2):157-62.
- 2) Sen S.(2000). Aneuploidy and cancer. *Curr Opin Oncol.*, 12(1):82-8.
- 3) Lara-Gonzalez P., Westhorpe F.G., Taylor S.S. (2012). The spindle assembly checkpoint. *Curr Biol.*, 22(22): 966-80.
- 4) Tanaka K., Hirota T.(2009). Chromosome segregation machinery and cancer. *Cancer Sci.*, 100(7):1158-65.
- 5) Stukenberg PT., Burke DJ. (2015). Connecting the microtubule attachment status of each kinetochore to cell cycle arrest through the spindle assembly checkpoint. *Chromosoma*, Epub ahead of print.
- 6) Pinsky B. A., Biggins S. (2005). The spindle checkpoint: Tension

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CAGTAC TAC TGC ACACCATCT GGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AAGGTT CACCT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTCA AGCG CCAC GTC ACACCATCT GGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AAGGTT CACCT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG AGTG TTTA AACGGG GGACAG TATCCA CTGCTC CAGTAC TAC TGC ACACCATCT GGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AAGGTT CACCT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CAGTAC TAC TGC ACACCATCT GGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AAGGTT CACCT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Ödüller:

University of Virginia Graduate Research Assistant Fellowship, USA. 2005-2011.

University of Virginia Huskey Award, USA. (Biyomedikal Bilimler Alanında En İyi Sözlü Sunum Ödülü), 2010.

University of Virginia Student Symposium Award, USA. (Biyomedikal Bilimler Alanında Poster Sunumu Üçüncülük Ödülü), 2010.

Projeler:

TÜBİTAK 3001 (2014-2016)

Projedeki Görevi: Yürütücü.

Proje Adı: Kromozom Anomalilerinde İğ İpliği Kontrol Noktası: Saccharomyces cerevisiae Modelinde Slx5'in Kemoterapötik Hedef Olarak Değerlendirilmesi.

Proje no: 114S094.

TÜBİTAK 1001 (2014-2017)

Projedeki Görevi: Araştırmacı.

Proje Adı: Mmtv-Tgf-Alpha Farelerinde Meme Tümörü Gelişiminin Aralıklı Kalori Kısıtlaması ile Önlenmesinde Adipokinlerin Epigenetik Modifikasyonunun ve Microrna'ların Rollerinin Belirlenmesi.

Proje no: 114S429.

TÜBİTAK 3501 (2015 bahar döneminde önerildi, değerlendirilme aşamasında)

Projedeki Görevi: Yürütücü.

Proje Adı: Antikanser ilaç ile tetiklenen kronik İKN aktivasyonunu apoptoza bağlayan mekanizmanın incelenmesi: Sachharomyces cerevisiae modelinde antikanser ilaç ile tetiklenen apoptozda ubiquitinasyon ve SUMOlasyonun kemoterapötik hedef olarak değerlendirilmeleri.

Proje no: 115Z157.

versus attachment. Trends Cell Biol, 15(9), 486-493.

7) Zhou J., Yao J., Joshi, H. C. (2002). Attachment and tension in the spindle assembly checkpoint. J Cell Sci., 115(Pt 18), 3547-3555.

8) Matson D.R., Demirel P.B., Stukenberg P.T., Burke D.J. (2012). A conserved role for COMA/CENP-H/I/N kinetochore proteins in the spindle checkpoint. Genes Dev., 26(6), 542-547.

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTTCAG AGCGG GGACAG ATTTCAG AGCGG
TATCCA CTGCTC CACCG TATCCA CTGCTC CACCG
CGGTGT TATTCG CACCG CGGTGT TATTCG CACCG
ACACCATCT CACCG ACACCATCT CACCG ACACCATCT CACCG
CGAGTGT CACCG CGAGTGT CACCG CGAGTGT CACCG
ATAAAGGTG CACCG ATAAAGGTG CACCG ATAAAGGTG CACCG
AAGAGATAGAA CACCG AAGAGATAGAA CACCG AAGAGATAGAA CACCG
AGGTT CACCG AGGTT CACCG AGGTT CACCG AGGTT CACCG
CTCTAC CACCG CTCTAC CACCG CTCTAC CACCG CTCTAC CACCG
CTCTCA CACCG CTCTCA CACCG CTCTCA CACCG CTCTCA CACCG
AGGCGG CACCG AGGCGG CACCG AGGCGG CACCG AGGCGG CACCG
GGCTAG CACCG GGCTAG CACCG GGCTAG CACCG GGCTAG CACCG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Saliha DURMUŞ TEKİR

Gebze Teknik Üniversitesi / Biyomühendislik Bölümü

Doktora derecesini aldığı tarih: 9 Mayıs 2013

Çalıştığı kurum: Gebze Teknik Üniversitesi / Biyomühendislik Bölümü

Kısa özgeçmişi ve yayınları:

Akademik Deneyim:

Yardımcı Doçent, Eylül 2013, Biyomühendislik Bölümü, Gebze Teknik Üniversitesi

Araştırma Görevlisi, Eylül 2004 - Eylül 2013, Kimya Mühendisliği Bölümü, Boğaziçi Üniversitesi

İş Deneyimi:

Kurucu Ortak ve Yönetici, Kasım 2013, PHI Tech Biyoinformatik ArGe Ltd. Şti., Kocaeli

Eğitim:

Doktora, Kimya Mühendisliği, Boğaziçi Üniversitesi, Şubat 2007 Mayıs -2013

Yüksek Lisans, Kimya Mühendisliği, Boğaziçi Üniversitesi, Eylül 2004 - Ocak 2007

Lisans, Kimya Mühendisliği, Boğaziçi Üniversitesi, Eylül 1999 Haziran -2004

Ödüller:

Boğaziçi Üniversitesi, Doktora Tez Ödülü, Temmuz 2013

"PHISTO: Patojen-İnsan Protein Etkileşimleri Veritabanı" adlı proje ile Yeni Düşler Yenilikçi Düşünceler Yarışması, Birincilik Ödülü (140 proje arasında), Aralık 2012

12. YSP (Young Scientists Program) ve 37. FEBS (Federation of European Biochemical Societies) kongreleri için ulaşım/konaklama/katılım bursu (FEBS - Başarılı Genç Bilim İnsanları Ödülü), Eylül 2012

"Enfeksiyon Hastalıklarına Bütüncül Bakış – Patojen-İnsan Protein Etkileşimleri Veritabanı" adlı projeye HayalEt danışmanlık desteği (585 projeden ilk 20), Nisan 2012

TÜBİTAK – BİDEB Yurtiçi Doktora Bursu, Eylül 2007- Ağustos 2012

Boğaziçi Üniversitesi, Lisans Mezuniyeti Onur Derecesi, Haziran 2004

Proje Yürütücülüğü:

"Patojen-İnsan Protein Etkileşimleri Web Platformu", mali destek:

KOSGEB - ArGe İnovasyon Destek Programı, 15.01.2014 - 15.07.2015

TÜBİTAK-TEYDEB 1512 Girişimcilik Destek Programı, 01.01.2014- 31.12.2014

Dergi Editörlüğü:

Özel sayı editörlüğü, Frontiers in Microbiology (Bölüm: Infectious Diseases)

Özel sayı: Computational Systems Biology of Pathogen-Host Interactions

Yardımcı editörlük, European Journal of Pure and Applied Mathematics

Yayınlar:

KİTAP BÖLÜMLERİ

2. S. Durmuş Tekir, K.Ö. Ülgen, "Patojen-Konak Etkileşimlerinin Sistem Biyolojisi", Enfeksiyon Patogenezi ve Bağışıklık. Editörler: S. Badur, H. Abacıoğlu, B. Öngen. İstanbul: Akademi Yayınevi, 110. bölüm, 2015.

1. B. Nalbantoğlu, S. Durmuş Tekir, K.Ö. Ülgen, "Wnt Signaling Network in Homo Sapiens", Cell Metabolism - Cell Homeostasis and Stress Response. Editör: P. Bubulya. Rijeka: InTech, 8. bölüm, 2012.

SUNUM 07 - PRESENTATION 07

ENFEKSİYON MEKANİZMALARININ PATOJEN-KONAK ETKİLEŞİMLERİ SEVİYESİNDE HESAPLAMALI SİSTEM BİYOLOJİSİ YAKLAŞIMI İLE İNCELENMESİ

Necmeddin Said Karakoç¹, Tunahan Çakır², Kutlu Ö. Ülgen³, Fatih Erdoğan Sevilgen⁴, Saliha Durmuş Tekir^{2,*}

¹ PHI Tech Biyoinformatik ArGe Ltd. Şti., Gebze, Kocaeli

² Hesaplamalı Sistem Biyolojisi Araştırma Grubu, Biyomühendislik Bölümü, Gebze Teknik Üniversitesi, Gebze, Kocaeli

³ Kimya Mühendisliği Bölümü, Boğaziçi Üniversitesi, Bebek, İstanbul

⁴ Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Gebze Teknik Üniversitesi, Gebze, Kocaeli

* salihadurmus@gtu.edu.tr

Patojenik mikroorganizmalar, konak organizmaların hücresel mekanizmalarını, patojen-konak moleküler etkileşimleri sayesinde kullanırlar. Dolayısıyla, patojen-konak etkileşimleri (PKE) enfeksiyonların temelini oluşturur. Klasik mikrobiyoloji ve immünoloji yaklaşımları ile, organizmalar ayrı incelenerek mekanizmalar hakkında sınırlı bilgiye ulaşılabilmektedir. Buna karşılık, sistem biyolojisi yaklaşımı ile patojen ve konağını bir arada, moleküler etkileşimleri ile birlikte incelemek mekanizmalar hakkında daha açıklayıcıdır (Dyer vd. 2010; Durmuş ve Ülgen, 2013). Doğrudan patojeni hedef almak yerine, bağımlı olduğu konak moleküllerini (konak için yaşamsal olmayan) hedef almak, mikroorganizmanın hızlı ilaç direnci oluşturmasını engelleyerek enfeksiyonu durdurabilir (Murali vd. 2011; Zoraghi ve Reiner, 2013). Bu doğrultuda yeni-nesil ilaçlar geliştirebilmek için enfeksiyon mekanizmalarının PKE düzeyinde aydınlatılması gerekmektedir. Genom-sonrası çağdaki omik alanlarındaki gelişmeleri takiben, büyük ölçekli PKE verisi son yıllarda üretilebilmektedir (Durmuş vd. 2015). Gittikçe artan PKE verisini, bütün patojenler için sunan bir veritabanının eksikliği nedeniyle, PHISTO (Pathogen-Host Interaction Search Tool) geliştirilmiştir (Durmuş vd. 2013). Web üzerindeki en kapsamlı PKE veritabanı olan PHISTO, patojen-insan protein etkileşimlerini, verinin analizini sağlayan biyoinformatik araçlar ile sunmaktadır (www.phisto.org). PKE ağyapılarının biyoinformatik analizleri sonucu patojenlerin, konağın hücresel mekanizmalarını kullanabilmek ve bağışıklık sisteminden kurtulabilmek için geliştirdikleri stratejiler hakkında bulgular elde edilebilmektedir. Patojenlerin karşılaştırmalı analizleri, ortak ve özel olarak kullandıkları enfeksiyon stratejileri hakkında bilgi vermektedir. Bunlar, farklı patojenlere karşı ortak/özel geliştirilebilecek tedaviler için önemlidir. Bakteri/virüs karşılaştırması sonucu, iki grubun ortak olarak insan protein ağyapısındaki merkezi noktaları ve metabolik süreçleri düzenleyen proteinleri hedef alma eğilimi görülmüştür. Öte yandan, virüslerin bakterilere göre insanın ağyapısındaki daha çok etkileşimli proteinleri kullandıkları bulunmuştur (Durmuş vd. 2012). DNA/RNA virüsleri karşılaştırması ise genomik materyalin virüslerin stratejileri üzerindeki etkisini ortaya konmuştur.

TCCACG AAGCGG AGTGG CGTGAA AGTGG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT CAACGG TTTA AGCTGT AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
GGACAG ATTACG AGGACG GGACAG ATTACG ATTACG ATTACG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCACG TATCCA CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC
CGGTG TACGTC CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG CAGG
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTGT CGAGTGT CGAGTGT CGAGTGT CGAGTGT CGAGTGT CGAGTGT
ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT
CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC
CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA
AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



HAKEMLİ DERGİ MAKALELERİ

11. S. Durmuş, T. Çakır, A. Özgür, R. Guthke, "A Review on Computational Systems Biology of Pathogen-Host Interactions", *Frontiers in Microbiology* (IF: 4.0), 6: 235, 2015.
 10. E. Nourani, F. Khunjush, S. Durmuş, "Computational Approaches for Prediction of Pathogen-Host Protein-Protein Interactions", *Frontiers in Microbiology* (IF: 4.0), 6: 94, 2015.
 9. S. Durmuş Tekir, T. Çakır, E. Ardiç, A.S.Sayılrbaş, A.Uğurlu, G.Konuk, M.Konuk, H.Sarıyer, İ. Karadeniz, A.Özgür, F.E.Sevilgen, K.Ö. Ülgen, "PHISTO: Pathogen-Host Interaction Search Tool", *Bioinformatics* (IF: 5.0), 29: 1357-8, 2013.
 8. S. Durmuş Tekir, K.Ö. Ülgen, "Systems Biology of Pathogen-Host Interaction: Networks of Protein-Protein Interaction within Pathogens and Pathogen-Human Interactions in the Post-Genomic Era", *Biotechnology Journal* (IF: 3.5), 8: 85-96, 2013.
- Bu makale, *Current Opinion in Microbiology*, 16 (5): 566-72 (2013) makalesinde "of outstanding interest" olarak işaretlenmiştir.
7. S. Durmuş Tekir, T. Çakır, K.Ö. Ülgen, "Infection Strategies of Bacterial and Viral Pathogens through Pathogen-Host Protein-Protein Interactions", *Frontiers in Microbiology* (IF: 4.0), 3: 46, 2012.
- Bu makale, *Current Opinion in Microbiology*, 16 (5): 566-72 (2013) makalesinde "of special interest" olarak işaretlenmiştir. Bu makale hakkında, hakemleri tarafından yazılmış bir yorum makalesi yayınlanmıştır. Yorum makalesi (Commentary paper): S. Schleker, M. Trilling, "Data Ware-housing of Protein-Protein Interactions Indicates that Pathogens Preferentially Target Hub and Bottleneck Proteins", *Frontiers in Microbiology*, 4: 51, 2013.
6. A. Eren Toku, S. Durmuş Tekir, F.B. Kavun Özbayraktar, K.Ö. Ülgen, "Reconstruction and Crosstalk of Protein-Protein Interaction Networks of Wnt and Hedgehog Signaling in *Drosophila Melanogaster*", *Computational Biology and Chemistry* (IF: 1.1), 35 (5): 282-92, 2011.
 5. S.E. Acuner Özbabacan, S. Durmuş Tekir, K.Ö. Ülgen, "Crucial Components in Toll-like Receptor Signaling Network as Key Regulators for Immunological Disorders", *International Journal of Physical Sciences* (IF: 0.6), 6 (8): 2016-26, 2011.
 4. S. Durmuş Tekir, P. Ümit, A. Eren, K.Ö. Ülgen "Reconstruction of Insulin Signaling Protein-Protein Interaction Network in *Homo Sapiens*", *Journal of Biomedicine and Biotechnology* (IF: 1.6), 690925, 2010.
 3. S. Durmuş Tekir, K.Y.Arga, K.Ö. Ülgen, "Drug Targets for Tumorigenesis: Insights from Structural Analysis of EGFR Signaling Network", *Journal of Biomedical Informatics* (IF: 2.2), 42: 228-36, 2009.
 2. E. Yücel, A.Cankorur, E. Dereli, F.Alazi, İ.Aslandağ, B. Kavun, S. Durmuş Tekir, K.Y. Arga, K.Ö.Ülgen, "Deciphering the Crosstalk between Sphingolipid Mechanism and Signaling Pathways in Baker'sYeast", *Sigma - Journal of Engineering and Natural Sciences*, 26: 162-74, 2008.
 1. S. Durmuş Tekir, T.Çakır, K.Ö. Ülgen, "Analysis of Enzymopathies in the Human Red Blood Cells by Constraint Based Stoichiometric Modeling Approaches", *Computational Biology and Chemistry* (IF: 1.1), 30: 327-38, 2006.

Kaynakça

- Dyer MD, Neff C, Dufford M, ve ark. "The human-bacterial pathogen protein interaction networks of *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis*, and *Yersinia pestis*", *PLoS One*, 5: e12089, 2010.
- Murali TM, Dyer MD, Badger D, Tyler BM, Katze MG. "Network-based prediction and analysis of HIV dependency factors". *PLoS Computational Biology*, 7: e1002164, 2011.
- Durmuş Tekir S, Çakır T, Ülgen KÖ. "Infection strategies of bacterial and viral pathogens through pathogen-human protein-protein interactions", *Frontiers in Microbiology*, 3: 46, 2012.
- Durmuş Tekir S, Ülgen KÖ. "System biology of pathogen-host interaction: Networks of protein-protein interaction within pathogens and pathogen-human interactions in the post-genomic era", *Biotechnology Journal*, 8: 85, 2013.
- Durmuş Tekir S, Çakır T, Ardiç E, ve ark. "PHISTO: Pathogen-Host Interaction Search Tool", *Bioinformatics*, 29: 1357, 2013.
- Durmuş S, Çakır T, Özgür A, Guthke R. "A Review on Computational Systems Biology of Pathogen-Host Interactions", *Frontiers in Microbiology*, 6, 235, 2015.
- Zoraghi R, Reiner NE. Protein interaction networks as starting points to identify novel antimicrobial drug targets. *Current Opinion in Microbiology*, 16: 566, 2013.

Sinan Güven

Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi

Doktora derecesini aldığı tarih: 21 Ekim 2011

Doktora sonrası çalışmasını tamamladığı tarih: 30 Nisan 2015

Çalıştığı kurum: Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi

Kısa özgeçmişi ve yayınları:

Kısa özgeçmişi ve yayınları:

Görevler:

5/2015 – halen Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir

Yardımcı Doçent

5/2014 – 4/2015 Stanford University, School of Medicine, Doktora Sonrası
Canary Center for Cancer Early Detection, Stanford, CA, ABD Stanford
Neuroscience Institute, CA, ABD

6/2012 - 4/2014 Harvard-MIT, Health Sciences and Technology Doktora
Sonrası Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston -
ABD MIT Media Lab, Synthetic Neurobiology, Cambridge, MA, ABD

12/2011 - 5/2012 Department of Biomedicine, University Hospital Basel,
Basel - İsviçre Doktora Sonrası

9/2006 - 2/2007 Ludwig Boltzmann Institute, Viyana - Avusturya Misafir
Araştırmacı

12/2004 - 11/2007 Eczacılık Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara
Araştırma Görevlisi

Eğitim:

2007 - 2011 Doktora Department of Biomedicine, University of Basel, Basel
- İsviçre

2003 - 2006 Yüksek Lisans Biyoteknoloji, ODTÜ, Ankara

1999 - 2003 Lisans Kimya, ODTÜ, Ankara

Ödüller:

2014 En iyi poster, Materials Research Society Fall Meeting 2014, Boston,
ABD

2011 New Investigator Recognition Awards Finalist (en iyi 15 / 1000),
Orthopaedic Research Society, ABD

2011 University of Basel, Seyahat Ödülü

2010 50 En iyi özet ödülü, TERMIS - EU, Galway - İrlanda

2006 Avrupa Birliği, Leonardo da Vinci Bursu, Ankara

Diller:

İngilizce: çok iyi Bulgarca: iyi Almanca: başlangıç Türkçe: anadil

Seçilmiş Davetli Konuşmalar ve Seminerler:

1. Sinan Güven, 3D Microenvironments for tissue engineering and
regenerative medicine, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Şubat 2015, İzmir

2. Sinan Güven, Emerging Technologies for Assembly of Microscale
Hydrogels,

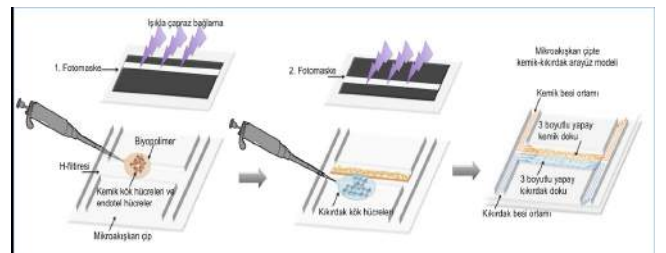
Functional Analysis & Screening Technologies Meeting, Cambridge
Healthtech Institute, 27 Ekim 2013 Cambridge, MA, ABD.

3. Sinan Güven, Osteogenic and angiogenic properties of human adipose
tissue progenitors, Harvard Medical School,

SUNUM 08 - PRESENTATION 08

Kök hücreler kullanarak doku mühendisliği yöntemiyle mikro akışkan çiplerde kemik-kıkırdak arayüzü modelinin geliştirilmesi

Kemik-kıkırdak ara yüzü kemik ve iskelet hastalıklarında en çok etkilenen bölgelerin başında gelmektedir. Bu bölgede gelişen birçok hastalığın mekanizmalarının anlaşılması, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve ilaç aktif maddelerinin denenmesi için yeni platformlara ihtiyaç duyulmaktadır. Doku mühendisliği yöntemi günümüzde in vitro koşullarda birçok model doku/organın yapılmasına olanak sağlamakla beraber aynı zamanda klinik araştırmalar ve ilaç endüstrisi için model doku/organ geliştirilmesine imkan tanımaktadır. Bu yöntemin en önemli yararları 1) hastanın kendi hücrelerini kullanarak hastaya zarar vermeden en sağlıklı ve doğru ilacın ya da ilaç dozunun ayarlanmasını sağlaması, 2) hayvan deneylerini azaltarak etik kaygıları en aza indirmesi, 3) yeni ilaç ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine uygun platformlar oluşturması ve 4) var olan cerrahi yöntemlere ek olarak alternatif ve yenilikçi teknikler geliştirerek zarar görmüş doku ve organların iyileşmesini sağlaması olarak sıralanabilir. Bu çalışmada disiplinler arası yaklaşımla yenilikçi mikroakışkan sistemler tasarlanıp erişkin kök hücreler 3-boyutlu biyouyumlu hidrojelde içerisinde kemik-kıkırdak arayüzü yapısına dönüştürülecektir (Şekil 1). Geliştirilecek mikroakışkan çip hem kemik hem de kıkırdak dönüşümüne aynı anda olanak sağlayacak olup, kök hücrelerin biyolojik uyarıcıların yanı sıra mekanik faktörlerin de etkisi altında, gerçek dokulardakine benzer sürekli dinamik bir ortamda dönüştürüleceklerdir. Aynı zamanda büyük ölçekli doku mühendisliği yapılarında yeteri kadar besli ve gaz değişimi sağlanamadığından oluşan hücre ölümlerinin önüne geçilecektir. Öte yandan birçok in vitro çalışma statik ortamlarda gerçekleşmekte olup gerçek dokulardaki dinamik uyarıcılardan mahrum kalmaktadır. Bu önerge mikroakışkan çiplerin sağladığı dinamik ve 3 boyutlu hücre kültürü ortamı sayesinde bu tür problemleri aşıp romatoid artrit ve osteoporoz gibi hastalıklara model oluşturması öngörülmektedir. Tasarlanan doku modeli, kök hücre kullanılarak mikro akışkan ortamda eklem modeli geliştirmesi açısından türünde ilk örneği olacaktır.



Şekil 1. Mikroakışkan çipte 3-boyutlu kemik-kıkırdak arayüzünün geliştirilmesi.

TCCACG AGTGG CCGTGA
AACGGG AAGGCA TTATA
ACGCTT AAGCTT AACGGG
GGACAG ATTACG GGACAG
TATCTA CTGCTC CCACG
CGGTAT TACCTG CACCTG
ACACATCT CAGATT
ATAAGGTG AAGAGATAGAA
AAGGTT CAGCTT CAGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CAGCTT
AGGCGG TAGAGC GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Yayınlar:

1. Yıldız AA*, El Assal R*, Chen P, Guven S, Inci F, Demirci U, Towards Artificial Tissues and Organs: Past, Present and Future of 3D Bioprinting, Biofabrication, 2015 (baskıda)
2. Guven S, Lindsey J, Poudel I, Chinthala S, Nickerson MD, Gerami-Naini B, Gurkan UA, Anchan RM, Demirci U, Functional maintenance of differentiated embryoid bodies in microfluidic systems: A platform for personalized medicine, Stem Cells Translational Medicine, 2015, doi: 10.5966/sctm.2014-0119.
3. Guven S*, Chen P*, Inci F, Tasoglu S, Erkmen B, Demirci U, Multiscale assembly for tissue engineering and regenerative medicine, Trends in Biotechnology, 2015, S0167-7799(15)00026-8. doi: 10.1016/j.tibtech.2015.02.003
4. Chen P*, Guven S*, Usta OB, Yarmush ML, Demirci U, Biotunable acoustic node assembly of organoids, Advanced Healthcare Materials, 2015 doi: 10.1002/adhm.201500279
5. Durmus NG*, Tekin HC*, Guven S, Sridhar K, Yıldız AA, Calibasi G, Ghiran I, Davis RW, Steinmetz LM, Demirci U, Magnetic levitation of single cells, Proceedings of National Academy of Science, 2015, pii: 201509250
6. Luo Z, Guven S, Gozen I, Chen P, Tasoglu S, Anchan RM, Bai BF, Demirci U, Deformation of a single mouse oocyte in a constricted microfluidic channel, Microfluidics and Nanofluidics, 2015, doi:10.1007/s10404-015-1614-0
7. Kaempfen A, Todorov A, Güven S, Largo RD, Scherberich A, Martin I, Schaefer DJ, Engraftment of prevascularized, tissue engineered constructs in a novel rabbit segmental bone defect model, International Journal of Molecular Sciences, 2015 Jun 4;16(6):12616-30. doi: 10.3390/ijms160612616.
8. Tasoglu S, Leon CH, Liaudanskaya V, Guven S, Migliaresi C, Demirci U, Magnetic Levitational Assembly for Living Material Fabrication, Advanced Healthcare Materials, 2015 doi: 10.1002/adhm.201500092.
9. Tasoglu S, Leon CH, Gundogdu HI, Guven S, Vural T, Demirci U, Guided and magnetic self-assembly of tunable magnetoceptive gels, Nature Communications 2014, DOI: 10.1038/ncomms5702.
10. Tasoglu S*, Diller E*, Guven S, Sitti M, and Demirci U, Untethered micro-robotic coding of three-dimensional material composition, Nature Communications, 2014;5:3124.
11. Chen P, Luo Z, Guven S, Tasoglu S, Weng A, Ganesan AV and Demirci U, Microscale Assembly Directed by Liquid-based Template, Advanced Materials, 2014, doi: 10.1002/adma.201470236.
12. El Assal R, Guven S, Gurkan UA et al and Demirci U, Bio-inspired cryo-ink preserves red blood cell phenotype and function during nanoliter vitrification, Advanced Materials, 2014, DOI: 10.1002/adma.201400941.
13. Mehrkens A, Di Maggio N, Gueven S, Schaefer D, Scherberich A, Banfi A, Martin I., Non-adherent mesenchymal progenitors from adipose tissue stromal vascular fraction. Tissue Eng Part A. 2014 Mar;20(5-6):1081-8. doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0273.
14. Klar A, Güven S, Biedermann T, Luginbühl J, Böttcher-Haberzeth S, Meuli-Simmen C, Meuli M, Martin I, Scherberich A, Reichmann E, Enhanced engraftment and functionality of bio-engineered autologous dermo-epidermal skin grafts prevascularized with adipose-derived cells, Biomaterials, 2014, Jun;35(19):5065-78.
15. Kilinc S, Gurkan UA, Guven S, Koyuncu G, Dogan M, Tugmen C, Kebapci E, Karaca C, Tan S, Pala EE, Bayol U, Baran M, Kurtulmus M, Pirim I, Demirci U, Chimerism after BMSC transfusion in intestinal transplant patients with short bowel syndrome, Transplantation Proceedings, 2014 doi: 10.1016/j.transproceed.2014.06.039.
16. Mueller A. A, Forraz N*, Gueven S*, Atzeni G, Degoul O, Pagnon-Minot A, Hartmann D, Martin I, Scherberich A, McGuckin C, Osteoblastic differentiation of Wharton's jelly biopsies and its mesenchymal stromal cells after xeno-free culture, Plast Reconstr Surg, 134(1): 59e-69e, July 2014.
17. Helmrigh U, Di Maggio N, Güven S, Groppa E, Melly L, Largo RD, Heberer M, Martin I, Scherberich A, Banfi A, Osteogenic graft vascularization and bone resorption by VEGF-expressing human



mesenchymal progenitors. *Biomaterials*. 2013 Jul;34(21):5025-35.

18. Tasoglu S, Kavaz D, Gurkan UA, Guven S, Chen P, Zheng R, Demirci U, Paramagnetic Levitational Assembly of Hydrogels, *Advanced Materials*, 2013, DOI: 10.1002/adma.201200285.
19. Guven S, and Demirci U, Integrating Nanoscale Technologies with Cryogenics: A Step Towards Improved Biopreservation, *Nanomedicine*, 2012, Dec 7:12 1787-89.
20. Sabatino MA*, Santoro R*, Gueven S, Jaquiere C, Wendt D, Martin I, Moretti M, Barbero A, Cartilage graft engineering by co-culturing primary human articular chondrocytes with human bone marrow stromal cells, *J Tissue Eng Regen Med*, 2012 DOI: 10.1002/term.1661.
21. Mehrkens A*, Saxer F*, Güven S, Hoffmann W, Müller AM, Jakob M, Weber FE, Martin I, Scherberich A, Intraoperative engineering of osteogenic grafts combining freshly harvested, human adipose-derived cells and physiological doses of bone morphogenetic protein-2, *Eur Cell Mater*, 2012 Sep 28;24:308-19.
22. Güven S, Karagianni M, Schwalbe M, Schreiner S, Farhadi J, Bula S, Bieback K, Martin I, Scherberich A, Validation of an automated procedure to isolate human adipose tissue-derived cells by using the Sepax® technology, *Tissue Engineering Part C Methods*, 2012 Aug;18(8):575-82.
23. Güven S, Mehrkens A, Saxer F, Schaefer DJ, Martinetti R, Martin I, Scherberich A, Engineering of large osteogenic grafts with rapid engraftment capacity using mesenchymal and endothelial progenitors from human adipose tissue, *Biomaterials*, 2011 25:5801-5809.
24. Papadimitropoulos A, Scherberich A, Güven S, Theilgaard N, Alphons Crooijmans HJ, Santini F, Scheffler K, Zallone A, Martin I, A 3D in vitro bone organ model using human progenitor cells, *Eur Cell Mater*, 2011 21:445-458.
25. Müller AM, Mehrkens A, Schäfer DJ, Jaquiere C, Güven S, Lehmicke M, Martinetti R, Farhadi I, Jakob M, Scherberich A, Martin I, Towards an intraoperative engineering of osteogenic and vasculogenic grafts from the stromal vascular fraction of human adipose tissue, *Eur Cell Mater*, 2010 19:127-35.
26. Kossowska-Tomaszczuk K, Pelczar P, Güven S, Kowalski J, Volpi E, De Geyter C, Scherberich A, A novel three-dimensional culture system allows prolonged culture of functional human granulosa cells and mimics the ovarian environment, *Tissue Engineering Part A*, 2010 (6):2063-73.

Kitap Bölümleri:

1. Chen P, Wang S, Inci F, Güven S, Tasoglu S and Demirci U, Cell-encapsulating

hydrogels for biosensing, Editor: Khademhoseini A, Demirci U, Applications of

Hydrogels in Drug Delivery and Biosensors, World Scientific Publishing, 2015

2. Asghar W, Shafiee H, Chen P, Tasoglu S, Guven S, Gurkan UA, Demirci U. In Vitro

Three-Dimensional Cancer Culture Models, pp 635-665, Cancer
Targeted Drug

Delivery, Springer, 2013

3. Tasoglu S*, Gurkan UA*, Guven S, Demirci U, Organ Printing and Cell Encapsulation.

Editor: Migliaresi C. Scaffolds for Tissue Engineering: Biological Design, Materials

and Fabrication, Pan Stanford Publishing, 2013

Patentler:

1. Scaffold-free 3D cell assembly based on patterned hydrodynamic drag force. Patent

application filed, Stanford School of Medicine, 2014.

2. Microfluidic system for functional maintenance of cells for personalized medicine.

Patent application filed, Brigham and Women's Hospital, 2014.

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Ümmühan DEMİR

Sakarya Üniversitesi

Doktora derecesini aldığı tarih: Şubat 2014

Çalıştığı kurum: Sakarya Üniversitesi

Kısa özgeçmiş ve yayınları:

Eğitim:

2009-2014 Doktora, Moleküler Onkoloji, Innsbruck Tıp Üniversitesi, Avusturya

Doktora Tezi: MID1/PP2A/α4 Complex and Implications on Prostate Cancer Progression and Therapy

2006-2008 Yüksek Lisans, Tıbbi Genetik, Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi, Türkiye

Yüksek Lisans tezi: Meme kanserli olgularda miR-125a and miR-34a mikroRNAlarının genetik dizilerinin dizileme yöntemiyle incelenmesi.

1999-2004 Lisans, Moleküler Biyoloji ve Genetik, Boğaziçi Üniversitesi, Türkiye

Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik bölümünü bitirdim. Yüksek Lisans derecesini Tıbbi Genetik alanında Eskişehir Osmangazi Üniversitesinden aldım. Daha sonra doktora için Avusturya Bilim Fonunun (FWF) desteklediği Moleküler Hücre Biyolojisi ve Onkoloji (MCBO) doktora programına kabul edildim. Doktoramı bu program kapsamında Avusturya Innsbruck Tıp Üniversitesi Deneysel Üroloji Bölümünde tamamladım. Doktora boyunca birçok bilimsel toplantı ve kongreye katıldım. Doktoramı bitirdikten sonra aynı bölümde bir süre doktora sonrası araştırmacı olarak çalıştıktan sonra Türkiye'ye döndüm. Şuan Sakarya Üniversitesinde Öğretim görevlisi olarak çalışmaktayım. İstanbul Medeniyet Üniversitesinde de prostat kanseri konusundaki çalışmalarına devam etmekteyim. Köhler, A*, Demir, U*, Kickstein, E*, Krauss, S., Aigner, J., Aranda-Orgillés, B., Karagiannidis, A., Achmüller, C., Bu, H., Wunderlich, A., Schweiger, M., Schaefer, G., Schweiger, S., Klocker, H. and Schneider, R. A hormone-dependent feedback-loop controls androgen receptor levels by limiting MID1, a novel translation enhancer and promoter of oncogenic signaling. (2014) Mol. Cancer, 13:146.(* equal contribution) Demir, U., Koehler, A., Schneider, R., Schweiger, S. and Klocker, H. Metformin anti-tumor effect by disruption of the MID1 translational regulator complex and AR downregulation in prostate cancer cells. BMC Cancer, 2014 14:52.

SUNUM 09 - PRESENTATION 09

Androjen reseptörünün düzenlenmesinden sorumlu yeni bir molekül kompleksi: Prostat kanseri tedavisi açısından önemi

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır (1). Günümüzde ileri prostat kanseri tedavisinde androjen reseptörünü (AR) hedef alan tedaviler kullanılmaktadır (2). Ancak zamanla bu tedavilere karşı direnç gelişebilmektedir (3). AR yolağının incelenmesi bu direnç mekanizmalarının anlaşılması ve daha etkili tedavilerin geliştirilmesi için önemlidir. Bu çalışmamızda, MID1/PP2A/α-4 ribonükleoprotein kompleksinin AR'nün düzenlenmesindeki rolü ve prostat kanseri tedavisine etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla kompleksi oluşturan proteinlerin susturulmasının AR üzerindeki etkisine bakılmıştır. Real-time PZR ile androjenin MID1 üzerindeki etkisi incelenmiştir. Kromatin immünopresipitasyon (ChIP) tekniği ile MID1 geninin AR bağlanma bölgeleri incelenmiştir. Lusiferaz aktivite testi ile bu bölgelerin işlevselliği araştırılmıştır. İmmünohistokimyasal yöntemlerle AR ve MID1 proteinlerinin farklı aşamalarda prostat kanserli hasta dokularında ekspresyonuna bakılmıştır. Kompleksi oluşturan proteinlerin knockdown yöntemi ile susturulması AR protein düzeyinin azalmasına sebep olmuş ve kanser hücrelerinin çoğalmasını da engellemiştir. MID1 mRNA ve protein düzeyleri androjen etkisiyle azalmaktadır. MID1 geni birçok AR bağlanma bölgesi içermektedir ve bu bölgeler fonksiyonel AR tanıma motifi taşımaktadır. In vivo duruma bakıldığında, MID1 proteinini, prostat kanseri ilerledikçe, prostat kanserli dokularda artış göstermiştir. Bu sonuçlar MID1/PP2A/ α-4 ribonükleoprotein kompleksinin AR protein düzeyini pozitif yönde düzenlediğini göstermiştir. Dahası AR da negatif bir geri besleme mekanizması ile MID1 proteinini androjene bağlı olarak negatif yönde düzenlemektedir. In vivo sonuçlar da MID1 proteinin onkoprotein olarak davranmasıyla uyumludur. Bu çalışmamız, MID1 proteinin oncoprotein olarak davrandığını gösteren ilk çalışmadır. Ayrıca MID1/PP2A/ α-4 kompleksi ve AR proteinini arasında negatif bir geri besleme mekanizması olduğunu ilk defa ortaya çıkarmıştır. Bu mekanizma ileri prostat kanseri vakalarında bozularak tedaviye direnç sebep olmaktadır.

1.NICE, Prostate Cancer:Diagnosis and Treatment. 2008, Cardiff: National Collaborating Center for Cancer.

2.Hammerer, P. and Madersbacher, S. Landmarks in hormonal therapy for prostate cancer. BJU Int, 2012. 110 Suppl 1: p. 23-9.

3.Zong, Y. and. Goldstein, A.S. Adaptation or selection--mechanisms of castration-resistant prostate cancer. Nat Rev Urol, 2013. 10(2): p. 90-8.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CACAGG AGCG AGCTGT CACAGG
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTAT TACGTC CGGTAT TACGTC
ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGCT AGGCCG TGGGCT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Zeynep Mine COŞKUN

İstanbul Bilim Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler
Biyoloji ve Genetik Bölümü

Doktora derecesini aldığı tarih: 17 Aralık 2012

Çalıştığı kurum: İstanbul Bilim Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

Kısa özgeçmişi ve yayınları:

Öğrenim Durumu :

Doktora: İstanbul Üniversitesi, Adli Tıp Enstitüsü, Fen Bilimleri Anabilim
Dalı, 2008-2012

Y. Lisans: Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü,
2005-2007

Y. Lisans İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Alan
Öğretmenliği, 2005-2007

Yandal: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyolojik
Bilimler Bölümü, 2002-2005

Lisans: İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji, 2001-2005

Akademik Unvanlar:

Yardımcı Doçent İstanbul Bilim Üniversitesi, Mart 2013 -

Öğretim Görevlisi İstanbul Bilim Üniversitesi, Eylül 2007 - Mart 2013

Yayınlar:

Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI & SSCI & Arts and Humanities):

- 1.Karabulut S., Coskun ZM., Bolkent S.: Immunohistochemical, apoptotic and biochemical changes by 4 dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-sitagliptin in type-2 diabetic rats. Pharmacol Rep. DOI:10.1016/j.pharep.2015.01.010.
- 2.Coskun, ZM., Ersoz, M., Acikgoz, B., Karalti, İ., Cobanoglu, G., Sesal, C.; Anti-proliferative and apoptotic effects of methanolic extracts from different Cladonia species on human breast cancer cells. Folia Biologica (Accepted).
- 3.Altınok A, Coşkun ZM, Karaoğlu K, Bolkent S, Akkan AG, Özyazgan S. Δ9-tetrahydrocannabinol treatment improved endothelium-dependent relaxation on streptozotocin/nicotinamide-induced diabetic rat aorta. Acta Physiol Hung. 102(1):51-59, 2015.
- 4.Coskun ZM, Bolkent S. Oxidative stress and cannabinoid receptor expression in type-2 diabetic rat pancreas following treatment with Δ⁹-THC. Cell Biochem Funct., 32(7):612-619, 2014.
- 5.Coskun,ZM.,Bolkent,S.;Biochemical and immunohistochemical changes in delta-9-tetrahydrocannabinol-treated type 2 diabetic rats. Acta Histochem.,116:112-116, 2014.
- 6.Coskun, Z.M., Sacan, O., Karatug, A., Turk, N., Yanardag, R., Bolkent, S., Bolkent, S.; Regulation of oxidative stress and somatostatin, cholecystokinin, apelin gene expressions by ghrelin in stomach of newborn diabetic rats. Acta Histochem.,115:740-747, 2013.
- 7.Acikgoz, B., Karalti, İ., Ersoz, M., Coskun, ZM., Cobanoglu, G., Sesal, C.; Screening of antimicrobial activity and cytotoxic effects of two Cladonia species. Z. Naturforsch., 68c: 191-197, 2013.
- 8.Karatug, A., Sacan, O., Coskun, Z.M., Bolkent, S., Yanardag, R., Turk, N., Bolkent, S.; (2012) Regulation of gene expression and biochemical changes in small intestine of newborn diabetic rats by exogenous ghrelin, Peptides., 33(1):101-118.
- 9.İsmailoğlu, I., Coşkun, Z.M., Keskin, M., Ünal,M; Development and Cytochemical Studies of Embryo Sac, Embryo and Endosperm in Allium Peroninianum, Pak. J. Bot., 42(4): 2711-2718, 2010.
- 10.Coşkun, Z.M., Ünal,M; Embryological and cytochemical features of Scilla autumnalis L. Turk J Bot, 34: 291-301, 2010.

SUNUM 10 - PRESENTATION 10

Delta-9-tetrahidrokannabinol'ün Tip-2 diyabet üzerine tedavi edici etkileri

Çalışmamızda antioksidan ajan gibi davrandığı bildirilen kannabinoidlerden biri olan delta-9-tetrahidrokannabinol (Δ9-THC)'ün, Tip-2 diyabetik sıçan modeli üzerinde tedavi edici özelliğinin olup olmadığının araştırılması amacıyla;

-Tip-2 diyabetik sıçanların vücut ağırlığına ve kan glukoz düzeyine olan etkisinin araştırılması,

-Diyabetik pankreas ve plazma dokusundaki artmış oksidatif stres üzerindeki değişikliklerin araştırılması,

-Pankreas kannabinoid 1 ve 2 (CB1 ve CB2) reseptörlerinin gen ekspresyonlarındaki değişikliklerinin saptanması,

-Diyabet nedeniyle artmış serum lipid düzeyindeki değişikliklerin belirlenmesi,

-Pankreas dokusunda insulin ve glukagon immunpozitif hücrelerin gösterilmesi hedeflenmiştir.

Ayrıca, Δ9-THC uygulanmış diyabetik ve sağlıklı sıçan idrarlarında Δ9-THC ve metabolitlerinin miktarlarındaki değişimlerin saptanmasının da yasadışı kullanımının tespiti açısından fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Kontrol, Δ9-THC(3 mg/kg/gün, 7 gün), diyabet(D) streptozotocin, 65 mg/kg +nikotinamid, 85 mg/kg ve D+Δ9-THC(3 mg/kg/gün, 7 gün) grupları oluşturuldu. Δ9-THC muamelesinden sonraki 0.,7. ve 14. günlerde idrar analizi yapıldı. Sıçanların kan ve pankreas doku örnekleri analiz edildi. Diyabet nedeniyle artmış kan glukozu ve oluşan kilo kaybı Δ9-THC uygulamasıyla normal seviyeye yaklaşmıştır. Δ9-THC'nin diyabetin arttırdığı oksidatif stresi hem pankreas hem de plazmada azalttığı saptanmıştır. Diyabetiklerde değişen serum lipid profilinin, pankreas insulin ve glukagon immunpozitif hücre sayısının, Δ9-THC tedavisiyle normale yaklaştığı görülmüştür. CB1 ve CB2 reseptörlerinin pankreasta hem nuklear hem sitoplazmik eksprese edildiği ve diyabetiklerde azalan ekspresyonun Δ9-THC tedavisi ile düzenlendiği gösterilmiştir. İdrarda Δ9-THC ve metabolitlerinin atılımı diyabetiklerde kontrollerden daha fazla olduğu gözlenmiştir. Δ9-THC'nin Tip-2 diyabet modeli oluşturulmuş sıçanlarda diyabetin neden olduğu defektleri minimize ettiği ve diyabet tedavisinde kullanılabileceğini önerebiliriz. Ayrıca, diyabetik sıçanların idrarlarındaki Δ9-THC ve metabolitlerinin atılım miktarının sağlıklı sıçanlardan farklı olması usulsüz kullanımının tespit edilmesine katkı sağlayabilir.

TCCACG AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
ACGCTT TAA AACTCT GAACAG
GGACAG ATTCAG AGCG
TATCCA CTGCTC CCAC
CGGTAC TGC CACC
ACACATCT GAGS
CGAGTTG TAAA
ATAAAGGT GAGA
AAGAGATAGAA GAGG
AGGCTT CACCT
CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT
AGGGCG TGGGT
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler:

- 1.Coskun ZM, Bolkent S. The role of Δ9-THC on oxidative stress status of brain and cerebellum in type-2 diabetes, 5th International Congress on Cell Membranes and Oxidative Stress: Focus on Calcium Signaling and TRP Channels September 9-12, 2014 Isparta, Tukey.
- 2.Ismailoglu I, Coskun ZM, Ersoz M, Turan MA. Screening of anti-oxidative effects in Camellia sinensis L. leaves treated with boric acid, 5th International Congress on Cell Membranes and Oxidative Stress: Focus on Calcium Signaling and TRP Channels September 9-12, 2014 Isparta, Tukey.
- 3.Ersoz M, Coskun ZM, Acikgoz B, Karalti I, Cobanoglu G, Sesal C. Anti-oxidative effects of methanolic extracts from Cladonia pocillum and Cladonia rangiformis in MCF-7, 5th International Congress on Cell Membranes and Oxidative Stress: Focus on Calcium Signaling and TRP Channels September 9-12, 2014 Isparta, Tukey.
- 4.Coskun ZM, Yanar K, Aydın S, Bolkent S. Evaluation of oxidative stress markers in type-2 diabetic rat kidney with treated Δ9-THC. FEBS-EMBO, 30 August – 4 September, 2014 Paris, France.
- 5.Coskun ZM, Ersoz M, Acikgoz B, Karalti I, Cobanoglu G, Sesal C. Cytotoxic, anti-proliferative and anti-microbial activities of extract from cladonia pocillum. IFCC World Lab, June 22-26, Istanbul, Turkey.
- 6.Ersoz M, Coskun ZM, Acikgoz B, Karalti I, Cobanoglu G, Sesal C. Anti-proliferative and cytotoxic effects of methanolic extracts from cladonia rangiformis and Cladonia convolute on MCF-7. IFCC World Lab, June 22-26, Istanbul, Turkey.
- 7.Coskun ZM, Bolkent S. The changes of G protein-coupled cannabinoid receptors in type-2 diabetes. World Diabetes Congress, December 2-6, 2013 Melbourne, Australia.
- 8.Ozyazgan S, Coskun ZM, Altinok A, Karaoglu K, Bolkent S, Akkan A. Delta-9-tetrahydrocannabinol treatment improved endothelium-dependent relaxation in diabetic rat aorta. World Diabetes Congress, December 2-6, 2013 Melbourne, Australia.
- 9.Koyuturk M, Coskun Z. M., Karabulut S., Bolkent S. Biochemical and morphological changes by sitagliptin in diabetic rat liver. 13th Asia-Pacific federation for Clinical Biochemistry and Laboratory medicine Congress, October 27-30, 2013 Bali, Indonesia.
- 10.Z.M. Coskun, S. Bolkent; Appetite and Antioxidant Responses of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Type-2 Diabetic Rats. 13th Asia-Pacific federation for Clinical Biochemistry and Laboratory medicine Congress, October 27-30, 2013 Bali, Indonesia.
- 11.S. Bolkent, A. Karatug, O. sacan, Z.M. Coskun, N. Turk, R. Yanardag, S. Bolkent; What is The Antioxidant Role of Exogenous Ghrelin Administration in Small Intestine of Type 2 Diabetic Rats?. III International Conference of Oxidative Stress, January 27-29, 2011 Havana-Cuba.
- 12.S. Bolkent, A. Karatug, O. sacan, Z.M. Coskun, N. Turk, R. Yanardag, S. Bolkent; The Influence of Ghrelin Supplementation in Stomach of Neonatal Diabetic Rats: A Biochemical and Immunohistochemical Study. IMC17 International Microscopy Congress September 19-24, 2010 Rio-Brazil.
- 13.İsmailoğlu, Z.M. Coşkun, M. Keskin, M. Ünal; Embryo and endosperm development in Allium peroninianum Aznav. IV Balkan Botanical Congress 20-26 June 2006 Sofia, Bulgaria.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler:

- 1.İsmailoglu I, Coskun ZM, Ersoz M, Turan MA. Farklı Hasat Dönemlerinde Toplanan Çay Yaprakları Üzerine Oksidatif Stres Çalışması. Ulusal Botanik Kongresi, 25-28 Ekim 2014, Antalya.
- 2.Z.M. Coskun, S. Bolkent. Delta9-tetrahidrokannabinol uygulanan tip-2 diyabetik sıçan pankreaslarında kannabinoid reseptör ekspresyonları. XIII. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi 27-30 Ekim 2013, Kuşadası-Aydın.
- 3.Z.M. Coskun, S. Bolkent; Δ9-THC uygulanan diyabetik sıçan idrarlarında Δ9-THC metabolik değişiklikleri. X. Adli Bilimler Kongresi 22-24 Kasım 2012, İstanbul.
- 4.Z.M. Coskun, S. Bolkent; Diyabetik sıçanlara Δ9-tetrahidrokannabinol uygulanmasının serum lipidleri, insulin ve glukagon peptidleri üzerindeki etkileri. XXIV. Ulusal Biyokimya Kongresi 25-28 Eylül 2012, Konya. Türk



Biyokimya Dergisi, 37(1):174.

5.B. Açıkgöz, İ. Karaltı, M. Ersöz, Z.M. Coskun, G. Çobanoğlu, C. Sesal. Screening Antimicrobial and Cytotoxic Effects of Two Cladonia Species (Cladoniaceae, lichenized Ascomycetes). 21. Ulusal Biyoloji Kongresi, 3-7 Eylül 2012, İzmir.

G.A. Altınok, İ. Karaosmanoğlu, M. Ersöz, Z.M. Coskun. Sağlık Hizmetlerinde İletişimin Önemi. Uluslararası Sağlıkta Bilişim ve İletişim Zirvesi, 3-4 Mart 2012, İstanbul.

7.Z.M. Coskun, O. Sacan, A. Karatug, N. Turk, S. Bolkent, R. Yanardag, S. Bolkent; Ghrelinin Mide Antioksidan Enzimleri ve Kolesistokinin, Somatostatatin, Apelin mRNA'ları Üzerine Etkileri. XII. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi 27-30 Ekim 2011, Antalya. Türkiye Klinikleri tıp Bilimleri Dergisi, 31(6):113-114.

8.Z.M. Coskun, S. Bolkent; Oksidatif Stres ve Lipid Metabolizması Üzerine Delta-9-Tetrahidrokannabinolün Etkileri. XII. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi 27-30 Ekim 2011, Antalya. Türkiye Klinikleri tıp Bilimleri Dergisi, 31(6):124.

9.A. Karatug, Z.M. Coskun, S. Bolkent, O. Sacan, N. Turk, R. Yanardag, S. Bolkent; Ghrelin Verilen Yenidoğan Diyabetik Sıçanların Duodenumunda Kolesistokinin, Somatostatin ve Apelin. XII. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi 27-30 Ekim 2011, Antalya. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 31(6):114.

10.M. Ersoz, Z.M. Coskun, G. Cobanoglu, B. Acikgoz, C. Sesal, T. Altug; Cladonia Rangioformis, Cladonia Convolvuta ve Cladonia Pocillum Liken Türlerinin MCF-7 İnsan Meme kanseri Hücrelerinde Apoptotik Etkileri. XII. Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi 27-30 Ekim 2011, Antalya. Türkiye Klinikleri tıp Bilimleri Dergisi, 31(6):102.

11.Z.M. Coşkun. Reproductive Biology of *Scilla autumnalis* L., 19. National Biology Congress 20-27 June 2008, Trabzon, Turkey.

Projeler :

1.Diyabetik nefropatide klf4 geninin ekspresyon düzeyi ve metilasyon profilinin incelenmesi, İstanbul Bilim Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu, Proje No: 2015017, Yardımcı Araştırmacı, 2015.

2.Δ9-THC tedavisi uygulanan tip-2 diyabetik sıçanların karaciğer dokusundaki biyokimyasal değişikliklerinin incelenmesi, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi, Proje No: 50228, Yardımcı Araştırmacı, 2015.

3. Sitagliptin tedavisi uygulanan neonatal streptozotosin-diabetik sıçanların karaciğer CB1 ve GLP1 reseptörlerinin gen ekspresyonlarının ve biyokimyasal değişikliklerinin incelenmesi, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi, Proje No: 40104, Yardımcı Araştırmacı, 2014.

4. Sanayi kirliliğine maruz kalan topraklara hümik asit uygulanması sonucu yetiştirilen *Triticum aestivum* L. (Buğday)'ın hücre kültüründe toksisite, proliferasyon ve oksidatif stres etkilerinin belirlenmesi, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi, FEN-B-090512-0164, Yardımcı Araştırmacı, 2012.

5. Borik Asitle Muamele Edilen Çay (*Camellia sinensis* L.) Antioksidanlarının Tespit Edilerek Meme Kanseri Hücrelerine Uygulanması ve Meydana Gelen Biyokimyasal ve Apoptotik Değişikliklerin Araştırılması, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi, FEN-A-040712-0277, Yardımcı Araştırmacı, 2012.

6.Delta-9-tetrahidrokanabinol uygulanan diyabetik sıçanların idrar metabolitlerinin, pankreas kanabinoid reseptör ekspresyonlarının ve antioksidan sistemlerinin incelenmesi, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi, 7823, Proje Yürütücüsü (Doktora tez projesi), 2010.

7.Yeni doğan diyabetik sıçanlara ghrelin uygulamasının gastrointestinal kanaldaki apelin, somatostatin, kolesistokinin gen ekspresyonları, apoptoz ve antioksidan sistem üzerine etkileri. İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından desteklenen 1901 no'lu proje, Yardımcı Araştırmacı, (Tamamlandı).

Ödüller :

Adli Tıp Uzmanları Derneği tarafından Genç Araştırmacı Bilimsel Teşvik
Ödülü X. Adli Bilimler Kongresi 22-24 Kasım 2012, İstanbul.

ULAKBİM Bilimsel yayın tesvik ödülü, Mart 2014

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
AGTGT CAACGG TTCA AGTGT CAACGG
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGACTGC GTGT CGGTGACTGC
ACACCATCT CACC ACACCATCT
GGAGTTG GGAG GGAGTTG
AAGAGATAGAA TAAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT CTTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA ACCT CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT AGGG CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGCT CTAC AGGCCG TGGGCT
GGCTAG TAGAGC TCGT GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



ULAKBİM Bilimsel yayın teşvik ödülü, Kasım 2014

ULAKBİM Bilimsel yayın teşvik ödülü, Şubat 2012

TUBİTAK 2223 - Yurt İçi Bilimsel Etkinlikleri Destek Ödülü 2011

ULAKBİM Bilimsel yayın teşvik ödülü, Ekim 2010

SÖZLÜ SUNUMLAR
ORAL PRESENTATIONS

Kanser Biyolojisi ve Genetiği
Cancer Biology and Genetics

SS-01 01

Multiple Myeloma'da Tüm Genom Transkriptom Datasında Bulunan Yeni Füzyon Genlerinin Konfirmasyonu

Öztürk Derya¹, Coşkunpınar Ender¹, Osmanbaşıoğlu Emre³, Yenerel Mustafa², Çetin Güven⁴, Üstek Duran⁵, Öztürk Şükrü¹

¹*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul*

³Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

⁴*Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul*

⁵*İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul*

Multiple Myeloma kemik iliğinde plazma hücrelerinin klonal yayılmasından kaynaklanan hematolojik bir malignitedir. Malign plazma hücrelerinin mikroçevresi ile sitokinler, adhezyon molekülleri ve büyüme faktörleri aracılığıyla tümör progresyonu, büyümesi ve çoğalmasını sağlamaktadır. Multiple Myeloma'da moleküler patolojide meydana gelen bazı değişimler ve bazı kromozom anomalileri bilinmekle birlikte hastalığın oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın moleküler mekanizmasında pek çok gen ve yolak bildirilmiştir. Fakat, myeloma hücrelerinin genetik profili henüz gösterilememiştir. Bu çalışmada, multiple myeloma hastaları ile yapılmış tüm genom analizi sonucu ortaya çıkan transkriptom datasında bulunan bazı füzyon genlerin konfirme edilmesi amaçlandı. Gönüllülerden alınan kemik iliğinden RNA ve DNA izolasyonu ve sonrasında cDNA sentezi yapıldı. Belirlenen füzyon genlere özgü primerler tasarlandı ve qRT-PCR metodu ile ekspresyon düzeylerine bakıldı. Ayrıca Sanger Sekanslama ile KRAS geninin 2. ekzonu dizilendi. Elde edilen sonuçlara göre MTOR, RPTOR, PIK3CA, AKT1, ERBB4, PRKAR2A ve PRKACB genlerinin hastalarda kontrol grubuna göre 2-10 kat up-regüle RICTOR ve GYS1 genlerinin ise 2-4 kat down-regüle oldukları tespit edildi. MTOR, RPTOR, PIK3CA, ERBB4, PRKAR2A VE PRKACB genlerinin p değerleri ($p < 0.5$) anlamlı bulundu, AKT1 geninin p değeri ($p \geq 0.5$) anlamlılığı sınırda bulundu ve RICTOR ve GYS1 genlerinin p değeri anlamlılığı bulunmadı. KRAS genin 2. ekzonunda mutasyon saptanmadı.

The Confirmation of the Genes Of New Fusion Which is Situated in The Data of Whole Genome Transcriptome in Multiple Myeloma

Öztürk Derya¹, Coşkunpınar Ender¹, Osmanbaşıoğlu Emre³, Yenerel Mustafa², Çetin Güven⁴, Üstek Duran⁵, Öztürk Şükrü¹

¹Department of Internal Medicine, Division of Medical Genetic, Istanbul Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey

²Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Istanbul Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey

³*Department of Hematology, Bakirkoy Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

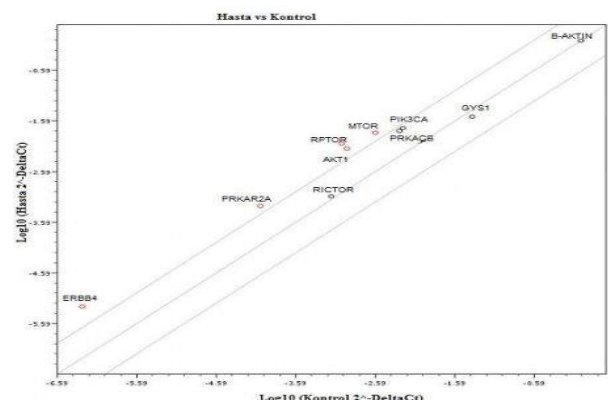
⁴Department of Hematology, Faculty of Medicine, Bezmi Alem Vakif University, Istanbul, Turkey

⁵Department of Genetic, Institute of Experimental Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Multiple myeloma is hematological malignancy that originates from clonally expansion of plasma cells of bone marrow. Growth, proliferation and progression of malign plasma cells are supplied by microenvironmental factors such as cytokines, adhesion molecules and growth factors. Exact pathophysiological mechanisms underlying multiple myeloma yet to be understood although certain pathological changes and chromosomal abnormalities of disease are known. Number of genes and molecular pathways have been reported to be related, molecular mechanism of disease. However genetic profile of myeloma cells haven't been described yet. The aim of this work is to confirm the certain fusion genes on transcript database based on whole genome analysis of individuals with multiple myeloma. RNA and DNA isolation then synthesis of cDNA from bone marrow provided by volunteer subjects were held. Specific primers were designed for identified fusion genes and their expression levels were assessed qRT-PCR method. Additionally second exon of KRAS gene were sequenced by Sanger sequencing method. Findings show that MTOR, RPTOR, PIK3CA, AKT1, ERBB4, PRKAR2A and PRKACB genes are up-regulated as 2-10 times and RICTOR, GYS1 genes are down regulated as 2-4 times of as those of control groups. P value of ERBB4, PRKAR2A and PRKACB genes ($p < 0.5$) were within the normal range, p value of AKT1 gene ($P \geq 0.5$) was on the borderline of normal range and P value of RICTOR and GYS1 genes were not within normal range. No mutation detected on second exons of KRAS gene.

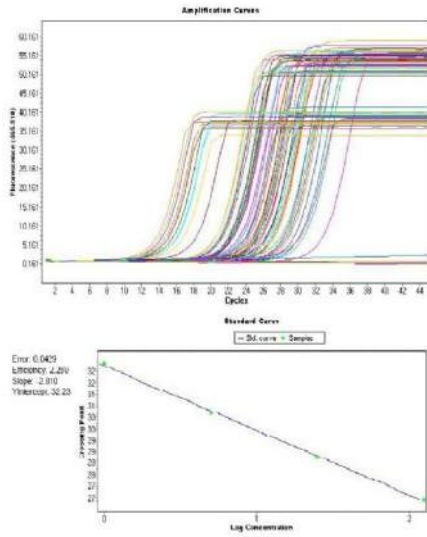
Genlerin ekspresyon seviyesi farklılığını gösteren dağılım grafiği

Distribution graph showing the differences in the level of expression of genes



GYS1 geni ekspresyon çalışması qRT-PZR görüntüsü: Amplifikasyon plotları ve standart eğri

GYS1 gene expression studies the qPCR image: Amplification plot and standard curve



Genlerin ekspresyonlarının kat değişimi, güvenilirlik oranı ve anlamlılık değerleri

Genler	Kat Değişimi	95%CI	p Değeri
MTOR	5.9518	3.00-8.91	0.013228
RPTOR	9.6911	5.88-13.50	0.006912
RICTOR	1.1783	0.83-1.52	0.342337
PIK3CA	3.3122	1.80-4.82	0.023204
AKT1	6.498	0.92-12.08	0.054141
ERBB4	10.5968	6.93, 14.26	0.004517
GYS1	-1.3493	0.42, 1.06	0.205086
PRKAR2A	5.8204	1.39, 10.25	0.006539
PRKACB	3.1383	1.57, 4.71	0.029055
B-AKTİN	1	1.00, 1.00	0

Fold change in expression, reliability rate and significant values of genes

Genes	Fold Change	%95 CI	p Value
MTOR	5.9518	3.00-8.91	0.013228
RPTOR	9.6911	5.88-13.50	0.006912
RICTOR	1.1783	0.83-1.52	0.342337
PIK3CA	3.3122	1.80-4.82	0.023204
AKT1	6.498	0.92-12.08	0.054141
ERBB4	10.5968	6.93, 14.26	0.004517
GYS1	-1.3493	0.42, 1.06	0.205086
PRKAR2A	5.8204	1.39, 10.25	0.006539
PRKACB	3.1383	1.57, 4.71	0.029055
B-AKTİN	1	1.00, 1.00	0

SS-01 02

Pediyatrik T-ALL hastalarında regülatör microRNA'ların yolak analizleri ile belirlenmesi

Khodzhaev Khusan, Hatırnaz Özden, Erbilgin Yucel, Özbek Uğur, Sayitoğlu Müge

Istanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, Istanbul

MikroRNA'lar (miRNA), mRNA hedeflerini baskılayarak çeşitli hücre işlevlerini değiştirebilirler. Bu fonksiyonel etkileşim normal ve malign hematopoezde kanıtlanmıştır. Bu çalışmadaki amacımız, T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL) ekspresyon verisini miRNA ekspresyon verisi ile eşleştirmek ve örtüşmekte olan miRNA-hedef çiftlerini seçerek T-ALL hastaları için muhtemel biyolojik belirteçlere ulaşabilmektir. Otuz bir T-ALL tanı örneği ve kontrol timosit hücrelerine ait tüm genom ekspresyon array verileri ile karşılaştırma analizleri yapıldı. Yolak analizleri ve miRNA filtreleme analizleri için "Ingenuity Pathway Analysis (IPA)" yazılımı kullanıldı. miRNA analizleri için açık veri bankalarından elde edilen GSE51908 kodlu veri seti ile çalışıldı. miRNA verisi IPA programında "target filtering" seçeneği kullanılarak analiz edildi. Seçilen aday miRNA'ların validasyonları meta analizler ile gerçekleştirildi. miRNA-hedef analizlerinde, öncelikle miRNA anlatımı ile ters ilişkili olan genler filtre edildi. Ardından immün hastalıklarla ilişkilendirilmiş miRNA ve hedef genleri ikinci bir filtreleme ile seçildi. Anlatımı artan miR-17, TP63'ü; anlatımı azalan miR-29b, TUBB2A'yı; anlatımı artan miR-34a, MYCN'yi; anlatımı azalan miR-16 ise E2F3'ü ve FGFR1'i hedeflemektedir. Daha büyük hasta grubunda yapılan meta analizleri sonucunda ise miR-29b ve miR-17 (adj.P<0.05) ekspresyonundaki değişim anlamlı olarak saptanmıştır. Bu çalışma ile anlamlı olarak tespit edilen miR-29b ve miR-17, pediyatrik T-ALL'ye özgü aday belirteçler olabilirler. Bu verilerin doğrulanması için farklı pediyatrik T-ALL hastalarında validasyon çalışmalarının yapılması ve fonksiyonel çalışmalarla, yapılan enformatik analizlerin doğruluğunun kanıtlanması gerekmektedir.

microRNA detection by pathway analysis in pediatric T-ALL

Khodzhaev Khusan, Hatırnaz Özden, Erbilgin Yucel, Özbek Uğur, Sayitoğlu Müge

Istanbul University Institute of Experimental Medicine, Genetics Department, Istanbul

microRNA's (miRNA) regulate variety of cellular functions by binding to their target transcript. Importance of this interaction is well known in normal and malign hematopoiesis. The aim of this study is to reveal potential biomarkers in acute lymphoblastic leukemia by analysis of integrated miRNA and mRNA expression data. Differential expression analysis was performed on newlydiagnosed 31 T-ALL patients and control thymic cells. miRNA data was

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AACGGG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTAC TACGGC CGGTAC TACGGC CGGTAC TACGGC CGGTAC TACGGC
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



obtained from publicly available database (GSE51908).`miRNA target filtering` option of `Ingenuity Pathway Analysis (IPA)` tool was used for pathway analysis. Candidate miRNA's were selected by `target filtering` option of IPA and were subsequently validated in a dataset with larger sample size. While analyzing miRNA-target interactions, the miRNAs whose expression were negatively correlated with their respective targets were selected. To further shorten the miRNA-target list, miRNAs and their target mRNAs known to be involved in immunological pathologies were selected. Resulting list of miRNAs was tested in a wider sample sized dataset for their adjusted P value significance. miR-29b targeting TUBB2A and miR-17 targeting TP63 were selected (adj.P<0.05) while leaving out miR-16 and miR-34 whose expressions were not statistically significant (adj.P>0.05). miR-29b and miR-17 were found to be differentially expressed in pediatric T-ALL and can be potential biomarkers. It should be, however, further validated by means of functional studies to prove the validity of this bioinformatic findings.

SS-01 03

Juglon ve Juglon-selenyum uygulamalarının BxPC-3 ve PANC-1 pankreas kanseri hücrelerinde metastaz üzerine etkilerinin araştırılması

Arıkoğlu Hilal, Erkoç Kaya Dudu, Avcı Ebru, Aşık Aycan
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Konya

Dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde yedinci sırada yer alan pankreas kanseri, klinikte kullanılan kemoterapötik ajanlara karşı direncin gözlemlendiği ve uygulanan tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı en agresif kanser türlerinden biridir. Pankreas kanseri hastalarının %80'inden fazlasında metastaz görülmekte, tümörün agresifliği ve yüksek ölüm oranı metastazla ilişkilendirilmektedir. Hücre-hücre ve hücre-matriks bağlantılarında görevli moleküller ile hücre dışı matriksin yıkımından sorumlu olan matriks metalloproteinazlar (MMP)'in metastaz sürecinde önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Bu çalışmada, Juglandaceae (Cevizgiller) ailesinde bulunan doğal bir naftakinon olan Juglon ile juglon-selenyum uygulamalarının BxPC-3 ve PANC-1 pankreas kanseri hücrelerinde metastazın önemli belirteçleri MMP-2,-9, Phactr-1 genleri ile E-kaderin, β 3 integrin ve tumstatini kodlayan CDH1, ITGB3 ve COL4A3 genlerinin ifade seviyelerinin değerlendirilmesiyle antimetastatik etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Hücre adezyon analizi ile 24 saat süresince 5,10,15 ve 20 μ M juglon ile 2,5 μ M sodyum selenit eşliğinde juglon uygulamasının pankreas kanseri hücrelerinin adezyon özelliklerini kontrol grubuna kıyasla doza bağlı şekilde azalttığı belirlenmiştir. Gen ifadesindeki değişiklikler qPCR analizi ile belirlenmiş, elde edilen sonuçlar Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Çalışma sonuçlarımız, hücrelerin adezyon

juglonun tek başına daha etkili olduğunu göstermiştir. Sodyum selenitin ise juglonun sitotoksitesini arttırdığı ve CDH1 gen ifadesi artışında etkili olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, bu çalışma ile juglonun BxPC-3 ve PANC-1 pankreas kanseri hücrelerinde antimetastatik etkiye sahip olduğu ilk kez gösterilmiş olup, pankreas kanseri ile savaşta yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Investigation of Juglone and Juglone-selenium treatments effects on metastasis in pancreatic cancer cells

Arıkoğlu Hilal, Erkoç Kaya Dudu, Avcı Ebru, Aşık Aycan
Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Selçuk University, Konya, Türkiye

Pancreatic cancer (PC), the seventh leading cause of cancer-related death worldwide, is one of the most aggressive cancer type which is resistant to clinical chemotherapeutics, and treatment methods are insufficient. Metastasis that occur in over 80% of all PC patients is associated with the aggressiveness of tumors and high mortality rate. It is known that molecules of cell-cell, cell-matrix connections and matrix metalloproteinases (MMPs), the extracellular matrix degradation proteins, have important roles in metastasis process. In this study, we aimed to determine the antimetastatic effect of juglone, a natural component found in Juglandaceae family, and Juglone-selenium in PC cells by evaluating the expression levels of important metastasis marker genes MMP-2, -9 and Phactr-1 and CDH1, ITGB3, COL4A3 genes coding E-cadherin, β 3 integrin and tumstatin, respectively. We determined that 5, 10, 15 and 20 μ M juglone and juglone with 2.5 μ M sodium selenite treatments reduced adhesion features of the cells dose-dependently compared to the control group by cell adhesion assay. Gene expression changes were determined by qPCR and the results was shown in Table 1 and 2. Our results showed that, juglone is more effective by alone in suppressing of adhesion features of the cells and decrease of MMP-2,-9 and Phactr-1 expressions, associated with angiogenesis. However, sodium selenite increased cytotoxic effect of juglone and CDH1 gene expression. The first time by this study, juglone was shown to have antimetastatic effect on BxPC-3 and PANC-1 PC cells suggesting that it may help developing new therapeutic initiatives for the battle against PC.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTCAG GGACAG ATTCAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGT TACCTG CGGTGT TACCTG
ACACCATCT ACACCATCT
GGAGTTG GGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGSCG TGGGT TAGAGC
GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Tablo 1. Juglon uygulaması sonucu kontrol grubuna göre gen ifadesi değişiklikleri

Gen	Doz Grupları	BxPC-3	PANC-1
MMP-2	5 µM	1,00 kat azalış	1,36 kat azalış
	10 µM	*1,09 kat azalış	1,96 kat azalış
	15 µM	*1,85 kat azalış	2,5 kat artış
	20 µM	*2,81 kat azalış	2,1 kat artış
MMP-9	5 µM	1,24 kat azalış	1,30 kat artış
	10 µM	*1,28 kat azalış	2,18 kat azalış
	15 µM	*1,43 kat azalış	*1,96 kat azalış
	20 µM	*1,57 kat azalış	*2,81 kat azalış
Phactr-1	5 µM	1,54 kat azalış	1,26 kat azalış
	10 µM	1,87 kat azalış	1,82 kat azalış
	15 µM	*2,49 kat azalış	*3,63 kat azalış
	20 µM	*2,61 kat azalış	*4,55 kat azalış
ITGB3	5 µM	3,39 kat artış	1,08 kat artış
	10 µM	*3,18 kat artış	1,06 kat artış
	15 µM	*2,37 kat artış	1,27 kat artış
	20 µM	*2,08 kat artış	1,30 kat azalış
COL4A3	5 µM	*3,26 kat artış	1,31 kat azalış
	10 µM	*3,24 kat artış	1,66 kat azalış
	15 µM	1,95 kat artış	1,15 kat azalış
	20 µM	*2,02 kat artış	1,15 kat artış
CDH1	5 µM	1,03 kat artış	1,70 kat azalış
	10 µM	1,31 kat artış	1,51 kat azalış
	15 µM	1,37 kat artış	*1,23 kat artış
	20 µM	1,97 kat artış	1,07 kat azalış

* $p < 0,05$

Table 1. Gene expression results of juglone treatment compared to the control group.

Gene	Doses	BxPC-3	PANC-1
MMP-2	5 µM	1.00 fold reduce	1.36 fold reduce
	10 µM	*1.09 fold reduce	1.96 fold reduce
	15 µM	*1.85 fold reduce	2.5 fold increase
	20 µM	*2.81 fold reduce	2.1 fold increase
MMP-9	5 µM	1.24 fold reduce	1.30 fold increase
	10 µM	*1.28 fold reduce	2.18 fold reduce
	15 µM	*1.43 fold reduce	*1.96 fold reduce
	20 µM	*1.57 fold reduce	*2.81 fold reduce
Phactr-1	5 µM	1.54 fold reduce	1.26 fold reduce
	10 µM	1.87 fold reduce	1.82 fold reduce
	15 µM	*2.49 fold reduce	*3.63 fold reduce
	20 µM	*2.61 fold reduce	*4.55 fold reduce
ITGB3	5 µM	3.39 fold increase	1.08 fold increase
	10 µM	*3.18 fold increase	1.06 fold increase
	15 µM	*2.37 fold increase	1.27 fold increase
	20 µM	*2.08 fold increase	1.30 fold reduce
COL4A3	5 µM	*3.26 fold increase	1.31 fold reduce
	10 µM	*3.24 fold increase	1.66 fold reduce
	15 µM	1.95 fold increase	1.15 fold reduce
	20 µM	*2.02 fold increase	1.15 fold increase
CDH1	5 µM	1.03 fold increase	1.70 fold reduce
	10 µM	1.31 fold increase	1.51 fold reduce
	15 µM	1.37 fold increase	*1.23 fold increase
	20 µM	1.97 fold increase	1.07 fold reduce

* $p < 0.05$

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGCA AGTGT AACGGG AACGCA
AGCTGT CAACGG AGTGT AACGGG AACGCA
GGACAG ATTCAG AGCGG GGACAG ATTCAG
TATCCA CTGCTC CCAGC TATCCA CTGCTC
CGGTGCTACG CAGGTG CAGGTG
ACACCATCT CAGGTG CAGGTG
ATAAGGTG CAGGTG CAGGTG
AAGAGATAGAA CAGGTG CAGGTG
AGGCTT CAGCTT CAGCTT
CTCTAC GAACCA CAGCTT
CTCTCA CATTAT CAGCTT
AGGCCG TGGATT CAGCTT
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Tablo 2. Juglon+sodyum selenit uygulaması sonucu kontrol grubuna göre gen ifadesi değişiklikleri

Gen	Doz Grupları (2,5 µM NaSe varlığında)	BxPC-3	PANC-1
MMP-2	5 µM 10 µM 15 µM 20 µM	1,25 kat azalış 1,65 kat azalış 2,05 kat azalış 2,78 kat azalış	1,56 kat azalış 1,11 kat artış 1,78 kat azalış 3,09 kat artış
MMP-9	5 µM 10 µM 15 µM 20 µM	1,12 kat azalış *1,58 kat azalış *2,59 kat azalış *2,94 kat azalış	2,08 kat azalış 1,20 kat artış 1,82 kat azalış 3,58 kat artış
Phactr-1	5 µM 10 µM 15 µM 20 µM	*1,91 kat azalış *2,72 kat azalış *3,48 kat azalış 2,01 kat azalış	1,73 kat artış *2,38 kat azalış 2,68 kat artış 3,44 kat artış
ITGB3	5 µM 10 µM 15 µM 20 µM	*1,83 kat artış 1,26 kat azalış *1,47 kat artış *1,9 kat artış	*1,24 kat azalış 1,02 kat artış 1,44 kat artış 2,02 kat artış
COL4A3	5 µM 10 µM 15 µM 20 µM	*1,67 kat artış 1,48 kat artış 1,34 kat artış *2,05 kat artış	1,16 kat artış 1,21 kat artış 2,71 kat artış 3,29 kat artış
CDH1	5 µM 10 µM 15 µM 20 µM	1,15 kat artış *1,09 kat artış *1,2 kat artış *3,1 kat artış	*1,22 kat artış *3,26 kat artış 2,02 kat azalış 4,02 kat artış

* p<0,05

Table 2. Gene expression results of juglone+sodium selenite treatment compared to the control group.

Gen	Doses (presence of 2.5 µM NaSe)	BxPC-3	PANC-1
MMP-2	5 µM 10 µM 15 µM 20 µM	1.25 fold reduce 1.65 fold reduce 2.05 fold reduce 2.78 fold reduce	1.56 fold reduce 1.11 fold increase 1.78 fold reduce 3.09 fold increase
MMP-9	5 µM 10 µM 15 µM 20 µM	1.12 fold reduce *1.58 fold reduce *2.59 fold reduce *2.94 fold reduce	2.08 fold reduce 1.20 fold increase 1.82 fold reduce 3.58 fold increase
Phactr-1	5 µM 10 µM 15 µM 20 µM	*1.91 fold reduce *2.72 fold reduce *3.48 fold reduce 2.01 fold reduce	1.73 fold increase *2.38 fold reduce 2.68 fold increase 3.44 fold increase
ITGB3	5 µM 10 µM 15 µM 20 µM	*1.83 fold increase 1.26 fold reduce *1.47 fold increase *1.9 fold increase	*1.24 fold reduce 1.02 fold increase 1.44 fold increase 2.02 fold increase
COL4A3	5 µM 10 µM 15 µM 20 µM	*1.67 fold increase 1.48 fold increase 1.34 fold increase *2.05 fold increase	1.16 fold increase 1.21 fold increase 2.71 fold increase 3.29 fold increase
CDH1	5 µM 10 µM 15 µM 20 µM	1.15 fold increase *1.09 fold increase *1.2 fold increase *3.1 fold increase	*1.22 fold increase *3.26 fold increase 2.02 fold reduce 4.02 fold increase

* p<0.05



SS-01 04

Sporadik Kolorektal Kanserde Genom-boyu Kopya Sayısı Değişiklik Analizi: 18q21.2 Delesyonlarının ve 7p22.2, 8q24.3 Amplifikasyonlarının Önemi

Belder Nevin¹, Sümer Çelebi Hülya¹, Savaş Berna², Kuzu Mehmet Ayhan², Pak Işın³, Ensari Arzu², Özdağ Hilal¹

¹Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara

²Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara

³Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Amaç: Bu çalışmada kopya sayısı değişiklikleri (KSD) ile sporadik kolorektal kanser (sCRC) arasındaki ilişkinin aydınlatılması ve yeni prognostik ve terapötik hedeflerin tanımlanması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Öncelikle FFPE örnekler için farklı izolasyon protokollerinin karşılaştırılması ve amplifikasyon etkinliğinin test edilmesini içeren bir optimizasyon çalışması yapılmıştır. Genom ebadında KSD profillemesi çalışması 50 eşli sCRC FFPE örneği (toplam 100 örnek) ile Affymetrix SNP 6.0 array'leri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. KSD ve zenginleşme analizi için Partek Genomic Suite 6.6. yazılımı kullanılmıştır. Genomdaki kayıp ve kazançların tespiti genomik segmentasyon algoritması ile gerçekleştirilmiş olup; analizde minimum genomik belirteç:10, iki yönlü t-test p-value eşik değeri: 0.001, sinyal/gürültü: 0.5 parametreleri kullanılmıştır. Kayıp ve kazançlar için eşik değeri 2 ±0.3 alınmıştır.

Bulgular: Optimizasyon adımıyla modifikasyon uygulamamızla izole edilen DNA örnekleri değerlendirilen tüm izolasyon metodları ve genler için daha başarılı sonuç vermiştir. KSD analizi sonucu en sık görülen değişiklik bölgelerinde 94 gende kazanç tespit edilirken 2 gende kayıp olduğu belirlenmiştir. 18q21.2 genomik bölgesi % 42 sıklıkla en anlamlı kayıp bölgesi iken; 7p22.2 ve 8q24.3 bölgeleri tüm tümör örnekleri içinde %42 sıklıkla görülen en kayda değer kazanç bölgeleri olarak belirlenmiştir. SMAD4 tümör baskılayıcı geni kayıp bölgesi içinde tespit edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Sonuçlar, 8q24.3, 7p22.2 kazançlarının ve 18q21.2 kayıplarının sporadik kolorektal kanserde en sık görülen değişiklikler olduğunu göstermiştir. Hedef genlerin validasyonu için ek çalışmalar ve daha büyük örnek sayıları gerekse de bu değişiklik bölgeleri SMAD4 gibi potansiyel hedef genler içermektedir.

Genome-wide Copy Number Variation Analysis in Sporadic Colorectal Cancer: Importance of Deletions at 18q21.2 and Amplifications at 7p22.2, 8q24.3

Belder Nevin¹, Sümer Çelebi Hülya¹, Savaş Berna², Kuzu Mehmet Ayhan², Pak Işın³, Ensari Arzu², Özdağ Hilal¹

¹Ankara University Biotechnology Institute, Ankara

²Ankara University, School of Medicine, Ankara

³Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara

Objective: The goal of this study was to elucidate the association between copy number variations (CNVs) and sporadic colorectal cancer (sCRC) and identify candidate novel prognostic and therapeutic targets.

Materials-Methods: An optimization study which included comparison of different isolation procedures and testing of amplification efficiency was conducted on FFPE samples. 50 paired sCRC FFPE tissue samples (100 samples) were subjected to global CNV profiling using the Affymetrix SNP 6.0 arrays. CNV and enrichment analyses were performed using Partek Genomic Suite 6.6. The genomic segmentation algorithm was used to detect gains and losses with the following parameters: minimum genomic markers:10, two sided t-test p-value threshold: 0.001, signal to noise ratio: 0.5. The cut-off value for the gain and loss was set of 2 ±0.3.

Results: In the optimization step, DNA samples were isolated using our modified protocol gave more successful amplifications for all tested isolation methods and genes. CNV analysis revealed gain in 94 genes and losses in 2 genes. Significant losses were mostly (42%) found at position 18q21.2, and the most remarkable gains at 7p22.2 and 8q24.3 were observed with a frequency of 42% in all tumor samples. A tumor suppressor gene, SMAD4 was found in the deletion region.

Discussion and Conclusion: Our results showed that gains at 8q24.3, 7p22.2 and losses at 18q21.2 are the most frequently alterations in sCRC patients. Validation of target genes requires additional study and larger sample size, but these regions contain potential target genes. e.g. SMAD4.

SS-01 05

Aile Temelli Bir Genom Boyu Asosiyasyon Çalışmasının Validasyonu: Türk Popülasyonunda Sporadik Kolorektal Kansere İlişkili 75 Tekli Nükleotit Polimorfiziminin İncelenmesi

Cumaogulları Özge¹, Çığlıdağ Düngül Dilay¹, Tekin Nilgün¹, Belder Nevin¹, İlk Dağ Özlem², Rajablı Farid³, Doğan Yeşim¹, Kuzu Mehmet Ayhan⁴, Özdağ Hilal¹

¹Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara

²Orta Doğu Teknik Üniversitesi, İstatistik Bölümü, Ankara

³Turgut Özal Üniversitesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü, Ankara

⁴Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Ankara

Dünya sağlık örgütü 2014 raporuna göre kolorektal kanserin Türkiye'deki yıllık insidansı diğer kanser tipleri arasında ortalama %6.5'dir. Kolorektal kanser (KRK) vakalarının büyük bir kısmını (%85) sporadik KRK oluşturmaktadır. KRK en iyi çalışılmış kanser tiplerinden biri olsa da bu kanserin oluşumunda rol alan genler bütünüyle belirlenememiştir. Bu çalışmada, Türk sporadik KRK hastalarında yeni yatkınlık genlerinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Çalışmamız, daha önce yürütmüş olduğumuz aile temelli bir genom



boyu asosiyasyon çalışması (GBAÇ) sonuçlarına dayanmakta ve bu çalışmada elde edilen sonuçların KASP (Yarışmalı allel spesifik amplifikasyon) teknolojisi ile validasyonunu içermektedir. Bu kapsamda ilk olarak 51 trioda 250K Affymetrix çipinde 75 KRK ilişkili TNP tespit edilmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında ise KASP teknolojisi kullanarak 1000 hasta ve 1000 kontrolde tespit edilen 75 TNP'nin validasyonu hedeflenmiştir. Bugüne kadar, 913 hasta ve 607 sağlıklı kontrol bireyde 75 TNP'nin analizi gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizler ki kare eğilimli Cochran-Armitage testi ile yapılmıştır. Sonuç olarak, Türk sporadik KRK hastalarında 6 TNP ve 9 ilişkili gen belirlenmiştir. Çalışmamızın bu ilk sonuçlarına göre, 1q43, 3q25.1, 4p15.2, 5q11.2, 6p25.2 ve 10p14 lokuslarının kanser ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışma Türk KRK hastalarında yapılan ilk GBAÇ validasyon sonuçlarını içermektedir. (Bu çalışma TÜBİTAK 112S634 numaralı proje tarafından desteklenmiştir.)

Validation of A Family Based Genome-Wide Association Study: Investigation of 75 Single Nucleotide Polymorphisms Associated with Sporadic Colorectal Cancer in Turkish Population

Cumaoğulları Özge¹, Çiğlıdağ Düngül Dilay¹, Tekin Nilgün¹, Belder Nevin¹, İlk Dağ Özlem², Rajablı Farid³, Doğan Yeşim¹, Kuzu Mehmet Ayhan⁴, Özdağ Hilal¹

¹Ankara University, Biotechnology Institute, Ankara, Turkey

²Middle East Technical University, Department of Statistics, Ankara, Turkey

³Turgut Özal University, Department of Electrical Electronics Engineering, Ankara, Turkey

⁴Ankara University, School of Medicine, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

According to WHO 2014 report colorectal cancer's (CRC) new incidence rate in Turkey is %6.5 among other cancer types. Majority of the CRC cases are sporadic CRC (%85). Although CRC is one of the most well studied cancer type, CRC predisposing genes have not been entirely identified. In this study, we aimed to identify new predisposing genes in Turkish sporadic CRC cases. The study is based on the results of a family based genome wide association study (GWAS) we previously conducted and their validation by using KASP (Kompetitive allele specific amplification) technology. Firstly, we identified 75 CRC associated SNPs by 250K Affymetrix chips in 51 trios. In the second step of this study, KASP technology is used to analyse these 75 SNPs in 1000 cases and 1000 healthy controls. So far, we studied 75 SNPs in 913 patient and 607 controls. Statistical analysis was carried out by Cochran-Armitage chi-square test. In this study, 6 SNPs and 9 related genes were found to be associated with sporadic CRC in Turkish population. These SNPs are localized at 1q43, 3q25.1, 4p15.2, 5q11.2, 6p25.2 and 10p14. This study is the very first CRC GWAS in Turkish population and it includes preliminary results of the validation studies.

(This work was supported by TUBİTAK Grant no:112S634)

SS-01 06

Transkripsiyon faktörü FOXM1'nin susturulması triple-negatif meme kanser hücrelerinde maligniteyi azaltır

Hamurcu Zuhail¹, Ashour Ahmed², Kahraman Nermin², Ozpolat Bulent²

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Betül-Ziya Eren, Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri /TÜRKİYE; Teksas Üniversitesi, MD Anderson Kanser Merkezi, Deneysel Terapötik Departmanı, Houston, Texas/USA

²Teksas Üniversitesi, MD Anderson Kanser Merkezi, Deneysel Terapötik Departmanı, Houston, Texas/USA

FOX protein ailesinden olan FOXM1, hücre döngüsünün ilerlemesinde ve hücre çoğalmasında görev alan genlerin transkripsiyonunda merkezi bir fonksiyona sahip, transkripsiyon faktörü olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda, hücre çoğalması ve apoptoz arasındaki homeostazinin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. FOXM1'in rolü dikkate alınarak yapılan bu çalışmada amaç, triple-negatif meme kanser hücrelerinin (TNBC) büyüme ve ilerlemesinde FOXM1'in rolünü araştırmaktır. Triple-negatif meme kanser hücreleri iki farklı FOXM1 hedefli küçük müdahale RNA (siRNA) ve kontrol siRNA ile transfekte edildi. Kontrol siRNA ile transfekte edilmiş hücreler, negatif kontrol olarak kullanıldı. Çalışmamızda, FOXM1'in baskılanması triple-negatif meme hücrelerinin canlılık oranını önemli ölçüde düşürmüştür. Ayrıca, FOXM1 siRNA ile transfekte olmuş hücrelerde, hücre çoğalması, invazyon ve migrasyon belirgin olarak baskılanmıştır. Üstelik, FOXM1'nin susturulması triple- negatif meme hücrelerini apoptoza teşvik etmiştir. Çalışmamız, FOXM1 siRNA ile FOXM1'in hem mRNA hem de protein düzeyinde ekspresyonun baskılanması, FOXM1'in hedefi olan proteinlerin de down-regülasyonuna yol açtığını göstermiştir. Bu bulgular; FOXM1 sinyal regülasyonundaki düzensizliklerin tümörögenez ve kanser ilerlemesinde etkili olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda, bu sonuçlar FOXM1 inhibisyonunun triple-negatif meme hücrelerinde, kanser terapisi için bir hedef olduğunu göstermektedir.

Deletion of Forkhead Box M1 (FOXM1) transcription factor reduces malignancy in triple negative breast cancer cells

Hamurcu Zuhail¹, Ashour Ahmed², Kahraman Nermin², Ozpolat Bulent²

¹Erciyes University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Genome and Stem Cell Center, Kayseri /TURKEY; Department of Experimental Therapeutics The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas/USA

²Department of Experimental Therapeutics The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas/USA

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
CGAGTT CAGTTG CGAGTT CAGTTG CGAGTT CAGTTG CGAGTT CAGTTG
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CAGCTT AGGCTT CAGCTT AGGCTT CAGCTT AGGCTT CAGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCGG TAGAGT AGGCGG TAGAGT AGGCGG TAGAGT AGGCGG TAGAGT
GGCTAG TCGT GGCTAG TCGT GGCTAG TCGT GGCTAG TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



The transcription factor, Forkhead Box M1 (FOXM1), has a specific expression pattern during the cell cycle. It also plays an important role in cellular developmental pathways and in the maintenance of homeostasis between cell proliferation and apoptosis. Having considered the role of FOXM1, the aim of this study was to investigate the role of FOXM1 in Triple negative breast cells growth and progression. Triple negative breast cells were transfected with two different FOXM1-targeted small interfering RNA (siRNA) or with non-silencing control siRNA. Non-silencing control siRNA-transfected cells were used as negative controls. Down-regulation of FOXM1 significantly reduced the proliferation/viability rate of triple negative breast cells. Also, in the FOXM1-siRNA transfected cells, cell proliferation and migration was significantly suppressed. Moreover, down-regulation of FOXM1 significantly stimulated apoptotic-death of in Triple negative breast cells. These findings suggest that deregulation of FOXM1 protein signaling is sufficient to affect tumorigenesis and cancer progression. These results also indicate that inhibition of FOXM1 represents an attractive target for cancer therapy in triple negative breast cells.

SS-01 07

Prostat Kanseri Paklitaksel'in microRNA Ekspresyonu Üzerine Etkisi

Şamlı Hale², Vatansever Buse³, Aztopal Nazlıhan³, Dinçel Deniz¹, Şahin Ahmet², Balci Faruk¹

¹Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Bursa

²Acibadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul.

³Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, Bursa

Mikrotübül-hedef alan ajanlar (MTA) kanser tedavisinde önemli bir ilaç sınıfıdır. Kanser hücrelerinde ortaya çıkan ilaç rezistansı bu ajanların klinik etkinliğini sınırlandırıyor olmakla birlikte, bu rezistansın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bugüne kadar çok sayıda çalışma, kanserli hastalarda microRNA'ların (miRNA) diagnostik, prognostik ve terapötik değerlerini tanımlamıştır. Ancak miRNA'ların MTA'lara dirençteki fonksiyonel rolleri yakın zamanda çalışılmaya ve anlaşılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda, miRNA'ların bir MTA olan paklitaksel sensitivitesindeki rollerinin sistematik olarak anlaşılması için; prostat kanseri hücre hatları olan PC-3, DU-145, VCaP, normal prostat epiteli olan PNT1A ve bunlardan elde edilen, paklitaksel rezistan subkültürleri (PC-3R, DU-145R, VCaPR, PNT1AR) kullanıldı. Tüm hücre hatlarında sitotoksiteyi belirlemek üzere paklitakselin 1/1.000–1/100.000 logaritmik dilüsyonunun IC50 değeri 24, 48 ve 72 saatlik kültür sonucunda Metiltiazolotetrazolium (MTT) / Sulforhodamine-B (SRB) canlılık testleri ve real-time online olarak "xCELLigence Real-Time Cell Analyzer" cihazı ile belirlendi. Rezistans hücrelerin paklitaksel direncinin, kontrol grubu hücrelerden oldukça yüksek olduğu gösterildi (>600nM). Daha sonra prostat kanserinin gelişmesinde ve ilerlemesinde ekspresyon farklılığı gösteren 84 adet miRNA'nın ekspresyonu, RT-PCR ile sensitif ve rezistan hücre grubunda analiz

edildi. Sonuç olarak differensiyel olarak eksprese olan miRNA'lar tanımlanmış ve iki grup arasında ekspresyonda anlamlı değişim miRNA'lar tesbit edilmiştir (Grafik-1). Elde edilen sonuçlardan yola çıkarak tümör hücrelerindeki miRNA-ilişkili ilaç rezistansını yenmek üzere olası terapilerin araştırılması hedeflenmektedir

Effect of Paclitaxel on microRNA Expression in Prostate Cancer

Şamlı Hale¹, Şamlı Murat², Vatansever Buse³, Aztopal Nazlıhan³, Dinçel Deniz¹, Şahin Ahmet², Balci Faruk¹

¹Department of Genetics, Faculty of Veterinary Medicine, University of Uludağ, Bursa

²Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Acibadem, İstanbul

³Department of Biology, Institute of Sciences, University of Uludağ

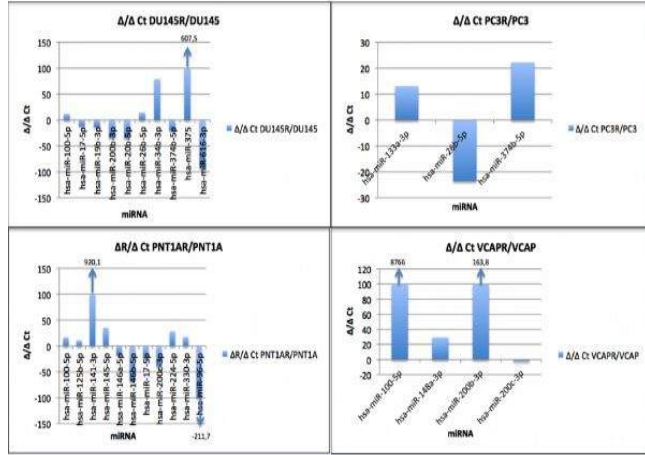
Microtubule-targeting agents (MTA) are one of the important classes of drugs to treat cancer. Although the drug resistance in cancer cells develops and consequently limits the clinical effectiveness of these agents, the mechanism of this resistance is not fully understood. So far, a number of diagnostic, prognostic and therapeutic values of the microRNAs in cancer patients (miRNA) have been identified. However, the functional role of miRNAs in the resistance to the MTA has recently begun to be studied and understood. In this study, in order to understand the role of miRNAs in the resistance to paclitaxel -as a MTA- systematically; prostate cancer cell lines PC-3, DU-145, VCaP, and prostatic epithelial cell line PNT1A and paclitaxel resistant cultures of these cell line subcultures (PC-3R, DU-145R, VCaPR, PNT1AR) were used. In all cell lines, in order to determine the cytotoxicity to paclitaxel, IC50 values of logarithmic dilutions of 1/1000-1/100,000 were treated for 24/48/72 hours of cell line culture and viability testing was performed with Methylthiazol-Tetrazolium (MTT)/ sulforhodamine-b assay (SRB). Paclitaxel resistance determined by drug concentration of resistant group cells of has been shown to be much higher than the control group of cells (>600nM). Then, the expression of 84 miRNAs from the sensitive and resistant cell lines were analyzed by RT-PCR which may show difference in expression, and so effecting the development and progression of prostate cancer. Consequently, differential expressions of miRNAs have been identified and those show significant changes in miRNA expression were detected in both groups (Figure-1).

Based on the results obtained in this study may be used to overcome the miRNA-associated drug resistance in tumor cells.



Grafik-1: PC-3, DU-145, VCaP, normal prostat epiteli olan PNT1A ve bunlardan elde edilen, paklitaksel rezistan subkültürlerinde (PC-3R, DU-145R, VCaPR, PNT1AR) ekspresyon farklılığı gösteren miRNA'lar.

Gaph 1- Differential expressions of miRNAs detected in PC-3, DU-145, VCaP and PNT1A, and in paclitaxel resistant subcultures (PC-3R, DU-145R, VCaPR, PNT1AR)



indüklendiği gösterilmiştir. Önemli olarak, sorafenib dirençli hücrelerin c-Met kinaz inhibitörü SU11274 ve HGF nötralize edici antikor ile kombine muameleleri, invazyon kabiliyetindeki artış anlamlı derecede azaltmıştır. Ek olarak, bu kombine uygulama ile hücrelerin sorafenib hassasiyetleri tekrar artırılmış ve sorafenibin yol açtığı hücre ölümünde anlamlı derecede artış görülmüştür. Bu sonuçlar, sorafenib tedavisinde hücrelerde kompensatuar olarak HGF salgılanmasının indüklenmesi ve bununla oluşan otokrin HGF/ c-Met yolu aktivasyonunun sorafenib direnci oluşumunda etkili yeni bir mekanizma olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, HGF ve c-Met inhibitörlerinin sorafenib ile kombine tedavilerde ve/veya sorafenib tedavisi sonrası ikincil tedavilerde kullanılmalarına yönelik çalışmaları desteklemektedir.

Autocrine Activation of Hepatocyte Growth Factor (HGF)/ c-Met Signaling Mediates Acquired Resistance to Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma Cells

Fırtına Karagonlar Zeynep¹, Koç Doğukan², İşcan Evin², Erdal Esra², Atabey Neşe²

¹Faculty of Engineering and Computer Science, Izmir University of Economics, Izmir, Turkey

²Izmir Biomedicine and Research Center, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

SS-01 08

Hepatosellüler Karsinom Hücrelerinin Sorafenib Direncinde HGF/c-Met Sinyal Yolağının Otokrin Aktivasyonunun Rolü

Fırtına Karagonlar Zeynep¹, Koç Doğukan², İşcan Evin², Erdal Esra², Atabey Neşe²

¹Mühendislik ve Bilgisayar Bilimleri Fakültesi, İzmir Ekonomi Üniversitesi, İzmir, Türkiye

²İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Dokuz Eylul Üniversitesi, İzmir, Türkiye

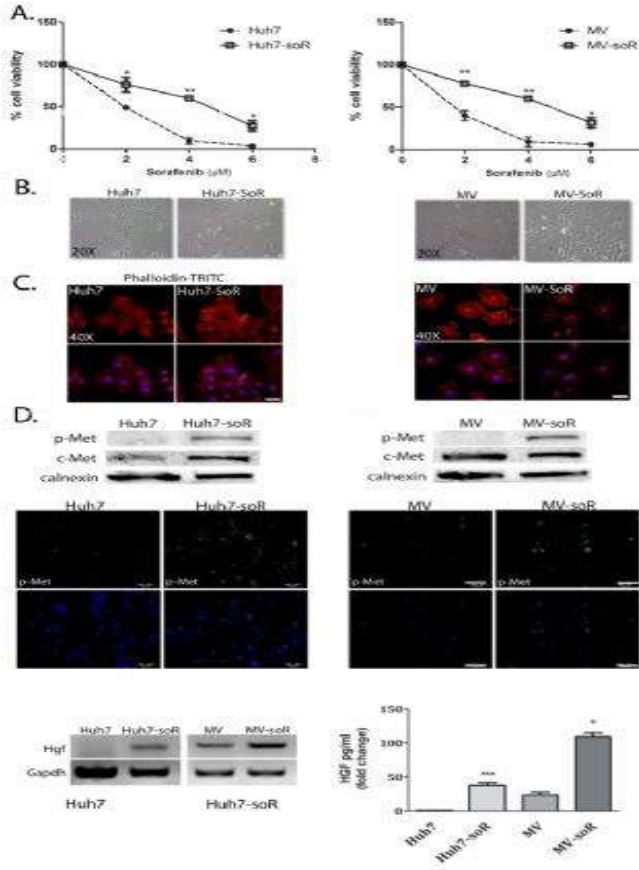
Hepatosellüler karsinom (HCC) karaciğerin en sık rastlanan primer malign tümördür ve dünya genelinde kanser ilişkili ölümlerde 3. sırada yer almaktadır. HCC olgularının kötü prognozu, ve kullanılan radyoterapi ve kemoterapi metodlarına karşı dirençli olması, HCC tedavisinde kısıtlamalara ve zorluklara yol açmaktadır. Bir multikinaz inhibitörü olan Sorafenib, ileri HCC hastaları için kullanılabilen FDA onaylı tek preparattır. Bu yüzden sorafenibolere edemeyen veya sorafenibe direnç oluşturan hastalar için yeni tedavi yöntemlerinin bulunması acil bir ihtiyaç oluşturmaktadır. Bu çalışmada, sorafenib direncinin moleküler mekanizmalarının araştırılması için, uzun dönem sorafenib muamelesi ile, Huh7 ve Mahlavu karaciğer kanseri hücre hatlarından sorafenib dirençli hücreler oluşturulmuştur. Sorafenib direnci kazanan bu hücrelerin, parental hücreler ile karşılaştırıldıklarında, daha mezenkimal bir morfoloji sergiledikleri, ve motilite ve invazyon kabiliyetlerinde anlamlı derecede artış gösterdikleri gözlemlenmiştir. Ayrıca, uzun dönem sorafenib muamelesi sonrasında, hücrelerdeki total ve fosforile olmuş aktif c-Met kinaz seviyelerinde artış saptanmış ve bununla birlikte hücrelerin HGF sentez ve salgılamasının

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of primary liver cancer and the third leading cause of cancer-related deaths worldwide. Limitations in HCC treatment result due to poor prognosis and resistance against traditional radiotherapy and chemotherapies. The multikinase inhibitor Sorafenib is the only FDA approved drug available for advanced HCC patients, and development of second-line treatment options for patients who cannot tolerate or develop resistance to sorafenib is an urgent medical need. In this study, we established sorafenib resistant cells from Huh7 and Mahlavu cell lines by long term sorafenib exposure. We showed that the sorafenib resistant cells acquired mesenchymal like morphology and exhibited significant increase in both migration and invasion abilities compared to their parental counterparts. Moreover, upon long term sorafenib treatment, HCC cells demonstrated induction of HGF synthesis and secretion along with increased levels of c-Met kinase and its active phosphorylated form indicating autocrine activation of HGF/c-Met signaling. Importantly, the combinational treatment of the resistant cells with c-Met kinase inhibitor SU11274 and HGF neutralizing antibody significantly reversed the increased invasion ability of the cells. In addition, the combined treatment also significantly augmented sorafenib induced apoptosis suggesting restoration of sorafenib sensitivity. These results describe compensatory upregulation of HGF synthesis leading to autocrine activation of HGF/c-Met signaling as a novel cellular strategy in the acquisition of sorafenib resistance and suggest that HGF and c-Met inhibitors comprise promising candidates in combinational therapies with sorafenib and/or as second-line treatments after acquisition of sorafenib resistance.



Fig 1: Sorafenib direnci geliştiren HCC hücrelerinde mezenkimal morfoloji görülmüş ve HGF/c-Met yolğunun otokrin aktivasyonu tespit edilmiştir.

Fig 1: Sorafenib resistant HCC cells acquire mesenchymal morphology and exhibit autocrine activation of HGF/c-Met signaling

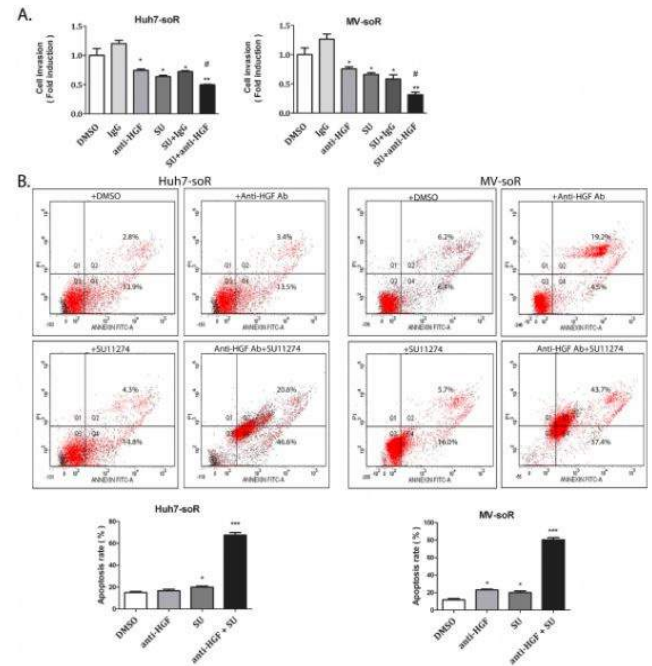


Uzun dönem sorafenib muamelesi sonucunda, HCC hücreleri mezenkimal morfoloji kazanmış, ve sorafenib direnci geliştirmiştir. Bu hücrelerde otokrin HGF/c-Met aktivasyonunu destekleyen, HGF ekspresyonu ve salınımının arttığı ve c-Met fosforilasyonunun induklendiği tespit edilmiştir.

HCC cells acquire mesenchymal morphology and develop sorafenib resistance upon long term sorafenib treatment. In the resistant cells HGF expression and secretion was induced and c-Met was phosphorylated indicating autocrine activation of HGF/c-Met signaling.

Fig 2: c-Met inhibitörü SU11274 ve HGF nötralize edici antikor kullanılarak yapılan kombine muamele sorafenib dirençli hücrelerinin invazyonunu arttırmış ve sorafenib hassasiyetini artırarak apoptozu indüklemiştir.

Fig 2: Combined treatment of sorafenib resistant cells with c-Met inhibitor SU11274 and HGF neutralizing antibody suppressed invasion capacity of resistant cells, restored sorafenib sensitivity and induced apoptosis.



Sorafenib dirençli hücreler c-Met inhibitörü SU11274 ve HGF nötralize edici antikor ile muamele edilmiş, ve kombine tedavinin dirençli hücrelerin invazyonunu azalttığı, sorafenib hassasiyetini artırarak apoptozu indüklediği tespit edilmiştir.

The combined treatment of sorafenib resistant cells with c-Met inhibitor SU11274 and HGF neutralizing antibody decreased invasion ability of resistant cells, increased their sorafenib sensitivity and induced apoptosis.

SS-01 09

İğ İpliği Kontrol Noktasının Regülasyonu

Demirel Pınar Buket¹, İsan Hatice²

¹Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

²Maltepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Mitoz bölünme sırasında kromozomların yavru hücrelere doğru ayrılmaması, kanser hücrelerinin ortak özelliği olan anöploidide yol açar. Kinetokorların mikrotübüllere doğru (bipolar) bağlanması mayadan insana kadar korunmuş, "İğ İpliği Kontrol Noktası (İKN)"

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGT AACGCA TTATA AACGGT AAGCGG AAGCGG
AGCTTT AAGCTT AGCTTT AAGCTT AAGCTT AAGCTT
GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG
TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
CGATCT TATCTG CGATCT TATCTG CGATCT TATCTG
ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
CGAGTG CGAGTG CGAGTG CGAGTG
ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AAGGTT CACCTT AAGGTT CACCTT AAGGTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



denen bir denetim mekanizmasıyla kontrol edilir. Hücrelerde hatalı kinetokor-mikrotübül bağlanmalarının bulunması durumunda İKN aktive olur ve hata düzeltilene kadar hücrelerin metafazdan anafaza geçişini engelleyerek (mitotik arrest) yavru hücrelerde anöploidinin oluşmasını engeller. Dolayısıyla, işlevsel bir İKN aktivitesi tümörigenezin engellenmesi açısından oldukça önemlidir. İşlevsel bir İKN için, aktive edici sinyale karşı uygun cevabın verilmesi ve doğru zamanda İKN aktivasyonunun sona erdirilmesi çok önemlidir. Önceki çalışmamızda, genom çapında bir yaklaşımla, İKN'nın alanda yaygın olarak düşünülen aksine tek koldan değil, her biri iki farklı aktive edici sinyalden birine cevaben aktive olan iki ayrı koldan oluştuğunu ve bir kinetokor proteini olan Chl4'ün ilk kez tanımladığımız bu İKN kolunun aktivasyonunda rol aldığını gösterdik. Bu çalışmamızda ise, İKN aktivasyonu anti-kanser ilaçla (nokodazol) tetiklenen mitotik aresti takip eden 3 saatin ardından yabancı tip maya hücrelerinin İKN aktivasyonunu sonlandırarak arestten çıktığını, ancak chl4 mutant suşunun (chl4::KanMX4) aynı koşullar altında hala büyük oranda mitozda kaldığını gösterdik. Ayrıca, 3 saatlik mitotik arestin ardından 100mM asetik asit ile indüklenen oksidatif stresin hem yabancı tip hem de chl4 hücrelerde İKN aktivitesini kuvvetlendirdiğini gözlemledik. Bu bulgularımız: 1) Chl4'ün sadece İKN aktivasyonunda değil aynı zamanda İKN aktivasyonunun sonlandırılmasında da kritik öneme sahip olduğuna, 2) oksidatif stresin İKN aktivitesini destekleyici bir etkisi olduğuna işaret etmektedir. Bu bulgular, işlevsel bir İKN aktivitesinin daha kapsamlı anlaşılmasına, dolayısıyla kemoterapide kullanılabilecek daha etkin yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlama potansiyeline sahiptir.

Regulation of the Spindle Assembly Checkpoint

Demirel Pınar Buket¹, İsan Hatice²

¹Maltepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Istanbul

²Maltepe University, Graduate School of Health Sciences, Department of Clinical Embryology, Istanbul

Unequal chromosome segregation in mitosis leads to aneuploidy, a hallmark of cancer cells. Attachments between the kinetochores and microtubules is monitored by a conserved surveillance mechanism, the "Spindle Assembly Checkpoint (SAC)". In the presence of incorrect attachments SAC gets activated, prevents cells from proceeding to anaphase (mitotic arrest) until the error is corrected, thus prevents aneuploidy. Therefore, a functional SAC is critical for preventing tumorigenesis. The ability of responding to the SAC activating signal and extinguishing the SAC activation at the right time are critical for a functional SAC. We previously demonstrated by a genome wide approach that, contrary to the widely accepted view, the SAC isn't composed of a single branch. It's instead composed of two different branches each

of which is activated by a different signal, and Chl4's required for the activation of the recently identified SAC branch. In this study, we show that wild type yeast cells extinguish the SAC activation and exit mitosis 3 hours after a mitotic arrest induced by nocodazole, whereas the chl4 mutants mostly remain arrested under the same conditions. Moreover, inducing oxidative stress by 100mM acetic acid after the mitotic arrest enhances the SAC activity in both strains.

These data suggest that 1) Chl4 has a critical role in both SAC activation and extinguishing the SAC activation and 2) oxidative stress has a supportive effect on the SAC activity.

These data contribute to a comprehensive understanding of the SAC activity, thus may potentially contribute to developing more effective approaches to chemotherapy.

Mitotik aresti testi

Mitotic arrest assay

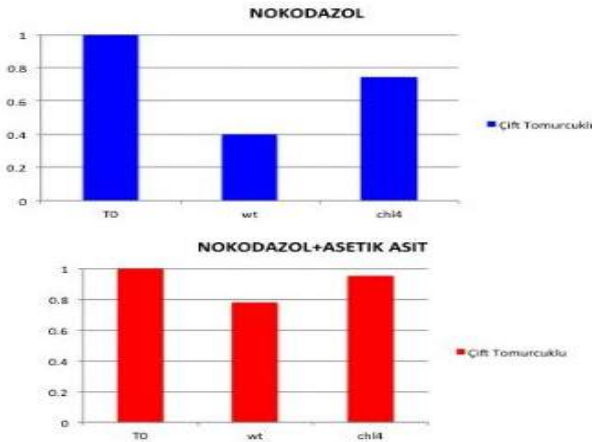


Mid logaritmik faza kadar çoğaltılan maya hücreleri, mitotik aresti tetiklemek için 3 saat boyunca 15ug/ml nokodazol ile muamele edilmiştir. Arestin ardından 3 saat boyunca her saat başı örnek alınmıştır. Örneklerden 2 farklı kişi tarafından mikroskop altında 200'er hücre sayılmış ve çift tomurcuklu fenotipi gösteren hücrelerin oranı belirlenmiştir. Deney, her bir suş için 3'er kere tekrar edilmiştir. İki farklı kişinin 3 deney için saptadığı oranların ortalaması alınmış ve aresti takip eden 3.saatın dataları normalize edilerek grafiklenmiştir.

Cells were grown to mid-log phase and treated with 15ug/ml nocodazole to trigger mitotic arrest. Following the arrest, samples were collected at every hour for 3 hours. At each time point 200 cells were counted and categorized as large budded and small budded by 2 individual people. Experiment has repeated 3 times for each strain. Average of the 3 experiments were calculated and the data from the 3rd time point were normalized and graphed.



Oksidatif stresin mitotik areste etkisi The effect of oxidative stress on mitotic arrest



Maya hücreleri mid logaritmik faza kadar çoğaltılmış ve mitotik areste tetiklemek için 3 saat boyunca 15ug/ml nokodazol ile muamele edilmiştir. 3 saatin ardından kültürler 100mM asetik asit eklenmiş ve 3 saat boyunca saat başı örnek toplanmıştır. Örneklerden 2 farklı kişi tarafından mikroskop altında 200'er hücre sayılmış ve çift tomurcuklu fenotipi gösteren hücrelerin oranı belirlenmiştir. Deney, her bir suş için 3'er kere tekrar edilmiştir. İki farklı kişinin 3 deney için saptadığı oranların ortalaması alınmış ve asetik asit eklenmesini takip eden 3.saatın dataları normalize edilerek grafiklenmiştir. Yeast cells, grown to mid-log phase, were treated with 15ug/ml nocodazole to trigger mitotic arrest. Following the arrest, they were treated with 100mM acetic acid and samples were collected at every hour for 3 hours. At each time point 200 cells were counted and categorized as large budded and small budded by 2 individual people. Experiment has repeated 3 times for each strain. Average of the 3 experiments were calculated and the data from the 3rd time point following the acetic acid treatment were normalized and graphed.

SS-01 10

Farklı kanser hücre hatlarında glukoz kısıtlamasına duyarlılığın araştırılması

Yucel Burcu¹, Birsoy Kıvanç², Sabatini David², Eyüpoğlu Figen Celep¹

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

²Massachusetts Institute of Technology, Whitehead Institute, Cambridge, MA/USA

Kanser hücreleri genetik değişimlere bağlı olarak metabolizması değişmiş kontrolsüz olarak çoğalan hücrelerdir. Son yıllarda kanser metabolizması, kanser tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Kanser hücrelerinde göze çarpan en önemli metabolik değişikliklerden birini artmış

glukoz ihtiyacı oluşturmaktadır. Ancak, bu değişikliğin altında yatan mekanizmalar yeterince bilinmemektedir. Çalışmamızda, çeşitli kanser hücrelerinin glukoz eksikliğine duyarlılıklarını ve bu duyarlılığın altında yatan mekanizmaları araştırmayı hedefledik. Bu amaçla, 28 farklı kanser hücre hattının düşük ve yüksek glukoz konsantrasyonlarına karşı duyarlılıkları test edildi. Hücre hatlarının büyük bir kısmının çoğalma hızları düşük glukozlu ortamda değişmezken, bir kısmının anlamlı seviyede düştüğü gözlemlendi. Glukoz kısıtlamasında hücrelerde meydana gelen metabolik değişimleri incelemek için hücre enerji seviyesindeki düşüşe bağlı olarak enerji gerektiren anabolik reaksiyonları baskılayan ve enerji üretimi için gerekli katabolik reaksiyonları aktive eden AMP-activated protein kinase (AMPK) yolağı Western blot yöntemi ile analiz edildi. Sonuç olarak, glukoz eksikliğine duyarlılık gösteren hücre hatlarında AMPK yolağının aktive olduğu görüldü. Kanser hücrelerinin birincil enerji kaynağı Warburg etkisi olarak bilinen aerobik glikoliz olmakla birlikte, glukoz açlığında oksidatif fosforilasyon aktif olarak kullanılmaktadır. Glukoz açlığına duyarlı bir hücre hatında oksidatif fosforilasyonun Ndi1 ile sürekli olarak aktive edilerek AMPK yolağının aktivasyonu test edildi ve glukoz açlığında AMPK sinyal yolağının aktive olmadığı gözlemlendi. Bu sonuçlar, glukoz açlığına duyarlı kanser hücrelerinde oksidatif fosforilasyon yolağındaki bir sorunun varlığını işaret ederken, her bir kanser hücresinin sahip olduğu genetik alt yapının hücre davranışında belirleyici role sahip olabileceğinin dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir. Bu doğrultuda, kanser hücrelerindeki glukoz metabolizması ile ilgili mutasyonların tespit edilmesinin gelecekte anti-kanser tedavileri için yeni hedefler ortaya koyacağına inanılmaktadır.

Exploiting the cancer cell sensitivity to glucose limitation

Yucel Burcu¹, Birsoy Kıvanç², Sabatini David², Eyüpoğlu Figen Celep¹

¹Karadeniz Technical University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Trabzon/Turkey

²Massachusetts Institute of Technology, Whitehead Institute, Cambridge, MA/USA

Cancer cells are the proliferating cells with an altered metabolism due to having gene mutations. Recently, cancer metabolism has become an important research area for the development of new anti-cancer therapeutics. Elevated glucose uptake is a sign for altered metabolism in cancer cells. However, molecular mechanisms behind these alterations are not clear.

We aimed to exploit sensitivity of different cancer cell lines to glucose limitation and molecular mechanisms for glucose sensitivity. Thus, sensitivity of 28 cancer cell lines were tested in low glucose and high glucose conditions. In low glucose media, most of the cancer cell lines proliferated, however, a group of cells did not proliferate. To exploit the metabolic alterations in low glucose conditions, activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway, which represses anabolic reactions

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AACGGT AAGGCA TTITA AACGGT AAGGCA AAGGCA
 GACAG ATTACG AGCGG GACAG ATTACG AAGGCA
 TATCGA CTGCTC CCACG TATCGA CTGCTC AAGGCA
 CAGTAC TACGTC ACACATCT CAGTAC TACGTC AAGGCA
 AAGAGATAGAA AAGGTT CACCTT AAGAGATAGAA AAGGTT CACCTT
 CTCTAC CATTAT AAGGCG CTCTAC CATTAT AAGGCG
 GGCTAG TACAGC TCGT GGCTAG TACAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Amaç : WRN geni genomun bütünlüğünü denetleyen aday bir tümör baskılayıcı genidir. WRN mutasyonu taşıyan hastalarda geniş spektrumlu epitelyal ve mezenkimal tümörler gelişir ve hastalar 50 yaşından önce kaybedilir. Desmoplakin (DSP) ise plakin ailesinin bir üyesi ve desmozomal plakların bir bileşenidir. Birçok çalışma tümör hücrelerinin invazyon yeteneğinin desmosomların azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Literatürde, WRN ve DSP genlerinin meme kanserinde, ifade ve metillenme değişiklikleri hakkında herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konudaki bilimsel açığı doldurmak üzere planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem : Meme kanserli 52 hastanın tümör ve normal dokularından DNA ve RNA elde edilmiştir. DNA'lar bisülfid modifikasyonu yapıldıktan sonra, metillenme düzeyleri WRN geni için metillenmeye özgü PCR yöntemiyle, DSP geni de bisülfid dizi analizi yöntemiyle değerlendirilmiştir ve ifade düzeyleri gerçek zamanlı PCR yöntemiyle analiz edilmiştir.

Bulgular : Çalışmamızda, her iki genin de tümör örneklerinde, normal meme dokularına göre daha yüksek düzeyde ifade edildiği saptanmıştır. Ancak, WRN ve DSP genlerinin, tümör ve normal dokularında promotör bölge metillenme düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte tümör örneklerindeki metillenme düzeylerinin tümör evresi ile ilişki olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ayrıca DSP geninin promotör bölgesinde 242. bazda bir mutasyon saptanmış, bu mutasyonunun incelenmesi sırasında ilgili bölgenin karşı dizisinde 2012 yılında bildirilmiş olan Inc-CAGE1-1:1 adı verilen uzun kodlamayan RNA molekülünün kodlandığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamız, meme kanserinde WRN ve DSP genlerinin gen ifadesi ile metillenme düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Her iki genin gen ifadeleri ve metillenme düzeylerinin klinik açıdan yararlılığının belirlenebilmesi için daha geniş gruplarda araştırılması gerekmektedir.

Investigation of WRN and DSP Gene Expression Levels and Their Methylation Status In Breast Cancer Patients

İşin Hüsniye¹, Işın Mustafa¹, Talu Canan Kelten², Trabulus Didem Can³, Karaçetin Didem⁴, Aksoy Şefika³, Dalay Nejat¹

¹İ. Ü. Oncology Institute, Basic Oncology Dept.

²Istanbul Training and Research Hospital, Pathology Dept.

³Istanbul Training and Research Hospital, General Surgery Dept.

⁴Istanbul Training and Research Hospital, Radiation Oncology Dept.

Background : WRN gene is a candidate tumor suppressor gene monitoring genome integrity. Mutation carriers of WRN gene are prone to wide spectrum of epithelial ABD mesenchymal tumors and die before 50. Desmoplakin (DSP) belonging to plakin family of proteins is a member of desmosomal plaque and several research has shown that decrease in desmosomes confer to invasion. There is a lack of information in the literature about the methylation status and expression levels of these genes in breast cancer and we aimed to find clues to this issue.

Materials and Methods : We isolated DNA and RNA from 52 breast cancer patients' tumor and healthy tissue samples. After bisulphite modification methylation status for WRN was analyzed by methylation specific PCR and for DSP by Sanger sequencing. Gene expression levels were analyzed by real-time PCR method.

Resultd : The expression levels of WRN and DSP genes are found to be significantly higher in tumor tissue samples. Besides, a significant difference in methylation status of these genes promoter regions were not observed between tumor and healthy tissues. However, we observed a correlation between tumor status and methylation levels in tumor samples. Furthermore, we observed a mutation in the promoter region of DSP gene where IncRNA-CAGE found in 2012 was encoded in the opposite strand.

Conclusion : In conclusion, our work is the first study investigating the expression levels and promoter methylation status of WRN and DSP genes in breast cancer. For the clinical utility of these two genes, investigation with bigger cohorts is needed.

SS-01 13

5-HT1B ve 5-HT1D Reseptörleri Pankreatik Duktal Adenokarsinoma Hücrelerinin Metastazı ve İnvazyonu ile İlişkilidir

Gürbüz Nilgün¹, Ashour Ahmed A.¹, Alpay S. Neslihan¹, Özçelik Nurten², Ozpolat Bulent¹

¹Tekas Üniversitesi, MD Anderson Kanser Merkezi, Deneysel Tedaviler Bölümü, Houston, Teksas, A.B.D.

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.D., Isparta, TÜRKİYE

Pankreas kanseri, kötü prognoza ve yüksek oranda mortaliteye sahip olması nedeniyle oldukça önemli bir kanser türüdür. Pankreas kanserinin kötü prognozunu etkileyen en önemli karakteristikleri arasında, erken dönemde metastazın (yayılma) gerçekleşmesi ve kemoterapi ile apoptozise karşı direncin gelişmesidir. Bu nedenle pankreas kanserinin moleküler mekanizmalarının anlaşılması ve yeni moleküler hedeflerin keşfi, yeni kuşak ve etkili ilaçların geliştirilebilmesi için hayati önem taşımaktadır. 5-hidroksitriptamin (5-HT veya Serotonin), son yıllarda tıpkı bir büyüme hormonu gibi davranarak hücrede mitojenik aktiviteyi arttıran bir nörotransmitter olduğu, bu nedenle de 5-HT'nin ve reseptörlerinin kanser hücrelerinde çok fazla eksprese olduğu kanıtlanmıştır. Ancak, 5-HT reseptörlerinin pankreas kanseri üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Çalışmamızda, 5-HT1B ve 5-HT1D reseptörlerinin pankreatik duktal adenokarsinoma hücrelerinin metastazı ve invazyonu üzerindeki rolünün incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla invazyonun temel yollarından biri olan Integrin β 1-Src-FAK yolağı, bu iki reseptörün ayrı ayrı spesifik siRNA'ları ile gen düzeyinde susturulması durumunda incelenmiştir. Elde ettiğimiz bulgular, Panc-1 ve MiaPaCa-2 hücrelerinde 5-HT1B ve 5-HT1D siRNA'ları ile gen susturulması sonucunda, kanserde artan

İntegrin $\beta 1$ -Src-FAK ekspresyonlarının da hem gen hem de protein düzeyinde azaldığını açıkça göstermiştir. Sonuç olarak, 5-HT1B ve 5-HT1D reseptörleri pankreas kanseri hücrelerinin invazyonu ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle, 5-HT'nin bu iki reseptörü üzerine yapılacak bir hedefli tedavinin, pankreas kanseri olgularının tedavisinde etkili olabileceğine kuvvetle inanmaktayız.

5-HT1B and 5-HT1D Receptors Are Involved in Metastasis and Invasion of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells

Gürbüz Nilgün¹, Ashour Ahmed A.¹, Alpay S. Neslihan¹, Özçelik
Nurten², Ozpolat Bulent¹

¹Department of Experimental Therapeutics, The University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

²Department of Medical Biology, School of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, TURKEY

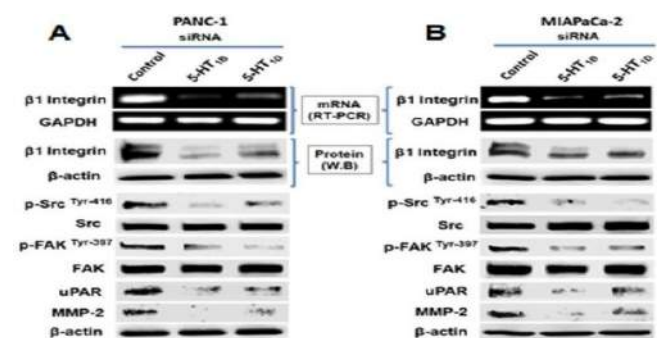
Pancreatic cancer (PaCa), which has a strong invasive capacity with frequent metastasis and recurrence, is known to be one of the most lethal human cancers. Among the reasons of bad prognosis, PaCa is intrinsically resistant to apoptosis and poorly responds to existing therapeutics, including combination chemotherapeutic regimens. To overcome this global health problem, the investigations are focused on the identification of novel molecular targets to develop new treatment strategies. 5-hydroxytryptamine (5-HT also called Serotonin) has been revealed to act as a growth hormone to induce mitogenic activity in several types of cells. Recently, 5-HT has often up-regulated in tumor progression. However, there is lack of evidence about the impact of 5-HT receptors on promoting pancreatic cancer. Given the important role of 5-HT1B and 5-HT1D receptors in different types of malignancies, the aim of this study was to investigate the role of 5-HT1B and 5-HT1D receptors in invasion and metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma cells through Integrin β 1-Src-FAK pathway. We found that knockdown of 5-HT1B and 5-HT1D receptors expression using specific small interfering RNA (siRNA) led to inhibit Integrin β 1-Src-FAK mRNA and protein expressions in Panc-1 and MiaPaCa-2 cells. In conclusion, our data suggests that 5-HT1B and 5-HT1D receptors mediated signaling is involved in metastasis and invasion of PaCa cells. It also highlights the therapeutic potential of targeting of 5-HT1B/1D receptors in the treatment of PaCa, and opens a new avenue for biomarkers identification, and valuable new therapeutic targets for managing pancreatic cancer.

Resim 1: 5-HT1B ve 5-HT1D reseptörlerinin gen düzeyinde inhibisyonunun, pankreas kanseri hücrelerinin invazyonu ve metastazı üzerine etkisi

Figure 1: Effect of down-regulation of 5-HT1B and 5-HT1D receptors expression on the invasion/migration of PaCa cells.

Resim 2: 5-HT1B ve 5-HT1D reseptörlerinin gen düzeyinde inhibisyonunun, pankreas kanseri hücrelerinde invazyon biyomarkerlarının ekspresyonları üzerine etkisi

Figure 2: Downstream molecular effects of knockdown of the expression of 5-HT1B and 5-HT1D receptors on invasion biomarkers in PaCa cells.



SS-01 14

T-Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Hücre Hatlarında SKIL geni ve hsa-miR-223 ilişkisinin Fonksiyonel Olarak Belirlenmesi

Hatırnaz Özden Ng¹, Yuk Yin Ng², Taşar Orçun¹, Öztunç Ceren¹,
Özbek Uğur¹, Sayitoğlu Müge¹

¹*İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı*

²*İstanbul Bilgi Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü*

T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL) hastalığı timustan kökenlenen ve T-hücrelerinin malin transformasyonu sonucu ortaya çıkan bir lösemi türüdür. Önceki çalışmamızda gerçekleştirdiğimiz tüm genom anlatım analizleri sonunda T-ALL hastalarında bir TGF-beta sinyal ileti yolu düzenleyicisi olan SKIL geninin anlamlı düzeyde azalmış olduğu tespit edildi. SKIL gen anlatımındaki azalmanın nedenleri arasında epigenetik düzenlemeler olabilir. Bu çalışmada SKIL gen anlatımında azalmaya neden olabilecek ve SKIL genini hedefleyen aday mikroRNALARın veri tabanlarında araştırılması ve validasyonu gerçekleştirilmiştir. Öncelikle miRNA veri tabanlarında gerçekleştirilen analizler ile SKIL geninin 3' UTR bölgesini hedefleyen öngörülen aday bir miRNA'lar saptandı. Aday miRNA'lar arasından hematopoetik sistemde ve T hücrelerinin gelişiminde öne çıkan hsa-miR-223 aday gen olarak belirlendi ve hsa-miR-223 ile SKIL

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCA TACTGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CCTTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA CAACCG AGCTGT AGCG AGCG GTCG CACC GAGG TAAG TCGT TCCACG AACGGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCA TACTGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CCTTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA CAACCG AGCTGT AGCG AGCG GTCG CACC GAGG TAAG TCGT TCCACG AACGGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCA TACTGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CCTTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA CAACCG AGCTGT AGCG AGCG GTCG CACC GAGG TAAG TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



geni arasındaki fonksiyonel ilişkinin gösterilmesi hedeflendi. T-ALL örneklerinden RNA izolasyonunu takiben “stem-loop PCR” ve eş zamanlı kantitatif PZR kullanılarak gen anlatımları değerlendirildi. Ayrıca lusiferaz geni taşıyan pmiRGlo plazmidi içine yabancı ve mutasyonlu SKIL 3’UTR bölgesi klonlanarak hsa-miR-223 ve SKIL geni arasındaki fonksiyonel ilişkinin doğrulanması çalışması yapıldı. Çalışmamızda hsa-miR-223 anlatımı SKIL geni anlatımı düşük olarak gözlenen tüm T-ALL hastalarında kontrol timositlerine göre artmış olarak bulundu. Yabancı tip SKIL 3’UTR bölgesi taşıyan pmiRGLO ile muamele edilen T-ALL hücre serilerinde lusiferaz anlatım düzeyinin baskılandığı ancak mutant 3’UTR bölgesi taşıyan vektör ile muamele edilen hücre serilerinde lusiferaz anlatımlarının artış gösterdiği belirlendi. Çalışmamızda T-ALL hastalığında bir tümör baskılayıcı gen olabileceğini düşündüğümüz SKIL geni anlatımının hsa-miR-223’ün aşırı artışı ile baskılandığını belirledik. Daha önce sadece veri tabalarında gösterilebilen bu ilişki ilk kez bu çalışma ile fonksiyonel olarak doğrulanmıştır.

**Bu çalışma İÜ BAP(13107) ve TÜBİTAK(113S484) tarafından desteklenmiştir*

Demonstration of the Functional Relation Between SKIL and hsa-miR-223 in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Cell Lines

Hatırnaz Ng Özden¹, Ng Yuk Yin², Taşar Orçun¹, Öztunç Ceren¹, Özbek Uğur¹, Sayitoğlu Müge¹

¹Istanbul University, Institute for Experimental Medicine, Department of Genetics

²Istanbul Bilgi University, Faculty of Engineering and Natural Science, Department of Genetics and Bioengineering

T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) is caused by the malignant transformation of T-cells. Our group showed the down-regulation of SKIL gene expression, a regulator of TGF- β pathway, by whole expression array in T-ALL patients. MicroRNAs can be one of the reasons of this down-regulation, here we aimed to search the candidate microRNAs and confirm the possible relation with SKIL gene. Firstly we searched for the microRNAs that targets the 3’UTR of the SKIL gene. One of the relevant candidates was hsa-miR-223. To check the mRNA levels, RNA was isolated via Trizol from T-ALL patients, followed by cDNA synthesis using Stem-Loop PCR. Expression levels were studied by real-time quantitative PCR. To confirm the relation between SKIL gene and hsa-miR-223, pmiRGLO vector with a luciferase reporter is used. Wild type and mutant forms of SKIL gene 3’UTR was cloned and transfected into T-ALL cell lines and the luciferase levels were checked by chemiluminescence reader. Our results showed that all the T-ALL patients with a low level of SKIL gene, showed high expression of hsa-miR-223. The cell lines that were treated with the wt SKIL 3’UTR showed low levels of luciferase where as the cell lines treated with mutant SKIL 3’UTR expressed high levels of luciferase activity. In conclusion we showed that hsa-miR-223 targets SKIL gene, which

is a possible tumor-suppressor candidate in T-ALL. This is the first study that validates and confirms the direct relation between SKIL gene and hsa-miR-223.

**This study is supported by İÜ BAP (13107) and TÜBİTAK(113S484).*

Hücre Biyolojisi

Cell Biology

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACGCG ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA TTTA AACGGG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACGCG ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACGCG ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



SS-02 01

Thymus vulgaris komponenti timol'ün sitotoksik ve apoptotik aktivitelerinin gastrik adenokarsinoma hücrelerinde araştırılması

Güneş Bayır Ayşe¹, Kızıltan Huriye Şenay², Güler Eray Metin³, Karakaş Ersin³, Koçyiğit Abdurrahim³

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi ABD, İstanbul

³Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD, İstanbul

Mide kanseri dünya çapında, kansere bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır. Çeşitli çalışmalarda, doğal beslenmenin pek çok kanser tipini önlenmesinde yararlı olduğu bildirilmiştir. Özellikle bitkilerden zengin “Akdeniz tipi diyet” ile beslenen populasyonlarda kanser önemli ölçüde daha düşük insidans göstermektedir. Timol, Thymus vulgaris (Kekik) bitkisinin bir komponenti olup kekik “Akdeniz tipi diyet”de sıkça kullanılan bir baharattır. Timol’ün antioksidan, sitotoksik, antimikrobiyal ve antifungal gibi bazı yararlı etkileri çalışmalarda bildirilmiştir. Ayrıca, meme, baş ve boyun, kan hücreleri, kolon ve karaciğer karsinoma kanser hücreleri antikarsinojenik özellik gösterdiği saptanmıştır. Bununla birlikte, timol’ün mide kanseri üzerine inhibe edici etkisinin olup olmadığı in-vitro olarak araştırılmamıştır. Bu nedenle, çalışmamızın amacı timol’ün mide kanserinde sitotoksik ve apoptotik aktivitelerini in vitro olarak incelemektir. Araştırmamızda, human gastrik adenokarsinoma (AGS) hücreleri kullanılmıştır. Hücreler timol’ün farklı dozlarıyla üç kez inkübe edilmiştir. Hücreler 24 saat inkübasyon sonrasında sitotoksitesite, apoptozis ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi üzerine analiz edilmiştir. Sitotoksitesite, ATP hücre canlılık testine göre değerlendirildi. İntrasellüler ROS akümüasyonu floresan problemleri 2', 7'-dikloro-dihydrofluorescein-diasetat (DCFH-DA) kullanılarak tespit edildi. Apoptoz indüksiyonu akradin orange boyaması yardımıyla IC50 konsantrasyonu seviyesinde tespit edildi. Timol doza bağlı olarak hücre proliferasyonunu apoptoz ve ROS aktivitelerini indükleyip inhibe etti. Hücre canlılığı ve ROS düzeyi arasında yakın negatif bir ilişki vardı. Bu sonuçlar, timol’ün AGS hücre hattında doza bağlı sitotoksik ve apoptotik faaliyetlerinin ROS üretimi ile ilişkili olup muhtemelen timol’ün pro-oksidan aktivitesi aracılığıyla ortaya çıkarmıştır. İn vivo antikarsinojenik etkileri onaylandıktan sonra timol human gastrik adenokarsinomaya karşı yeni ve güçlü bir antikanser ajan olabilir.

Cytotoxic and apoptotic activities of thymol from Thymus vulgaris on the human gastric adenocarcinoma cells

Güneş Bayır Ayşe¹, Kızıltan Huriye Şenay², Güler Eray Metin³, Karakaş Ersin³, Koçyiğit Abdurrahim³

¹Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Bezmialem Vakif University, İstanbul, Turkey

²Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Bezmialem Vakif University, İstanbul, Turkey

³Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Bezmialem Vakif University, İstanbul, Turkey

Across the world, stomach cancer is among the most important causes of morbidity and mortality due to cancer. Population has “Mediterranean-type diet” which is especially rich in plants, showed a significantly lower incidence of cancer.

Thymol is a compound of Thymus vulgaris (Thyme) that is a frequently used spice in Mediterranean dietary tradition. Some beneficial effects of thymol such as antioxidant, cytotoxic, antimicrobial, and antifungal effects were reported. Anticarcinogenic properties were determined on breast, head-neck, blood cells, colon and liver carcinoma cancer cells. However, its inhibitory effects on stomach cancer have not been investigated in vitro. Therefore, aim of this study was to examine cytotoxic and apoptotic activities of thymol on stomach cancer in vitro. Human gastric adenocarcinoma (AGS) cells were used, and incubated with different doses of thymol three times. After 24 h incubation of cells cytotoxicity, apoptosis and reactive oxygen species (ROS) generation were analyzed. Cytotoxicity was assessed based on ATP cell viability assay. Intracellular accumulation of ROS was determined using the fluorescent probes 2',7'-dichloro-dihydrofluorescein-diacetate. Apoptosis induction was detected by acridine orange staining at IC50 level. Thymol inhibited cell proliferation induced apoptosis and ROS activities in a dose-dependent manner. There was a close negative relationship between cell viability and ROS level. These results revealed that dose-dependent cytotoxic and apoptotic activities of thymol on AGS can probably be related to the generation of ROS, via its pro-oxidant activity. After confirming its anticarcinogenic effects in vivo, thymol could be a novel and strong anticancer agent against human gastric adenocarcinoma.

*AuthorToEditor: Bu çalışma TC. Bezmialem Vakıf Üniversitesi BAP tarafından desteklenmektedir (Proje no: 12.2014/3).

SS-02 02

Enginar (Cynara Scolymus) da bulunan inülinin Hep 3B hepatoma hücre soyunda apoptotik cevaplar üzerine etkileri

Demircan Günnur, Yaman Gizem, Beyhan Özdaş Şule

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul



Bitkisel eksterelerden farklı kullanım alanları ile ilgili çalışmalar, özellikle bu eksterelerin kanser hastalığının tedavisinde, antioksidan, antimitotik, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkileri dikkat çekmektedir. Meyve ve sebzelerde yüksek düzeyde bulunan polifenollerin sağlık üzerindeki olumlu etkileri çoğunlukla in vitro çalışmalarla ortaya konmuş olup bu bileşiklerin insanlardaki metabolik dönüşümleri ve biyoyararlılık konuları göz ardı edilmiştir. Polifenollerin koruyucu etkisinin en önemli nedeni, antioksidan aktiviteye sahip olmalarıdır. Bu bağlamda, serbest radikal oluşumunun va antioksidan kapasitenin belirlenmesi ile söz konusu hastalıklara yakalanma riskini azaltmak üzere tedavide antioksidan alımı önemli olmaktadır. Enginar bitkisinde bulunan önemli polifenollerden olan oligofruktoz ailesinden inülin'in oksidatif strese karşı koruyucu etkisinin olduğu iddia edilmektedir. Çalışmamızda inülin'in insan hepatoselüler kanseri hücresi olan Hep 3B hücre soyunda apoptotik yollardaki etki mekanizması aydınlatılmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda Western işaretleme ile hücredeki apoptotik belirteçlerin protein ifadeleri üzerindeki olası etkilerine bakılmıştır. Hep 3B hücreleri %0.01, %0.1, %1, %10 olmak üzere farklı dozlarda inülin ile muamele edilmiş, Apaf-1, Sitokrom C ve caspaz-3 protein düzeylerine Western işaretleme ile bakılmıştır. apoptotik belirteçlerde inülin 'in doza bağımlı olarak istatistiksel olarak anti-apoptotik etkisinde anlamlı olarak değişimler olduğu, yüksek dozlarda apoptozisin hızlandığı buna karşılık hücre proliferasyonunun azaldığı tespit edilmiştir. gözlemlenmiştir. Yüksek dozlarda Hep3B hücrelerinde apoptotik belirteçlerde anlamlı bir artış olduğu gözlemlenmiştir.

Effects on apoptotic response of inulin in artichokes (Cynara Scolymus) in Hep 3B hepatoma cell line

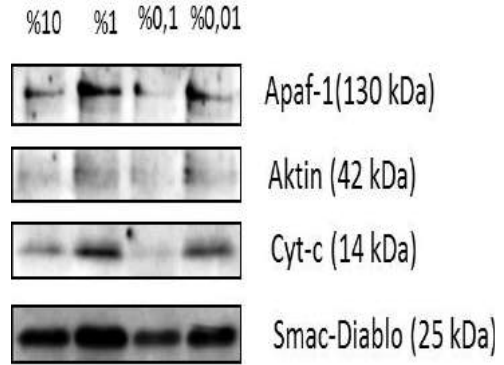
Demircan Günnur, Yaman Gizem, Beyhan Özdaş Şule

Medical Biology and Genetic Department, Istanbul Bilim University Medical Faculty, Istanbul, Turkey

these extracts, antioxidants, antimitotic, anti-inflammatory and antimicrobial effect is striking. Positive effects on the health of polyphenol found in high levels in fruit and vegetables usually is demonstrated by in vitro studies. Metabolic transformations and bioavailability of these compounds in humans have threads act ignored. The main reason for the preventive effects of polyphenols is their antioxidant activity. Accordingly, intake of antioxidants in treatment to reduce the risk of formation of free radicals and antioxidant capacity by determining said disease is important. Oligofructose, inulin, which the family is the most important polyphenol found in the artichoke plant is claimed to be the protective effect against oxidative stress. In our study, have been tried to be clarified that inulin in human hepatocellular carcinoma cells Hep3B cell line to the apoptotic pathway mechanism of action. In our study, it looks at the possible effects on the expression of apoptotic proteins in the cell markers by western marking. Hep 3B cells were treated with different doses including %0.01,

%0.1, %1, %10 inülin. Apaf-1, cytochrome C, and caspaz 3 protein levels were analyzed by the Western marking. Inulin in a dose-dependent apoptotic markers anti-apoptotic effect was observed to be statistically significant changes. Accelerated apoptosis at high doses, has been found to decrease whereas cell proliferation.

hep 3B hücrelerinde inülinin apoptotik etkileri Apoptotic effects of inulin in Hep 3B cells



Farklı dozlarda inülin ile inhibe edilen Hep 3B hücrelerinde apoptotik belirteçlerin (caspase-3, Smac-Diablo, Cyt C) Western işaretleme görüntüleri. Sonuçlar azur-spot analiz programında görüntülenmiş, ImageJ ile aktine göre normalize edilerek Graph pad'de istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Yapılan işlem sonucunda inülinin doza bağımlı olarak anti-apoptotik etkisi bulunmuştur. Yüksek dozlarda inülinin Hep 3B hücrelerinde apoptozu arttırdığı tespit edilmiştir.

Inulin with different doses inhibited Hep 3B cells from apoptotic markers (caspase-3, Smac-Diablo, Cyta C) Western marking images. The results were viewed in the azure-spot analysis program was normalized with respect to actin in ImageJ was considered statistically Graph pad. The results of the process in a dose dependent anti-apoptotic effect of inulin have been found. High doses of inulin have been found to promote apoptosis in Hep 3B

SS-02 03

E2F1 Aktivitesi Protein Kinaz A (PKA) tarafından Post-Translasyonel Olarak Düzenlenmektedir

Ertosun Mustafa Gökhan, Hapil Fatma Zehra, Özeş Osman Nidai
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Antalya

E2F1, hücrenin proliferasyona mı apoptoza mı gideceğinin belirlenmesinde kilit rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. E2F1 aktivasyonunda post-translasyonel modifikasyonların düzenleyici rolü bilinse de, hücre içi glukoz/cAMP oranının bu süreci nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu nedenle biz de, cAMP-aktif protein kinaz A(PKA)'nın, E2F1 aktivasyonu üzerine olan etkilerini belirlemeyi amaçladık. pCMVHNeoBam vektörüne klonlanmış

($p=0,406$) ve oksidatif stres ($p=0,43$) açısından bir farklılık saptanmadı. mtDNA kopya sayıları ve lökositlerin hücre içi ATP miktarı açısından bir farklılık saptanmadı ($p=0,703$).

Sonuç: Yüksek enerji ihtiyacını karşılamak için ağır antrenmanlı sporcularda mtDNA kopya sayısı artmış olabilir.

The effects of different exercise intensities on mtDNA copy number in highly trained swimmers

Baykara Onur¹, Koparan Şahin Şenay², Akbaş Fahri³, Güven Mehmet¹, Onaran İlhan¹

¹*Istanbul University, Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Medical Biology, Istanbul, Turkey*

*2Uludag University, Education Faculty, Department of Physical Education,
Bursa, Turkey*

³Bezmialem Vakif University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Istanbul, Turkey

Background: It has been suggested that heavy exercise might cause an increase in oxidative stress, causing mitochondrial DNA (mtDNA) mutations as well as DNA mutations and changes in the mtDNA copy number in cells. mtDNA4977 deletion is one of the most common deletions seen on mitochondria. We hypothesize that there might be an association between exercise induced oxidative stress and mtDNA damage in peripheral blood leukocytes of highly trained swimmers.

Subjects and Methods: Mitochondrial 4977-bp deletion level, mtDNA copy number and their relationship with cellular ATP and oxidative stress status were studied in leukocytes of swimmers. 8 highly trained, 8 normal trained swimmers and 8 non-athlete subjects were recruited. The mtDNA4977 deletion and amount of mtDNA were measured using Real Time PCR (RT-PCR) whereas dichlorofluorescein (DCF) assay method was used to assess cellular oxidative stress and adenosine triphosphate (ATP) levels were measured using bioluminescence method.

Results: Even though an increase in mtDNA4977 deletion was found in all study groups, the difference was not statistically significant ($p=0.98$). mtDNA copy numbers were found to be surprisingly high in highly trained swimmers according to normal trained swimmers and non-athlete subjects by 4.03 fold ($p=0.0002$) and 5.58 fold ($p=0.0003$), respectively. No significant differences were found between groups by means of intracellular ATP levels ($p=0.406$) and oxidative stress ($p=0.430$). No correlation was found between mtDNA copy number and intracellular ATP content of the leukocytes ($p=0.703$).

Conclusions: Highly trained swimmers may be producing more mtDNA due to high energy demand to produce more ATP.

SS-02 05

Akut Kırım Kongo kanamalı ateşi hastalarında mikroRNA ifadelerinin analizi

Demir Zekiye Cemre¹, Bodur Hürrem², Baştuğ Aliye³, Özkul Aykut⁴

¹Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara; Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kars

³Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

⁴Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü (KKKAV) ile konak hücre arasındaki ilişkinin tanımlanmasına olanak sağlayacak ipuçlarını elde edebilmek amacıyla miRNA ifade profillerinin irdelenmesi önem arz etmektedir. Bu konuda daha önce yapılmış herhangi bir çalışma bulunmaması ise miRNA ifade profillerinin incelenmesi sonucu elde edilen verileri değerli kılmaktadır. Bu noktadan hareketle KKK hastalığı tanısı konmuş 8 birey ile kontrol grubunu oluşturmak üzere sağlıklı 5 kişiden alınan kan örneklerinde, hücrelerde en çok ifade edilen ve en iyi tanımlanmış 1066 insan miRNA'sının ifade analizi gerçekleştirildi. Bu amaçla söz konusu bireylerin beyaz küre hücrelerinden (WBC) elde edilen RNA ile gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu eş-zamanlı PZR Dizini yöntemi kullanılarak bu hastalıkta anlamlı olarak ifade değişikliği gösteren miRNA'lar tespit edildi. Elde edilen veriler $\Delta\Delta Ct$ istatistiksel yöntemi kullanılarak analiz edildi. Değerlendirmeye alınan mikroRNA'lar analiz sonucu elde edilen kat değişimlerine ve p değerlerine göre seçilmiştir. Seçilen miRNA'lar ile yolak zenginleştirme analizi yapılmıştır. Elde edilen veriler ışığında, miR-493, miR-2114, miR-41 ve bunlar gibi miRNA'ların hastalığın enfeksiyonunda ve ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Gerçekleştirilen yolak zenginleştirme analizleri ise MAPK sinyal yolağı, sitokin-sitokin etkileşim yolağı, wnt sinyal yolağı ve Hepatit C hastalığı gibi yolakların KKK hastalığın patogeneğinde önemli rol alabileceğini ortaya koymaktadır.

Analysis of microRNA expression profiles in acute Crimean Congo hemorrhagic fever patients

Demir Zekiye Cemre¹, Bodur Hürrem², Baştuğ Aliye³, Özkul Aykut⁴

¹Ankara University, Biotechnology Institute, Ankara

²Ankara Numune Training and Research Hospital Infectious Diseases and Microbiology Clinic, Ankara; Kafkas University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases, Kars

³Ankara Numune Training and Research Hospital, Infectious Diseases, Ankara

⁴Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Virology, Ankara

TCCACG AGTGA TCCACG AGTGA TCCACG AGTGA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT TTTA AGCTGT TTTA AGCTGT TTTA
GGACAG ATTCA GGACAG ATTCA GGACAG ATTCA
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGAC TGC CGGTGAC TGC CGGTGAC TGC
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCT AGGCTT CACCT AGGCTT CACCT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATAT CTCTCA CATAT CTCTCA CATAT
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG GGCTAG

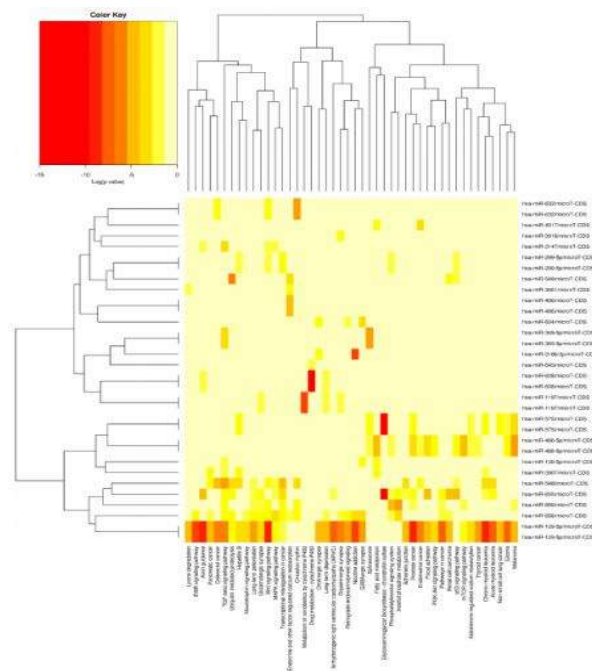
ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Enlightening the microRNA expression profiles is crucial to be able to identify the key points that will likely to enlighten relationship between Crimean Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) and its host cell. There is not any published data about that topic which makes the results of this study important. To do so, in this study, 13 RNA samples from 8 CCHF patients and five control groups were compiled and processed using the real-time PCR Array method to analyze the most abundant expressed and best identified 1066 miRNAs in human. Using real-time PCR Array method, miRNAs which show significant fold change were selected. $\Delta\Delta C_t$ statistics was employed for analyzing the data. MicroRNAs were selected based on their fold change and p values, and pathway enrichment analysis was performed accordingly. Our hypotheses are that mir-493, mir-2114, mir-41 and some others are responsible of CCHFV infection. Pathway enrichment results suggest that MAPK signaling, cytokine-cytokine interaction receptor, wnt signaling, chemokine signaling and Hepatitis C pathways may have important roles in the disease pathogenesis.

miRNA'lar ve rol aldıkları yolları gösteren dendrogram Diagram showing the important miRNAs and and their pathways



Hücreler Arası Haberleşme
Intercellular Communication

TCCACG AACCAG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACCTC ACACCATCT CGAGTGT ATAAGAGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA TTCTA AACGGG AGCTCT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACCTC ACACCATCT CGAGTGT ATAAGAGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG AGTG TTTA AACGGG AGCTCT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACCTC ACACCATCT CGAGTGT ATAAGAGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG TCCACG AACCAG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACCTC ACACCATCT CGAGTGT ATAAGAGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



SS-03 01

Wnt-reseptör kompleksinin plazma membranında aktivasyon mekanizmalarının aydınlatılması

Özhan Güneş¹, Sezgin Erdinç², Eggeling Christian², Weidinger Gilbert³

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı- Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir

²Oxford Üniversitesi, Weatherall Moleküler Tıp Enstitüsü, Oxford, Birleşik Krallık

³Ulm Üniversitesi, Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Enstitüsü, Ulm, Almanya

Wnt/ β -katenin sinyal iletim yolağı gerek embriyonik gelişimin düzenlenmesinde gerekse erişkinlerde homeostazın sağlanmasında ve çeşitli doku/organların rejenerasyonunda hayati görevlere sahiptir. Bu hayati görevler nedeniyle, yolağın hatalı işleyişi çok sayıda kanserle, kalıtsal bozuklukla ve dejeneratif hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Yolağın pek çok temel bileşeni ve bunların fonksiyonları moleküler düzeyde karakterize edilmiş olsa da, iletimin düzenlenmesine ilişkin yanıtlanamamış sorular bulunmaktadır. Buna bağlı olarak da, yolakla ilişkili hastalıkların hedeflenen tedavisi henüz mümkün değildir. Wnt proteinlerinin reseptörleriyle olan etkileşiminin bugüne kadar tespit edilmiş en karmaşık ekstraselüler ligand-reseptör ilişkilerinden birini oluşturduğu söylenebilir. Sinyal iletiminde kilit bir rolü olan Lrp5/6 koreseptörü plazma membranının her kısmına yayılmış olarak gözlemlenmiş olsa da, Lrp6 fosforilasyonu “raft” olarak adlandırılan ve bazı lipidlerden ve proteinlerden oluşan özelleşmiş membran adacıklarında gerçekleşmektedir. Rafta özgü bu olayın bilinmeyen moleküler mekanizmasını anlamak için gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda, hücre membranına glikozilfosfatidilinozitol ile bağlı bulunan Lypd6 proteininin yolağın yeni pozitif bir regülatörü olduğunu ve hücre yüzeyinde tercihen raftlara yerleşerek sinyal iletimi için gerekli olan Lrp6 fosforilasyonunu kontrol ettiğini göstermiştik. Bunu takiben gerçekleştirdiğimiz çalışmada ilk sonuçlarımız Wnt ligandlarının reseptör ve koreseptör ile etkileşiminin plazma membranının belirli nanobölgelerinde gerçekleştiğini desteklemektedir. Bunun yanı sıra, biyofiziksel analizlerimiz Wnt-reseptör kompleksi oluşumunun membranın lipid düzeni ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Wnt-aracılı hücresel yanıtların karmaşık moleküler mekanizmalarının anlaşılması bilim dünyasında çok büyük bir ilgi alanı oluşturmakta ve bu mekanizmaların altında yatan protein etkileşimleri özellikle kanser tedavisinde cazip bir ilaç hedefi haline gelebilmektedir. Membran raft nanobölgelerinin Wnt sinyal iletimindeki fonksiyonel rolünün geniş bir şekilde açığa çıkarılması, bu bölgelerde bulunmayı tercih eden yolak proteinlerini hedef alan ilaçların keşif çalışmalarına ışık tutacaktır.

Elucidating the activation mechanisms of Wnt-receptor complex at the plasma membrane

Özhan Güneş¹, Sezgin Erdinç², Eggeling Christian², Weidinger Gilbert³

¹Department of Medical Biology and Genetics, Dokuz Eylul University Medical School-Izmir Biomedicine and Genome Center, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

²Weatherall Institute of Molecular Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

³Institute for Biochemistry and Molecular Biology, Ulm University, Ulm, Germany

Wnt/ β -catenin signaling has essential roles in regulation of development, maintenance of homeostasis and in tissue/organ regeneration. Therefore, pathway misregulation causes cancer, congenital defects and degenerative diseases. Although numerous components of the Wnt pathway have been characterized, many questions related to the regulation and modifications of signaling remain unanswered. Hence, targeted treatment of the pathway-associated diseases is currently not possible. Interactions of Wnt proteins and their receptors might constitute the most complex relationship between extracellular ligands and receptors identified to date. While the key signaling component Lrp6 is distributed throughout the membrane, its phosphorylation specifically occurs in island-like specialized structures of certain lipids and proteins, so called “rafts”. While exploring the unknown mechanisms of this raft-specific event, we have found that the cell surface glycoposphatidylinositol anchored Lypd6 protein is a novel positive regulator of the pathway and controls Lrp6 phosphorylation by preferentially localizing to the membrane rafts. In our follow-up study, our first results support the hypothesis that the interaction of Wnt ligands with the receptor/coreceptor occurs in the specialized membrane nanodomains. Furthermore, our biophysical analyses show that Wnt-receptor complex formation is closely associated with the lipid order of the membrane. Understanding the complex molecular mechanisms of Wnt-mediated cellular responses is of utmost importance in the scientific community as protein interactions underlying these mechanisms might serve as drug targets, especially in cancer. Disclosure of the functional role of membrane raft nanodomains in Wnt signaling in a broader manner will shed light on the drug discovery studies targeting the raft-preferring pathway proteins.

Diğer
Other

TCCACG AAGCGG AGCTCT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACGCG ACACCATCT GGAGTTC ATAAGAGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTTCA AGGCGG GGCTAG CCGTAA AAGGCA TTCA AAGCGG AGCTCT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACGCG ACACCATCT GGAGTTC ATAAGAGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTTCA AGGCGG GGCTAG TCCACG AAGCGG AGCTCT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACGCG ACACCATCT GGAGTTC ATAAGAGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTTCA AGGCGG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



SS-04 01

Korpus Kallozum Agenezili Olguda ZBTB20 ve GAP43 Genlerini İçeren De Novo 3q13 Delesyonun Moleküler Sitogenetik Analizi

Ağlıkaya Sinem¹, Öncü Tülay¹, Bayram Erhan², Hız Semra², Cingöz Sultan¹

1Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir
2Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

Korpus kallozum beyin sağ ve sol hemisferlerini birbirine bağlayan, bu iki hemisfer arasındaki duysal, motor ve bilişsel bilginin iletilmesinde rol oynayan sinir ağıdır. Korpus kallozum agenezisi yaklaşık olarak 1:1000-1:6000 doğumda meydana gelen konjenital bir beyin malformasyonudur. Bu çalışmanın amacı korpus kallozum agenezisi olan hastamızda tüm genomunu tarayarak hastalık fenotipiyle ilişkili olabilecek gen ya da bölgelerin belirlenmesidir. Bu amaçla, yüksek çözünürlüklü SNP dizin kullanılarak tüm genom boyu kopya sayısı değişiklikleri (CNV) belirlenmiştir. Belirlenen CNV'lerin biyoinformatik analizleri yapılmış, konfirme edilmesi ve kalıtımının anlaşılması için hasta ve anne-babasinda qPCR yapılmıştır. Tüm bu analizler sonucunda hastada 11 Mb'lık 3q13.13q13.33 de novo delesyonu tespit edilmiştir. Literatür araştırmasında bu bölgenin 3q13.31 Mikrodelesyon Sendrom bölgesini içerdiği ve tanımlanan çakışan en küçük bölgede (SRO) ZBTB20 ve GAP43 genlerinin bulunması nedeni ile aday genler olarak bu iki gen seçilmiştir. 60 hastada bu iki genin tüm ekzon ve ekzon/intron sınırları dizilenmiştir. GAP43 geninde beş hastada rs28399377 SNP'si, iki hastada rs6292 SNP'si, bir hastada rs200116304 SNP'si ve bir hastada novel nukleotid değişikliği saptanmıştır (p.R31Stop). ZBTB20 geninde iki hastada rs138924453 SNP'si, bir hastada novel bir nukleotid değişikliği (c.678G>GA), bir hastada intronik bölgede bir nukleotid değişikliği (g.12293G>GA) ve 3q delesyonlu hastada bir nukleotid değişikliği saptanmıştır (c.475C>T).

Sonuç olarak, bu çalışma kromozom 3q13'deki delesyonun, korpus kallozum agenezisi ile ilişkisini güçlendirmiştir. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz yeni bulgular bu bölgenin tanısall biyobelirteç olarak kullanılabileceği yönündedir.

Molecular Cytogenetic Analysis of De Novo 3q13 Deletion Involving ZBTB20 and GAP43 Genes in a Case with Agenesis of the Corpus Callosum

Ağlıkaya Sinem¹, Öncü Tülay¹, Bayram Erhan², Hız Semra², Cingöz Sultan¹

1Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Medical Biology, İzmir
2Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, İzmir

The corpus callosum is a structure composed of neuronal networks which connects the right and left hemispheres of the cerebrum and plays a role in the transmission of sensory, motor and cognitive information between two hemispheres. Agenesis of the corpus callosum is a congenital brain malformation occurs in approximately 1:1,000-1:6,000 births. Aim of this study is identification of gene or regions which may associated with agenesis of the corpus callosum by scanning whole genome. Whole genome CNVs were detected by using high resolution SNP array. Bioinformatic analysis of all CNVs were done, qPCR were applied in patient and his parents for confirmation and to detect heredity. Result of analysis, 11Mb 3q13.13q13.33 de novo deletion was detected. Due to this region involves 3q13.31 Microdeletion Syndrome region and ZBTB20 and GAP43 genes in previously detected short region of overlap (SRO), these genes selected as plausible candidate. All exons, exon/intron boundaries of these genes sequenced in 60 patients. For GAP43; it has been identified that five patients have rs28399377, two patients have rs6292, one patient has rs200116304 and one patient has a novel nucleotide change (p.R31Stop). For ZBTB20; it has been identified that two patients have rs138924453, one patient has a novel nucleotide change (c.678G>GA), a patient has nucleotide change (g.12293G>GA) in intronic region and the patient with 3q deletion has a nucleotide change (c.475C>T). Consequently, this study has strengthened relationship between chromosome 3q13 deletion and agenesis of the corpus callosum. New findings obtained as a result of our study is that this region can be used as a diagnostic biomarkers.

SS-04 02

Sprague Dawley Sıçan Dokularında Akut Kadmiyum Toksisitesine Karşı Kakao Yağı Etkili midir?

Dal Aylin¹, Çiçek Arzu², Soyocak Ahu¹, Kurt Hülyam¹, Turgut Coşan Didem¹, Çolak Ertuğrul³, Değirmenci İrfan¹, Güneş Hasan Veysi¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

²Anadolu Üniversitesi, Çevre Sorunları Uygulama ve Araştırma Merkezi, Eskişehir

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Eskişehir

Kakao yağı (KY), yüksek flavonoid içeriğine sahip, reaktif oksijen türevlerinin oluşmasına neden olan şelat metallerini nötralize ederek antioksidan etki gösteren doğal bir bileşendir. Esansiyel olmayan kadmiyum, çevresel, endüstriyel ve sigara kullanımıyla sağlığı olumsuz etkileyen toksik bir ağır metaldir. Kadmiyuma akut olarak maruz kalındığında birçok hayati organda kadmiyum birikimi gerçekleşmektedir. Hücre membranı ve sitoplazmasında bulunan proteinlerdeki demir/bakırın yerini alarak serbest demir/bakır



seviyesinin artmasına neden olur. Çalışmamızda, KY'nın kadmiyum toksisitesine karşı koruyucu etkisinin araştırılmasının yanında, Fe+2şelatlama etkinliğinin de incelenmesi amaçlandı.

Çalışmamızda 28 adet Sprague Dawley soyu yetişkin erkek sıçan, kontrol, CdCl₂, kakao yağı(KY) ve CdCl₂+KY (Ön tedavi grubu) olmak üzere 4 eşit gruba ayrıldı. Birinci gruba intragastrik (i.g.) olarak 3 ml/gün serum fizyolojik, ikinci gruba tek doz 35mg/kg/gün CdCl₂ (i.g); üçüncü gruba 7 gün boyunca 2.5 ml/kg/gün kakao yağı (i.g.), dördüncü gruba 7 gün boyunca 2.5ml/kg/gün kakao yağı (i.g.) verildikten sonra 8.gün 35mg/kg CdCl₂(i.g.) verildi. Sıçanlardan 9. gün eter anestezi altında karaciğer, testis, kalp, akciğer, böbrek, dalak dokuları alınarak 1 gram dokudaki Cd ve Fe birikimi atomik absorpsiyon spektrofotometresiyle (AAS) belirlendi.Literatürde CdCl₂'ün en fazla karaciğer ve böbreklerde biriktiği belirtilmiştir. Çalışmamızda literatüre paralel elde ettiğimiz verilerin yanında akciğer, kalp, dalak ve testis dokularında CdCl₂ grubunda kadmiyum seviyesi en yüksekken CdCl₂+KY gruplarında azalma olduğu belirlenmiştir (Tablo1). Aynı zamanda, dokularda demir birikiminin CdCl₂+KY grubunda CdCl₂ grubunda daha düşük olduğu analiz edilmiştir (Tablo2). Çalışmamız sonucunda kadmiyumun atılmasında kakao yağının etkili olabileceği ve demiri şelatlayabileceği ile ilgili ön veriler ortaya konmuştur. Bu konuda ileride yapılacak çalışmalar bu mekanizmaların aydınlatılmasını sağlayacaktır.

Is The Cacao Butter Effective Against Acute Cadmium Induced Toxicity in Sprague Dawley Rats Tissues?

Dal Aylin¹, Çiçek Arzu², Soyocak Ahu¹, Kurt Hülyam¹, Turgut Coşan Didem¹, Çolak Ertuğrul³, Değirmenci İrfan¹, Güneş Hasan Veysi¹

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir

²Applied Research Centre for Environmental Problems, Anadolu University, Eskişehir

³Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir

Cacao butter(CB) is a natural component and has antioxidant property that chelating metals which is cause the production of reactive oxygen species by neutralizing. Non-essential cadmium is a toxic heavy metal that is environmental, industrial and depending on the use of cigarettes negatively affects the health.

Cadmium accumulates in many organs in case of acute exposure. Cadmium replace the iron/copper in membrane and cytoplasm proteins, thus increases free iron/copper levels. We investigate CB protective effect against cadmium toxicity and Fe+2 chelating activity. 28 Sprague Dawley male rats grouped as control, CdCl₂, CB and CdCl₂+CB (Pre-treatment group). First group was administered saline 3ml/day intragastric(i.g);second group was administered single dose 35mg/kg/day CdCl₂(i.g.);third group was administered 2.5ml/kg/day CB(i.g.) for 7 days;fourth group was administered 2.5ml/kg/day CB(i.g.) for 7 days, then was administered single dose 35mg/kg/day CdCl₂(i.g.) in 8th day. Liver, lung, heart, spleen,

kidney and testis were taken under ether anesthesia at 9th day and Cd, Fe accumulation of 1 gr of tissue was determined by AAS. CdCl₂ accumulate maximum in liver and kidney. We found that in addition to kidney and liver, cadmium accumulated in lung, heart, spleen and testis, and CdCl₂ levels decreased in CdCl₂+CB group (Table1). CdCl₂+CB group of iron accumulation in tissues decreased when compared other experiment group (Table2). As a result cacao butter can be effective in the removal of cadmium and chelating iron as a preliminary data. We suggest that the need for future studies on this subject that will be held elucidation of these mechanisms.

Dokularda kadmiyum birikim değerleri (mg/kg)

	Kontrol	Kakao Yağı Kon- trol	CdCl ₂ Kontrol	CdCl ₂ + Kakao Yağı
Akciğer	0,76±0,36	0,77±0,50	1,12±1,10	0,63±0,59
Karaciğer	0,34±0,06**,***	0,77±0,08^^	11,04±3,6***,^^	13,80±0,67**
Dalak	1,23±0,44	2,19±1,33	2,04±0,49	2,00±0,78
Kalp	1,02±0,25	1,60±0,65	1,54±0,59	0,92±0,48
Testis	0,55±0,07**	0,51±0,13^	0,58±0,14 ²	0,35±0,11^,**, ²
Böbrek	0,43±0,26*,***	0,47±0,204^,^^	2,04±0,45***,^^	1,34±0,29*,^

Kontrol grubuna göre;*p<0.05,**p<0.01,***p<0.001 Kakao yağı kontrol grubuna göre; ^p<0.05, ^^p<0.01,^^^p<0.001 CdCl₂ kontrol grubuna göre ¹p<0.05, ²p<0.01, ³p<0.001

The accumulation values of cadmium in tissue (mg/kg)

	Control	Cacao Butter Control	CdCl ₂ Control	CdCl ₂ + Cacao Butter
Lung	0,76±0,36	0,77±0,50	1,12±1,10	0,63±0,59
Liver	0,34±0,06**,***	0,77±0,08^^	11,04±3,6***,^^	13,80±0,67**
Spleen	1,23±0,44	2,19±1,33	2,04±0,49	2,00±0,78
Heart	1,02±0,25	1,60±0,65	1,54±0,59	0,92±0,48
Testis	0,55±0,07**	0,51±0,13^	0,58±0,14 ²	0,35±0,11^,**, ²
Kidney	0,43±0,26*,***	0,47±0,204^,^^	2,04±0,45***,^^	1,34 ±0,29*,^

Compared to control *p<0.05,**p<0.01,***p<0.001 Compared to cacao butter control ^p<0.05, ^^p<0.01,^^^p<0.001 Compared to CdCl₂ control ¹p<0.05, ²p<0.01, ³p<0.001

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT
AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG
AGTGT AGTGT AGTGT AGTGT AGTGT AGTGT AGTGT AGTGT AGTGT
GGACAG ATTACG AGCGG GGACAG ATTACG AGCGG GGACAG ATTACG AGCGG
TATCCA CTGCTC CACCG TATCCA CTGCTC CACCG TATCCA CTGCTC CACCG
CGGCTAC TGC CACCG CGGCTAC TGC CACCG CGGCTAC TGC CACCG
ACACCATCT CACCG ACACCATCT CACCG ACACCATCT CACCG ACACCATCT CACCG
GGAGTTG GAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTTC GGAGTTG GAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTTC
CTCTAC GAACCA CTTC CTCTAC GAACCA CTTC CTCTAC GAACCA CTTC
AGGCGG CATTAT AGGG CTAC AGGCGG CATTAT AGGG CTAC AGGCGG CATTAT AGGG CTAC
GGCTAG TAGAGC TCGT GGCTAG TAGAGC TCGT GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Dokularda demir birikim değerleri (mg/kg)

	Kontrol	Kakao Yağı Kontrol	CdCl2 Kontrol	CdCl2+ Kakao Yağı	p Değeri
Akciğer	170,32±51,37	168,23±39,15	209,84±65,64	150,60±111,82	p>0,05
Karaciğer	225,01±62,05	251,45±61,54	261,20±112,33	183,00±23,86	p>0,05
Dalak	1242,30±508,50	1116,86±574,61	1706,06±631,39	1652,14±726,16	p>0,05
Kalp	108,17±18,81	178,86±28,99	152,88±88,84	126,23±78,76	p>0,05
Testis	39,03±5,02	42,66±5,57	53,64±39,27	35,23±14,51	p>0,05
Böbrek	101,10±20,59	113,95±49,44	148,13±34,45	134,67±40,06	p>0,05

The accumulation values of iron in tissue (mg/kg)

	Control	Cacao Butter Control	CdCl2 Control	CdCl2+ Cacao Butter	p Value
Lung	170,32±51,37	168,23±39,15	209,84±65,64	150,60±111,82	p>0.05
Liver	225,01±62,05	251,45±61,54	261,20±112,33	183,00±23,86	p>0.05
Spleen	1242,30 ±508,50	1116,86±574,61	1706,06±631,39	1652,14±726,16	p>0.05
Heart	108,17±18,81	178,86±28,99	152,88±88,84	126,23±78,76	p>0.05
Testis	39,03±5,02	42,66±5,57	53,64±39,27	35,23±14,51	p>0.05
Kidney	101,10±20,59	113,95±49,44	148,13±34,45	134,67±40,06	p>0.05

İmmünobiyoloji
Immunobiology

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CCGTGA ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTCTG CTGCTC TACTGC ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

AGTG TTTA TTCA AGCG CCAC GTGT CACC TAAA GAGA CTTC ACCT AGGG CTAC TCGT

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CCGTGA ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTCTG CTGCTC TACTGC ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

AGTG TTTA TTCA AGCG CCAC GTGT CACC TAAA GAGA CTTC ACCT AGGG CTAC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



SS-05 01

Pankreatik beta hücrelerinde TNF-ilişkili Apoptoz İndükleyici Ligand uygulamasının proinflamatuvar sitokinlerine karşı koruyucu etkisi

Yılmaz Özlem¹, Savaş Kamil², Şanlıoğlu Ahter Dilşad¹

¹Akdeniz Üniversitesi, Tıp fakültesi, Gen ve Hücre Tedavi Merkezi, Antalya

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı

Proinflamatuvar sitokinlerden TNF-alfa, IFN-gama, ve IL-1beta'nın birlikte etkisinin pankreatik beta hücrelerini T hücre aracılı yıkıma hassas kıldığı ve bu yolla Tip 1 Diyabet (T1D) gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. T1D'teki rolü tartışmalı olan TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand'ın (TRAIL) kısa süre önce tanımlanan anti-inflamatuvar özelliği, bu süreçte koruyucu rol oynayabileceği ihtimalini güçlendirmektedir. Çalışmamızda, TRAIL'in TNF-alfa, IFN-gama, ve IL-1beta ile birlikte uygulamalarının beta hücre canlılığını artırıcı etki göstereceği, ve bu etkinin TRAIL reseptör ekspresyon profili ile korelasyon gösterebileceği hipotez edildi. Hipotezimizin test edilebilmesi için, glukozu duyarlı insülin salgılayabilen NIT-1 fare beta hücre hattı kullanıldı. TNF-alfa, IFN-gama, IL-1beta ve çözülebilir TRAIL (sTRAIL) molekülleri, kültürdeki NIT-1 hücrelerine tek tek ve kombinasyonlar halinde uygulandı. Uygulamaların 24. ve 48. saatlerindeki hücre canlılık oranları MTT testi ile belirlendi. TRAIL ligand ve reseptörlerinin NIT-1 yüzeyindeki ekspresyon profilleri, ve bu profillerde sitokin uygulamaları sonrasındaki değişiklikler, Western Blot tekniği ile belirlendi. IL-1/IFN/TRAIL ve IL-1/TNF/TRAIL uygulamalarının 48. saatinde, TRAIL'siz uygulamalara göre hücre canlılığında önemli artış gözlemlendi. Bu etki ile paralel olarak, 48. saatte NIT-1 hücre yüzeyinde TRAIL'ı bağlayan DR5 ölüm reseptörü ifadesinin anlamlı olarak azaldığı, anti-apoptotik DcR1 yalancı reseptör ifadesinin ise anlamlı oranda artış gösterdiği görüldü. Beta hücrelerinin yıkımında önemli olan TNF-alfa, IFN-gama, ve IL-1beta'nın hücre canlılığını azaltıcı etkilerinin ortamda TRAIL bulunduğu zayıflaması, buna uygun olarak DR5 reseptör ekspresyonunda azalış ve DcR1 yalancı reseptöründe artış gözlenmesi, TRAIL'in diyabette yıkıcı insülitis sürecindeki muhtemel koruyucu etkisine işaret ederken, beta hücre kaybının önlenmesinde yararlanılabilecek bir aday molekül olma olasılığını da güçlendirmektedir.

TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand protects pancreatic beta cells against proinflammatory cytokines

Yılmaz Özlem¹, Savaş Kamil², Şanlıoğlu Ahter Dilşad¹

¹Akdeniz University, Faculty of Medicine, Center for Gene and Cell Therapy, Antalya

²Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics

The combined effect of TNF-alpha, IFN-gamma, and IL-1beta proinflammatory cytokines is claimed to render beta cells prone to T cell-mediated destruction, thus contribute to Type 1 Diabetes (T1D) development. The recently identified anti-inflammatory feature of TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL), the role of which is controversial in T1D, strengthens its possible protective role in this process. In this study, we hypothesized that combined applications of TRAIL with proinflammatory cytokines would increase beta cell viability, in correlation with alterations in TRAIL receptor expressions. We used glucose-responsive insulin-secreting NIT-1 mouse beta cell lines to test our hypothesis. Cultured NIT-1 cells were treated with TNF-alpha, IFN-gamma, IL-1beta, and soluble TRAIL (sTRAIL) molecules individually and in various combinations. Cell viabilities were determined at 24 and 48 hours by MTT assay. TRAIL ligand and receptor expression profiles were determined by Western blot analysis. Beta cell viability increased following IL-1/IFN/TRAIL and IL-1/TNF/TRAIL combined applications, compared to applications without TRAIL. In parallel to this effect, TRAIL-binding DR5 death receptor expression decreased on NIT-1 cells significantly at 48 hours, while the antiapoptotic DcR1 receptor displayed a substantial increase. The fact that TRAIL co-treatment with TNF-alpha, IFN-gamma and IL-1beta increased cell viability in NIT-1 cells along with reduction in DR5 expression and increase in DcR1 expression, points out to a possible protective effect of TRAIL in insulinitis, and strengthens its potential as a putative therapeutic molecule in prevention of beta cell loss.

Moleküler Sinir Bilim
Molecular Neurology



SS-06 01

Clusterin polimorfizmleri ile geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı arasındaki ilişki

Alaylıoğlu Merve¹, Gezen Ak Duygu¹, Dursun Erdinç¹, Hanağası Haşmet², Bilgiç Başar², Gürvit Hakan², Emre Murat², Ertan Turan³, Eker Engin³, Yilmazer Selma¹

¹*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Beyin ve Nörodejeneratif Hastalıkları Araştırma Laboratuvarı*

²*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi*

³*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Geropsikiyatri Anabilim Dalı*

Alzheimer hastalığı (AH) ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığıyla (GBAH) ilgili risk genlerini belirlemek amacıyla yapılan genetik çalışmalarla 660'dan fazla genin hastalıkla ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, bu genler arasında ön sıralarda yer alan CLU geninin rs11136000, rs9331888 ve rs2279590 bölgelerindeki tek nükleotid polimorfizmleriyle (SNP) GBAH arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Ayrıca, APOE genotipleri belirlenerek söz konusu polimorfizmlerle ilişkisini inceledik. Çalışmada, 183 geç başlangıçlı Alzheimer hastası ile 154 sağlıklı kontrolden elde edilen DNA örnekleri kullanıldı. CLU polimorfizmleri ve APOE genotipleri Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu yöntemiyle belirlendikten sonra istatistiksel analizleri yapıldı. Ayrıca, CLU'ya ait 3 SNP'nin haplotip analizi yapıldı. rs11136000 ve rs2279590 SNP'leriyle GBAH arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak, rs9331888 bölgesi GG genotipinin hastalarda, CC genotipinin kontrollerde anlamlı derecede daha fazla görüldüğü, G allelinin hastalarda, C allelinin ise kontrollerde yakın anlamlı derecede daha sık bulunduğu saptandı. CLU haplotip analizi sonuçlarına göre, GCG haplotipinin hastalarda anlamlı derecede daha fazla görüldüğü belirlendi. APOE ε2 allelinin kontrollerde, ε4 allelinin ise hastalarda anlamlı derecede arttığı ve ε4 allelinin hastalık riskini 2,1 kat arttırdığı belirlendi. APOE ile CLU genotipleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında yalnızca rs9331888 bölgesiyle APOE ε4 alleli taşımayan bireyler arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. APOE ε4 alleli taşımayan hastalarda GG genotipinin, ε4 alleli taşımayan kontrollerde ise CC genotipinin daha sık görüldüğü bulundu. Buna göre; ε4 alleli taşımayan bireylerde rs9331888 bölgesi GG genotipinin hastalığa yatkınlığı arttırdığı, CC genotipinin ise koruyucu özelliği olduğu saptandı. APOE ε4 alleliyle CLU rs9331888 bölgesi genotipleri arasında saptanan bu ilişki CLU'nun APOE'den bağımsız olarak hastalık gelişiminde rolü olabileceğine işaret etmektedir.

The association between clusterin polymorphisms and late-onset Alzheimer's disease

Alaylıoğlu Merve¹, Gezen Ak Duygu¹, Dursun Erdinç¹, Hanağası Haşmet², Bilgiç Başar², Gürvit Hakan², Emre Murat², Ertan Turan³, Eker Engin³, Yilmazer Selma¹

¹*Istanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Brain and Neurodegenerative Disorders Research Laboratory*

²*Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Neurology, Behavioral Neurology and Movement Disorders Unit*

³*Istanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Geropsychiatry*

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder. Genetic studies reported that more than 660 genes are associated with late-onset Alzheimer's disease (LOAD). In this study, we aimed to investigate the association between LOAD and rs11136000, rs2279590 and rs9331888 single nucleotide polymorphisms (SNPs) in CLU. Moreover, we investigated the association between these SNPs and APOE genotypes. In the study, DNA samples obtained from 183 patients and 154 healthy controls were used. Genotypes of CLU and APOE were determined by Real-Time PCR. Haplotype analysis was also performed. There was no association between rs11136000 and rs2279590 SNPs and LOAD. For rs9331888, it was found that GG genotype in patients and CC genotype in controls were significantly higher and G allele in patients and C allele in controls were nearly significant. We also found that GCG haplotype was significantly higher in patients. For APOE, it was determined that ε2 allele in controls and ε4 allele in patients were significantly higher and ε4 allele increased AD risk for 2,1 times. We also statistically compared the genotypes of APOE and CLU SNPs and we only found an association between rs9331888 SNP and APOE non-ε4 allele carriers. It was found that GG genotype in patients and CC genotype in controls were higher in APOE non-ε4 allele carriers. It was shown that GG genotype of rs9331888 increases risk for AD and CC genotype has a protective role in APOE non-ε4 carriers. These results indicate that CLU might have a role in development of AD independently from APOE.

SS-06 02

Kültürdeki nöronlarda OKA ile indüklenen Tau hiperfosforilasyonunun BDNF proteini üzerindeki etkilerinin immünfloresan ve ELISA yöntemleriyle incelenmesi

Atasoy İrem Lütifiye, Dursun Erdinç, Gezen Ak Duygu, Metin Derya, Öztürk Melek, Yilmazer Selma

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

TCCACG AAGGGA AGTG TCCACG AAGGGA CGTGAA
AACGGG AAGGGA AACGGG AAGGGA AACGGG
AGCTGT AAGGGA AACGGG AAGGGA AACGGG
GGACAG ATTGAG AGCG GGACAG ATTGAG
TATCGA CTGCTC CCAC TATCGA CTGCTC
CGATGT TATGCG CACC CGATGT TATGCG
ACACCATCT CCATCT ACACCA CCATCT
CGAGTTG GAGTTG AAAGTTG GAGTTG
AAGAGATAGAA GATAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT CACCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
GGCTAG TCGT GGCTAG TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Alzheimer hastalığının patolojik bileşenlerinden biri olan nörofibril yumakları, mikrotübül ilişkili Tau proteininin aşırı fosforilasyonu sonucu oluşan hücre içi protein birikintileridir. Tau fosforilasyonu glikojen sentaz kinaz 3 Beta (GSK3β) ve protein fosfataz 2A'nın (PP2A) etkinliği ile kontrol edilmektedir. Okadaik asit (OKA), PP2A'yı baskılayarak anormal Tau fosforilasyonuna neden olan bir farmakolojik ajandır. Bu çalışmada OKA uygulamasıyla uyarılan Tau hiperfosforilasyonunun nöron sağ kalımında, farklılaşmasında ve sinaptik plastisitede rol oynayan Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör (BDNF) üzerindeki etkileri primer kortikal nöron kültüründe araştırıldı. Kortikal nöronlar 16 günlük Sprague Dawley cinsi sıçan embriyolarından elde edildi. Nöron kültürlerine 25nM OKA uygulanması ile Tau hiperfosforilasyonu sağlandı. 24. saatte tüm gruplara sitotoksikite testi uygulandı. Tau'nun Thr 231 ve Tau-1 bölgelerindeki fosforilasyon düzeyi Western Blot yöntemi ile kontrol edildi. Uygulamanın 4., 8. ve 24. saatlerinde kültür ortamına salınan BDNF seviyesi ELISA yöntemi ile saptandı. BDNF'nin hücre içi yerleşimi immünfloresan yöntemi ile BDNF protein miktarı ise floresan yoğunluk ölçümü yapılarak araştırıldı. Tau fosforilasyonunun OKA uygulanan grupta, kontrol gruplarına göre anlamlı derecede arttığı saptandı ($p<0.0001$). 4.ve 24. saatlerde ölçülen BDNF seviyelerinin, OKA grubunda kontrol gruplarına göre anlamlı derecede azaldığı ($p<0.0001$), 8. saatte ise kontrol gruplarına göre herhangi bir değişiklik göstermediği belirlendi ($p>0.05$). İmmünfloresan işaretleme sonucunda kontrol gruplarında, perikaryon sitoplazmasında ve nöritlerde belirgin BDNF immün pozitifliği görülürken OKA grubunda BDNF için immün reaksiyonunun kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede azaldığı ($p<0.0001$) saptandı. Bu azalma özellikle nöritlerde gözlemlendi. Sonuçlarımız Alzheimer hastalığında beyin belirli bölgelerinde görülen BDNF seviyesindeki azalmanın Tau hiperfosforilasyonu sonucu aksonal taşınmanın bozulması ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

Investigation of the effects of OKA induced Tau hyperphosphorylation on BDNF protein by Immunofluorescent and ELISA methods in cultured neurons

Atasoy İrem Lütfiye, Dursun Erdiñç, Gezen Ak Duygu, Metin Derya, Öztürk Melek, Yılmaz Selma

Istanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Istanbul, Turkey

Neurofibrillary tangles are intracellular aggregates of the Alzheimer's disease (AD), consist of abnormally phosphorylated microtubule associated protein Tau. Tau phosphorylation is controlled by glycogen synthase kinase-3β (GSK-3β) and protein phosphatase-2A (PP2A). Inhibition of PP2A by Okadaic acid (OKA) leads to Tau hyperphosphorylation. Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) promotes neuronal survival, differentiation and synaptic plasticity. In this study we aimed to investigate the effects of OKA induced Tau hyperphosphorylation on BDNF in primary

cultures of cortical neurons.

Tau hyperphosphorylation was induced by 25nM OKA treatment and determined by Western Blotting at Thr231 and Tau-1 sites. Cytotoxicity was measured at the 24th hour of treatment. BDNF levels was measured by ELISA at the 4th, 8th and 24th hours of treatments. Cellular localization and the protein expression of BDNF were determined by immunofluorescent labeling and fluorescent intensity measurements. Our results showed that Tau phosphorylation significantly increased in the OKA treated groups when compared with control groups ($p<0.0001$). BDNF levels in the OKA treated group were significantly lower after 4th and 24th hour of treatment ($p<0.0001$) but there were no significant difference at 8th hour of treatment ($p>0.05$). While prominent BDNF immunoreactivity was seen in cytoplasm and neurites of the neurons in control groups, BDNF immunoreactivity significantly decreased in the OKA treated group ($p<0.0001$) and this attenuation was significant especially at neurites. Consequently, our results indicated that decreased BDNF levels in AD brains might be associated with the defects in axonal transport as a result of disrupted microtubule stabilization due to Tau hyperphosphorylation.

SS-06 03

Nöronal farklılaşma sürecinde perinöronal kılıf elemanlarının incelenmesi

Eskici Nazlı Fatma, Dayangaç Erden Didem

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Perinöronal kılıf (PNK), merkezi sinir sistemindeki nöronların gövdesini ve proksimal nöritlerini çevreleyen nöronal ekstraselüler matriks bileşenlerinin oluşturduğu özelleşmiş bir yapıdır. PNK yapısının temel elemanları; hyaluronan ve proteoglikan bağlayıcı protein 1 (HAPLN1), tenascin-R (TNR) ve aggrecan (ACAN) proteinleridir. Bu elemanlar Rho/ROCK sinyal yolağını aktive ederek hücre adezyonu ve sinaps organizasyonunu gerçekleştirmektedir. Nöritogenez hatalarının görüldüğü hastalıklarda PNK yapısını oluşturan genlerin ekspresyonlarının azalması ve PNK morfolojisinin bozulması, bu genlerin nöronal farklılaşma sürecinde etkili olabileceğini düşündürmüştür. HAPLN1, TNR ve ACAN genlerinin nöronal farklılaşma süreci üzerindeki etkilerini araştırmak üzere, çalışmamızda nörobiyoloji alanında sıklıkla kullanılan ve sempatik nöronlara farklılaşabilen sıçan feokromositoma hücre hattı model olarak kullanılmıştır. Farklılaşma öncesi (0.gün) ve sonrasındaki zaman dilimlerinde (3, 5 ve 7. günler) ilgili genlerin, RNA ve protein düzeyinde ifadeleri qRT-PCR ve western blot yöntemleri kullanılarak araştırılmıştır. Ayrıca nörit boyları ölçülerek ImageJ programı ile analiz edilmiştir. Çalışmamız sonucunda, farklılaşmanın 7. gününde HAPLN1 mRNA miktarında 3 kat artış, hücre içi protein

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AACGGG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT
GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CAGTAC TACCTC CAGTAC TACCTC CAGTAC TACCTC CAGTAC TACCTC
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
GGAATG GGAATG GGAATG GGAATG GGAATG GGAATG GGAATG GGAATG
ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC
CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA
AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



miktarında ise azalış saptanması; HAPLN1 proteininin hücre dışına salgılandığını düşündürmektedir. Farklılaşma öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında

TNR mRNA/ protein düzeyinin değişmediği gözlenmiştir. ACAN protein miktarının ise 7. günde 4 kat artış gösterdiği belirlenmiştir. Nörit boylarının farklılaşmayla birlikte uzadığı ve en uzun nöritin 7. günde ölçüldüğü gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Elde ettiğimiz ön bilgiler kullanılarak in vitro nörodejeneratif hastalık modellerinde (hastalıktan sorumlu gen ifadesinin susturulduğu PC12 hücre hatları kullanılarak) PNK elemanlarının hastalık patogenezindeki olası etkileri araştırılacaktır. Hücre dışı matriks elemanları ile nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişkinin aydınlatılması, benzer yolların aktive olduğu birçok hastalığın da patogenezinde ışık tutacaktır.

Investigation of perineuronal net elements during neural differentiation

Eskici Nazlı Fatma, Dayangaç Erden Didem

Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Ankara

Perineuronal nets (PNN) which are specialized substructures of neural extracellular matrix, surround cell soma and proximal neurites of neurons. One of the major elements of PNN are hyaluronan and proteoglycan link protein (HAPLN1), tenascin-R (TNR) and aggrecan (ACAN) proteins. These elements activate Rho/ROCK pathway, provide adhesion and synapse organization. Their expressions decrease in diseases caused by neuritogenesis defects suggesting that these elements can be related to neural differentiation. In order to investigate the effects of HAPLN1, TNR and ACAN during neural differentiation; PC12 cell line which is derived from rat pheochromocytoma was used as a differentiation model. In order to determine mRNA and protein levels, qRT-PCR and western blot were performed before and after differentiation (day 3,5,7). Also neurite lengths were analyzed with ImageJ software. Our study demonstrated that, HAPLN1 mRNA level showed 3 fold increase at day 7 compared to non differentiated state, whereas cellular HAPLN1 protein level showed a decrease indicating that HAPLN1 protein may be secreted. TNR mRNA/ protein levels remained unchanged. On the other hand, the amount of cellular ACAN protein showed 4 fold increase at day 7. Also it was observed that the longest neurite was detected at day 7. The results were found statistically significant ($p<0,05$). This preliminary data will be used for further investigation of the potential role of PNN elements in neurodegenerative disease pathogenesis (in vitro disease models will be established in PC12 by gene silencing). It will also provide information on the pathogenesis of other diseases in which similar pathways are regulated.

SS-06 04

Glioma hücrelerinde oksidatif stres koşullarında kafeik asidin CaMK II protein düzeylerine etkisi

Akın Demet¹, Farah Adriana², Yapışlar Hande¹, Özdaş Şule¹, Sarioğlu Türkan¹, Ketenci Sema¹

¹Istanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

²Instituto de Nutrição, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil

Fenolik bileşikler bitkisel yiyeceklerde bulunan ve insanlarda önemli antioksidan rol oynayan sekonder metabolitlerdir (1). Hidroksisanimik asitler bitkilerde yaygın bir şekilde bulunan fenolik bileşiklerdir. Ancak kahve bu bileşiklerin doğadaki en önemli kaynağıdır (2). Kafeik asit kahve alımıyla vücutta ortaya çıkan bir metabolittir. Kafeik asitin konsantrasyon bağımlı antioksidan etkisi in vitro deneylerde gösterilmiş olmasına karşın hücre içi sinyal iletimini etkileyip etkilemediği iyi bilinmemektedir (3,4). Bazı hücrelerde oksidatif stress hücre içi kalsiyum düzenlenmesini incelemek için model olarak kullanılmaktadır. Ca(2+)/kalmodulin-bağımlı protein kinaz II, CaMK II, oksidatif stresle aktive olur ve miktarı artar (5). Bu çalışmada kafeik asitin oksidatif stres koşullarında CaMK II protein düzeyleri üzerine düzenleyici etkisi C6 glioma hücrelerinde Western Blot yöntemi ile incelenmiştir. Hücreler Grup 1; kontrol, Grup 2; H₂O₂, Grup 3; kafeik asit, Grup 4; H₂O₂ + kafeik asit olmak üzere 4 grup halinde deneye alınmıştır. Sonuçlar Graph Pad Prism programı kullanılarak analiz edilmiştir. Beklendiği gibi H₂O₂ uygulamasından sonra CaMK II protein düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 1.8 kat artmıştır. Tek başına kafeik asit uygulaması ile kontrol grubu arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. H₂O₂ uygulamasından sonra kafeik asit eklenen grupta ise kontrol grubuna göre sadece 1.3 kat artış görülmüştür. Bu sonuçlar kafeik asitin dolayısıyla kahve metabolitlerinin hücrede oksidatif hasarı önleyebileceğini düşündürmektedir.

References:

- [1].Evans,et al, Free Radic. Biol.Med. 20: 933–956,1996; [2]. Farah et al J. agric. Food Chem, 53, 1505-1513, 2005 [3].Marinova et al, Food Chem.114:1498–1502, 2009; [4].Maury & Devasagayam. Food and Chem. Toxicol. 48: 3369–3373, 2010 [5] Song et al. Free Radic. Biol. Med, 51(9):1708-16, 2011.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
AGCTCT CAACGG TTTA AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTCTACTG CAGT CAGTCT
ACACCATCT CAGTCT CAGTCT
ATAAAGGTG TAAA TAAA
AAGAGATAGAA GAGA GAGA
AGGCTT CACCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCGG TAGAGC TAGAGC
GGCTAG TAGAGC TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Effect of caffeic acid on CaMK II protein levels in glioma cells at oxidative stress condition

Akın Demet¹, Farah Adriana², Yapışlar Hande¹, Özdaş Şule¹,
Sarıoğlu Türkan¹, Ketenci Sema¹

¹School of Medicine, Istanbul Bilim University; Istanbul

²Instituto de Nutrição, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil

Phenolic compounds are secondary metabolites in plant foods that play important antioxidant role in plants and humans [1]. Hydroxycinnamic acids are phenolic compounds widely distributed in plants but coffee is one of the major sources in nature[2]. After coffee intake, caffeic acid is one of the main primary metabolites in the human body. It is well known that caffeic acid exerts concentration-dependent antioxidant activity in vitro but [3,4] but it is not well known whether this activity actually occurs inside the cells. Oxidative stress remodels Ca(2+) signaling in several cells. Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II) is activated by oxidative stress, and therefore its expression increases upon oxidative stress [5] In this study, we investigated the modulatory effect of caffeic acid on CaMK II protein levels in increased oxidative stress conditions. We performed Western Blot using proteins from glioma cells. Cultured cells were divided into 4 treatment groups: 1) negative control; 2) H₂O₂; 3) caffeic acid; 4) caffeic acid+ H₂O₂. Data was processed by Graph Pad Prism. As expected, a 1.8 fold increase in the levels of CaMK II protein was observed after treatment with H₂O₂, compared to negative control group. Although there was no difference between caffeic acid administrated group and control group, in group 4 the increase in CaMK II protein expression was attenuated by the presence of caffeic acid to 1.3 fold comparing to control (p<0.05). The present results indicate that caffeic acid and therefore coffee metabolites may act preventing cell oxidative damage.

Gen Teknolojileri
Gene Technologies



SS-07 01

Diyabet Tedavisinde HIV tabanlı lentivirus aracılı Glukagon benzeri peptid-1 gen aktarımının terapötik etkileri

Taşyürek Mükerrerem Hale¹, Altunbaş Hasan Ali², Canatan Halit³,
Şanlıoğlu Salih¹

¹Gen ve Hücre Tedavi Merkezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya, Türkiye, 07058

²İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya, Türkiye, 07058

³*Tıbbi Biyoloji AD, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Melikgazi, Kayseri, Türkiye, 38039*

Amaç: Glukagon-benzeri-peptid-1(GLP1); birçok fonksiyonel özelliği ile birlikte insülinotropik etki gösteren inkretin hormonlardan biridir. 1 Tip 2 Diyabet(T2DM) için potansiyel terapötik peptid olan GLP1'in T2DM tedavisinde klinik uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi için, in vivo stabil GLP1 ekspresyonu sağlayabilecek insan GLP1 kodlayan HIV tabanlı lentiviral vektörlerin T2DM hayvan modelinde in vivo etkilerinin araştırılması hedeflendi.

Yöntem: Gateway teknolojisiyle GLP1 kodlayan lentiviral vektör üretimi gerçekleştirildi. LentiGLP-1 ile transdükte hücrelerde cAMP üretim ve Glukoz indüklü insülin salınım(GIIS) testi ile fonksiyonel testler gerçekleştirildi. İn vitro test edilen LentiGLP-1 vektörleri, yüksek yağ içerikli yem ile beslenen STZ indüklü T2DM Sprague Dawley sıçanlarına intraperitoneal yolla enjekte edildi. Kan glukoz seviyelerinin takibi, insülin duyarlılık ve glukoz tolerans testleri yapıldı. Kan lipid profillerinin incelenmesi amacıyla plazma trigliserit ve kolesterol seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Üretilen lentiviral vektörlerle transdükte edilen MIN6 hücrelerinde cAMP üretimindeki artış ile birlikte, GII5'inde da artış belirlendi. İn vivo LentiGLP-1 uygulaması ile diyabetik sıçanların kan glukoz seviyelerinin azaldığı; insülin duyarlılık ve glukoz toleranslarının geliştiği saptandı. Sıçanların kolesterol seviyelerinde bir değişiklik olmadan plazma trigliserit seviyelerinin normalize olduğu belirlendi.

Sonuç: Sentetik DNA dizisinden Gateway teknolojisi kullanılarak üretilen insan GLP1 kodlayan lentiviral vektörlerin in vitro koşullarda fonksiyonel olduğu ve insülinotropik aktivite gösterdiği belirlendi. İn vivo LentiGLP-1 aktarımıyla, diyabetik Sprague Dawley sıçanların insülin duyarlılık ve glukoz toleranslarının geliştiği ve sıçanların kan glukoz seviyelerinin iyileştiği gözlemlendi. Plazma trigliserit seviyelerinin de normalize oluşu ile birlikte LentiGLP-1 vektörünün T2DM hastalarının tedavisinde bir gen terapi stratejisi olarak değerlendirilebileceği öngörülmektedir

Therapeutic outcomes of an HIV-based lentivirus mediated Glucagon-like peptide-1 gene delivery for diabetes treatment

Taşıyürek Mükerrerem Hale¹, Altunbaş Hasan Ali², Canatan Halit³,
Şanlıoğlu Salih¹

¹Gene and Cell Therapy Center of Akdeniz University Hospitals, Antalya, 07058, Turkey

²Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, 07058, Turkey

³Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, 38039, Turkey

Aim: Glucagon-like-peptide1(GLP1) is an incretin hormone considered as a potential therapeutic agent for type 2 diabetes(T2DM) treatment.¹ Thus, a third generation of an HIV based human GLP1 encoding lentiviral vector (LentiGLP1) was generated and its anti-diabetic efficacy was tested in a high fat diet/low dose STZ(HFD/l dSTZ) induced experimental animal model of T2DM.

Method: LentiGLP1 was produced using Gateway Technology and its functional properties have been confirmed using glucose stimulated insulin secretion assays(GSIS) and cAMP production. LentiGLP1 vectors were administrated to HFD/IdSTZ induced T2DM Sprague Dawley rats via intraperitoneal(IP) route. Blood glucose levels(BGL) were recorded and insulin sensitivity(IS) and glucose tolerance(GT) tests were performed. To evaluate blood lipid profiles, plasma triglyceride and cholesterol levels were analysed.

Results: Increased cAMP levels and enhanced GSIS were detected in LentiGLP1 transduced MIN6 cells. In vivo administration of LentiGLP1 resulted in reduction of BGL; improvement in IS and GT of diabetic rats. Plasma triglyceride levels were reduced in LentiGLP1 injected rats.

Conclusion: IP delivery of LentiGLP1 into diabetic rats drastically reduced blood glucose levels and concurrently improved insulin sensitivity and glucose tolerance. Plasma triglyceride levels were also normalized in LentiGLP-1 injected diabetics without altering blood cholesterol. Based on these findings, it is safe to suggest that LentiGLP-1 vector should be assessed as a novel gene therapy modality for the treatment of patients with T2DM.

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTACG AGCGG GGACAG ATTACG AGCGG
TATCCA CTGCTC CCAGC TATCCA CTGCTC CCAGC
CGGTATCTGC ACACCATCT GGTG CGGTATCTGC ACACCATCT
GGAATG AATAAGGTG GGAATG AATAAGGTG GGAATG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



SS-07 02

GLP1 gen replasman tedavisinin Tip 2 Diyabet Sprague Dawley Sıçanlarda rezidüel adacık replikasyon ve rejenerasyonu üzerindeki etkisinin incelenmesi

Olgun Hazal Banu¹, Taşyürek Mükerrer Hale¹, Altunbaş Hasan Ali², Canatan Halit³, Şanlıoğlu Salih¹

¹Akdeniz Üniversitesi Gen ve Hücre Tedavi Merkezi, Antalya

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya

³Tıbbi Biyoloji AD, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Melikgazi, Kayseri, Türkiye, 38039

Glukagon benzeri peptid1(GLP1); insülinotropik etkili antidiyabetik özellikte bir inkretin hormondur.1 Tip 2 Diyabet(T2DM) hastalarında glukoz metabolizmasındaki bozukluklarla birlikte inkretinlerin yetersizliği de görülmektedir. Dolayısıyla, diyabet tedavisinde yeni bir terapötik ajan olarak değerlendirilen GLP1'in, pankreatik adacıklardaki ekspresyon seviyelerini T2DM hayvan modelinde araştırmayı hedefledik. Sprague Dawley(SD) sıçanlarda yüksek yağlı besleme sonrasında intraperitoneal(IP) 40mg/kg streptozotosin(STZ) enjeksiyonu ile diyabet indüklendi. Ardından, bir grup sıçana IP LentiGLP1 uygulandı. İnsülin duyarlılık ve Glukoz tolerans testleri sonrasında sıçanlar sakrifiye edildi. Disekte pankreas kesitlerinde insülin, GLP1 ve GLP1R'e karşı antikorlarla yapılan immünohistokimyasal(IHC) analizler sonrasında insülin pozitif beta hücre alanı belirlendi. GLP1 ve GLP1R boyaması skorlanarak diyabet, kontrol ve LentiGLP1 uygulanan gruplar karşılaştırıldı. Diyabet sıçanlarda hiperglisemi(>=400mg/dl), insülin dirençliliği ve glukoz intoleransı saptandı. Bu sıçanların adacık kitlesinin %96 oranında; GLP1 ve GLP1R skorunun ise %60 oranında azaldığı belirlendi. LentiGLP1 uygulanan grupta, insülin pozitif beta hücre kitlesinin %45 oranında olduğu, GLP1 ve GLP1R skorunun ise kontrol gruplarından farklı olmadığı gözlemlendi. Beta hücre kaybı sonucu diyabet gelişimiyle birlikte pankreatik adacıklarda GLP1 ve GLP1R skorunun azaldığı belirlendi. Diyabetik sıçanlarda IP LentiGLP1 enjeksiyonu sonrasında adacıklardaki insülin pozitif beta hücre kitlesindeki artış, GLP1 gen aktarımının rezidüel adacıklardaki replikasyonu indükleyerek beta kitlesinde artışa yol açabileceğini göstermiştir. Ayrıca, adacık alanı dışında, asiner ve duktal hücreler yakınında gözlenen küçük hücreli gruplarda insülin pozitif alanlar saptandı. Bu immünohistokimyasal gözlemler, GLP1 gen aktarımının pankreasta farklı hücre tiplerinden beta hücre neogenezini indüklemiş olabileceğini göstermektedir.

Outcome of Glucagon like peptide-1 gene delivery on pancreatic islets of Type 2 Diabetic Obese Sprague Dawley Rats

Olgun Hazal Banu¹, Taşyürek Mükerrer Hale¹, Altunbaş Hasan Ali², Canatan Halit³, Şanlıoğlu Salih¹

¹Gene and Cell Therapy Center of Akdeniz University Hospitals, Antalya, 07058, Turkey

²Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, 07058, Turkey

³Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, 38039, Turkey

Glucagon like peptide1(GLP1) is an incretin hormone with antidiabetic properties and insulinotropic effects.1 Since insufficient incretin secretion and glucose metabolism disorders are observed in Type 2 diabetes(T2DM), we wanted to analyze any fluctuation in GLP1 expression on pancreatic islets of T2DM animal model. SD rats were fed with high fat diet prior to induction of diabetes by intraperitoneal(IP) STZ administration. Then, LentiGLP1 vectors were injected into diabetic rats. Animals were sacrificed after insulin sensitivity and glucose tolerance tests. Insulin positive(+) beta cell areas on pancreatic sections were determined via immunohistochemical analysis using antibodies developed against insülin, GLP1 and GLP1receptor(GLP1R). Subsequently, three different groups(T2DM&Control&LentiGLP1) were compared in regard to GLP1 and GLP1R expression. Diabetic obese rats exhibited hyperglycemia(>=400mg/dl), insulin resistance and glucose intolerance. 96% loss of beta cell area with a drastic decrease in GLP1 and GLP1R expression were detected in these rats. On the contrary, LentiGLP1 administrated rats displayed %45 insulin(+) beta cell area following STZ administration without any alteration in GLP1&GLP1R expression compared to the control group. GLP1 and GLP1R expressions decreased in pancreatic islets of diabetic obese rats are most likely due to beta cell loss following STZ injection. However, LentiGLP1 injection resulted in increased insulin(+) beta cell area in STZ injected obese animals which is an indication of beta cell replication and/or neogenesis. Moreover, small insulin(+) cell clusters observed in acinar and ductal pancreatic regions are still under our close scrutiny.

Kök Hücre Biyolojisi ve Rejeneratif Tıp
Stem Cell Biology and Regenerative
Medicine

TCCACG AGTGT TCCACG AGTGT TCCACG AGTGT
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTAT TACCTG CGGTAT TACCTG CGGTAT TACCTG
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTGT CGAGTGT CGAGTGT CGAGTGT CGAGTGT
ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGT TAGAGC AGGCCG TGGGT TAGAGC
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



SS-08 01

Tanımlanmış Faktörler İle Uyarılmış Lösemi Kanseri Hücre Morfolojilerinin 3D Hologram Mikroskop ile Değerlendirilmesi

Gonca Sevil¹, Yılmaz Süslüer Sunde¹, Balcı Tuğçe¹, Kayabaşı Çağla¹, Özmen Yelken Besra¹, Biray Avcı Çığır¹, Türkel Sezai², Gündüz Cumhur¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD İzmir

²Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik AD Bursa

Terapötik ilaçlara duyarlı olan kanserin tedavi sürecindeki ilaç başarısının düşmesi ve hastalığın nüksetmesi, dirençli kanser kök hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Kanser tedavisinde kanser kök hücrelerinin moleküler mekanizmaları ve ilaçlara yanıtı için araştırmaların yapılmasının yanı sıra morfolojik özelliklerinin de belirlenmesi gerekmektedir. Kanser kök hücrelerinin az bulunması ve onların izolasyonundaki zorluklar bu araştırmaların gerçekleştirilmesini zorlaştırılmaktadır. Bu amaçla Yamanaka ve ark. tarafından tanımlanmış faktörler kullanılarak lösemi kanser hücrelerinden lösemi kanser kök hücreleri indüklenmiş ve 3D hologram mikroskop kullanılarak morfolojik özellikleri incelenmiştir. Tanımlanmış faktörler; Oct3/4, SOX2, klf4, cMYC genlerini içeren ticari olarak elde edilmiş plazmitler E. coli TOP10 suşunda çoğaltılmış ve KML hücre hattı K562'ye lipofektamin ile aktarılmış ve 3D hologram mikroskopta 24 saate kadar morfolojik incelemesi ve veri analizleri gerçekleştirilmiştir. K562 hücre hattı transfeksiyonun 15. gününde 3D hologram mikroskopta dakikada 1 çerçeve olacak şekilde (841 çerçeve) 14 saatlik incelemesinde bir hücrenin hareket analizinde elde edilen bulgular; başlangıçtan itibaren toplam hareketlilik 3.108,3 µm, hücrenin hareket hızı 1.283,4 µm/h ve göç edilen mesafe 331 µm olarak belirlendi. Mikroskopta incelenen alan 1.116 mm² olup bu alandaki başlangıçta 526 hücre 14. saatin sonunda 502 hücre sayıldı. Hedef hücrenin başlangıçtaki alanı 375,6 µm², hacmi 3,49e3 µm³, maksimum/ortalama kalınlık 14,4/9,30 µm ve çevresi 68,5 µm 14. saatin sonunda alan 371,1 µm², hacmi 3,78e3 µm³, maksimum/ortalama kalınlık 15,2/10,2 µm ve çevresi 70,2 µm olarak saptandı. Transfeksiyon ajanı uygulanan hücrelerdeki morfolojik değişimlerin eş zamanlı olarak değerlendirilmesi ve lazer aracılığıyla da hücreye ait tüm özelliklerin gerçek boyutlarında elde edilmesi hücre değişimlerinde benzersiz bulgular sağlamıştır. Bu tür mikroskopların hücre morfolojisi çalışmalarında kullanılmasını önermekteyiz.

The Leukemia Cancer Cell Morphology which Induced with defined factors Evaluate by 3D Holographic Microscopy

Gonca Sevil¹, Yılmaz Süslüer Sunde¹, Balcı Tuğçe¹, Kayabaşı Çağla¹, Özmen Yelken Besra¹, Biray Avcı Çığır¹, Türkel Sezai², Gündüz Cumhur¹

¹Ege University Faculty of Medicine Department of Medical Biology İzmir

²Uludag University Faculty of Arts and Sciences Department of Molecular Biology and Genetics Bursa

Reduction in drug's success rate in treatment of cancer and relapse is due to existence of resistant cancer stem cells (CSC). It may be determined in morphological features as well as molecular mechanisms and response to drugs of CSC have investigated in cancer treatment. The less existence of CSC and difficulties in isolation is made more difficult realization of research. For this purpose leukemia CSC have been induced from leukemia cells using factors are defined by Yamanaka et al. Morphological characteristics have been examined by using 3D hologram microscope (3DHM). Commercially obtained plasmids containing defined factors Oct3/4, Sox2, Klf4, cMYC were replicated in E.coli-TOP10-strain and were transfected in CML cells K562 by Lipofectamin, morphological examination and data analysis was performed by using 3DHM. The findings obtained within 14 hours of study from analysis of movement of K562 cells in day 15 of transfection by 3DHM set to be one frame/minute (841 frames). Total mobility 3,108.3µm, motility speed 1,283.4µm/h, distance of migration 331µm was defined from beginning to end. Examined area is 1,116mm² and 526 cells at the beginning and 502 cells at the end were counted. Target cell has 375.6µm² area, 3,49e3µm³ volume, maximum/average thickness of 14.4/9.30µm, 68.5µm perimeter-length in the initial and at the end of 14 hours 371.1µm², 3.78e3µm³, 15.2/10.2µm, 70.2µm respectively. Simultaneously evaluating morphological changes of transfected cells and obtaining actual size of all properties of cells using laser have provided unique findings in cell transformation. We recommend the use of this type of microscope in cell morphology studies.

Hücre Yaşlanması ve Hücre Ölümü

Cell Aging and Cell Death

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG AGCTGT
GGACAG ATTACG GGACAG ATTACG GGACAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA
CGGTAC TACGG CAGC GTCG CAGC
ACACCATCT CAGCTG ACACCATCT CAGCTG ACACCATCT
ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGGCG TAGAGC AGGGCG TAGAGC AGGGCG
GGCTAG TCGT GGCTAG TCGT GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



SS-09 01

İnsanda İnternal Apoptotik Yolağı Düzenleyen Uzun Kodlamayan RNA'ların Transkriptomik Yaklaşımına Belirlenmesi

Akgül Bünyamin, Ahmadov Ulvi, Sweef Osama, Nalbant Ayten
İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir

Hücre içi homeostazın sağlanması açısından çok önemli olan apoptoz normal gelişim yanında otoimmün ve kanser gibi önemli hastalıklarla da bağlantılıdır. Biyokimyasal ve genetik analizler sonucu apoptozun kontrol mekanizmasında görev alan bir dizi protein ve mikroRNA'lar belirlenmiştir. Post-genomik çağıdaki son çalışmalar genomda bir dönem 'çöp' DNA olarak belirlenen bölgelerden çok sayıda uzun kodlanmayan RNA'ların (ukmRNA) keşfine yol açmıştır. Bu çalışmada, apoptozun tetiklendiği HeLa hücrelerinde farklı ifade edilen ukmRNA'ların belirlenebilmesi için iki anti-kanser ilaç, doksorubisin ve doksorubisin, kullanılmıştır. Doz - ve zaman - kinetik deneylerini müteakip apoptoz seviyesi akış sitometresiyle ölçülmüş ve floresan mikroskopuyla sonuçlar teyit edilmiştir. Apoptozun intrinsik yolağının tetiklendiğini doğrulamak için biyokimyasal olarak kaspaz 3, 8 ve 9 proteinlerinin seviyeleri ölçüldü. Illumina platformunu kullanarak derin sekans analizi yapabilmek için kontrol ve ilaç ile muamele edilmiş hücrelerden üçer replika toplam RNA örnekleri elde edildi. Sekans sırasında örnekler insan genomu ile %97 eşleşmiştir. Doksorubisin ve cisplatin muamelesi hücrelerde sırası ile 213 ve 624 adet ukmRNA'nın farklı ifade edilmesine neden olmuştur (an ez 2 kat, $P < 0.05$). İlginç olarak, bazı ukmRNA'lar apoptozu düzenlediği bilinen protein kodlayan genlere veya miRNA'lara ya antisens, ya da bu genlerin yakın civarlarında bulunmaktadır. Son olarak, belirlenen 4 adayın endojen ifadeleri qPCR ile doğrulandı. Sonuçlar açık bir şekilde ukmRNA'ların apoptozun tetiklendiği hücrelerde yaygın bir şekilde farklı ifade edildiğini göstermektedir. Adayların fonksiyonel karakterizasyonu ukmRNA'ların apoptozdaki rollerinin moleküler düzeyde anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Identification in Human of Long Non-coding RNAs that Regulate Internal Apoptotic Pathway By A Transcriptomics Approach

Akgül Bünyamin, Ahmadov Ulvi, Sweef Osama, Nalbant Ayten
Izmir Institute of Technology, Department of Molecular Biology and Genetics, İzmir

Apoptosis, which is essential for cellular homeostasis, is associated not only with normal development but also with important diseases such as autoimmune diseases and cancer. Biochemical and genetic analyses identified a number of proteins and microRNAs involved in the regulation of apoptosis. Recent developments in the post-genomic era have led to the discovery of a plethora of long non-coding RNAs (lncRNAs), which were once thought to be unfunctional junk DNA in the genome. We used two cancer therapeutics drugs, cisplatin and doxorubicin, to identify lncRNAs differentially expressed in apoptotic HeLa cells. Following dose- and time-kinetics experiments the level of apoptosis was measured by Flow Cytometry and was further verified by Fluorescence Microscopy. Caspase 3, 8 and 9 protein levels were measured biochemically to confirm that the intrinsic apoptotic pathway was triggered. Three replicates of total RNAs were prepared from both control and drug-treated cells for deep-sequencing using the Illumina platform. The resulting reads matched to the human genome greater than 97%. Cisplatin and doxorubicin treatments led to the differential expression of 624 and 213 lncRNAs, respectively (2-fold or higher, $P < 0.05$). Interestingly, a number of lncRNAs appear to be antisense to or located in the close proximity to protein-coding genes or miRNAs known to be key regulators of apoptosis. Lastly, qPCR was used to confirm endogenous expression of 4 selected candidates. Results clearly suggest that many lncRNAs are differentially expressed during apoptosis. Functional characterization of candidate lncRNAs may reveal important insight into apoptosis at the molecular level.

Gelişimin Moleküler Biyolojisi
Development of Molecular Medicine

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AACGGG CGTGAA
AGCTGT TTGA AAGGCA TTGA AAGGCA TTGA AAGGCA
GGACAG ATTGAG AGCG AGCG AGCG AGCG
TATCCA CTGCTC CAGC CAGC CAGC CAGC
CGGTGT TACCTC CAGC CAGC CAGC CAGC
ACACCATCT CAGC CAGC CAGC CAGC
GAGTGT TACCTC CAGC CAGC CAGC CAGC
ATAAGGTT TACCTC CAGC CAGC CAGC CAGC
AAGAGATAGAA CAGC CAGC CAGC CAGC
AGGCTT CAGCT CAGC CAGC CAGC CAGC
CTCTAC CAGC CAGC CAGC CAGC
CTCTCA CAGC CAGC CAGC CAGC
AGGCGG TGGGT TAGAGC TGGGT TAGAGC
GGCTAG TGGGT TAGAGC TGGGT TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



SS-10 01

Preimplantasyon embriyo gelişim duraklamasında infertilite ile ilişkili paternal ve maternal faktörlerin araştırılması

Ozsait Selcuk Bilge¹, Bulgurcuoğlu Kuran Sibel², Erkan Yeşim²

¹*İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İnfertilite Bilim Dalı, IVF Laboratuvarı*

Amaç: Preimplantasyon dönem embriyo gelişimi genomik aktiviteye bağlı olarak, yapısal, hücrel ve biyokimyasal değişimlerin meydana geldiği kritik bir evredir. Bu süreç içerisinde gelişim için uygun olmayan fizyolojik veya çevresel şartların varlığında hücrel stres yolları tetiklenmekte, gelişimde duraklama olmaktadır. Bu çalışmada infertilite endikasyonu ve in-vitro embriyo gelişim kapasitesi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, 1998-2011 yılları arasında gerçekleştirilen 989 yardımcı üreme tedavisi (YÜT) siklusunda elde edilen toplam 10664 yumurta ve 6776 embriyoya ait bilgiler analiz edilmiştir. Çiftlerde birden fazla eşlik eden infertilite hikayesi bulunmamaktadır. Ovülasyon indüksiyonu ve yardımcı üreme teknikleri standart prosedürler kullanılarak yürütülmüştür. Çalışma toplumu infertilite nedenine bağlı olarak 5 farklı grup altında (endometriyozis (n=95), tubal faktör (n=155), ovuluar faktör (n=62), erkek faktörü (n=382) ve açıklanamayan infertilite (n=292)) incelenmiştir. İstatistiksel analizlerde One-way ANOVA, Chi-kare ve Perason korelasyon testleri kullanılmıştır.

Bulgular: Tüm çalışma toplumunda ortalama kadın yaşı 32,06 (±5,01) ve erkek yaşı 35,9 (±5,42) olarak tespit edilmiştir. Endometriyozis olgularında diğer gruplar ile karşılaştırıldığında fertilizasyon oranının anlamlı düşüş olduğu gözlenmiştir (p<0,0001). Diğer yandan, elde edilen yüksek kaliteli embriyo sayısı gruplar arasında anlamlı değişim göstermezken, açıklanamayan infertilite grubunda gelişimi duraklayan embriyo sayısının yüksek olduğu bulunmuştur (p=0,027). Bununla birlikte, implantasyon oranının infertilite grupları arasında anlamlı bir değişim göstermediği tespit edilmiştir.

Tartışma: Farklı infertilite endikasyonları nedeni ile gerçekleştirilen YÜT'leri sonucunda gruplar arasında in-vitro embriyo gelişim kapasitesinin ve adaptasyon potansiyelinin farklı etkilendiği gözlenmiştir.

Sonuç: In-vitro embriyo gelişiminin infertilite nedeninin altında yatan moleküler patogeneze etkilendiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, kaliteli embriyo gelişimi gerçekleştikten sonra gelişen embriyonun implantasyon potansiyelini koruduğu ve gebeliğin devam ettiği gözlenmiştir.

Evaluation of infertility related paternal and maternal factors in preimplantation embryo developmental arrest

Ozsait Selcuk Bilge¹, Bulgurcuoğlu Kuran Sibel², Erkan Yeşim²

¹*Istanbul University, Institute of Experimental Medicine, Department of Genetics, Istanbul*

²*Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Infertility, IVF Laboratory*

Background-Aim: Preimplantation stage embryo development is a critical period where structural, cellular and biochemical changes take place depending on genomic activity. During this stage non-optimized environmental and physiological conditions trigger cellular stress pathways and lead to arrest in embryonic development. In this study, association between infertility indications and in-vitro embryo development potential was evaluated.

Material-Methods: A total of 10664 oocytes and 6776 embryos generated from 989 ART cycles performed between 1998 and 2011 were analyzed in this retrospective study. None of the couples were diagnosed with more than one infertility indication. Ovulation inductions and assisted reproduction techniques were performed using standard protocols. Study population was analyzed in 5 groups depending on infertility indications (endometriosis (n=95), tubal factor (n=155), ovulatory factor (n=62), male factor (n=382), unexplained infertility (n=292). One-way ANOVA, Chi-square and Pearson correlation tests were used in analysis.

Results: In study population mean female and male ages were 32.06 (±5.01) and 35.9 (±5.42), respectively. When compared with other groups, fertilization rate was significantly lower in endometriosis patients (p<0.0001). Numbers of high quality embryos were not different among groups, however, number of arrested embryos were higher in unexplained infertility group (p=0.027). Implantation rates were not comparable between the groups.

Discussion: In-vitro embryo developmental capacity and adaptation potential were differentially affected in embryos generated in ARTs performed for different indications.

Conclusion: We observed that underlying molecular pathogenesis in infertility effects in-vitro embryo development. However, it appears that developed embryo retains potential of implantation and is capable of achieving pregnancy.

Epigenetik
Epigenetics



SS-11 01

Otizm'de mikroRNA profili

Taheri Serpil¹, Şener Elif Funda¹, Zararsız Gökmen³, Korkmaz Kezban³, Özdemir Fadime³, Rassaulzadegan Minoo³, Özkul Yusuf²

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.D.; Betül-Ziya Eren
Genom ve Kök Hücre Merkezi

²Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik A.D.; Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi , 3Üniversitesi, Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi

Otistik spektrum bozukluğu erken çocukluk döneminde şiddetli nörolojiksel bozukluk ile başlayan ve sosyal, iletişim ve tekrarlayan davranışlar veya sınırlı ilgi gibi üç davranışsal alanda niteliksel değişikliklerle karakterizedir. Son zamanlarda, sağlık ve hastalık durumlarında microRNA (miRNA)'lar gibi küçük protein kodlamayan RNA'ların rolünün belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalar artmıştır. miRNA'lar transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel seviyelerde gen ekspresyonunun regülatörleridir. Bununla birlikte, miRNA'lar post-transkripsiyonel seviyelerdeki hedef protein düzeylerini etkileyebilirler. Bu çalışmadaki amacımız, hem otistik hastalarda hem de onların ailelerinin miRNA ekspresyon analizlerini çalışmaktır. Dokuz multipleks aile (otizm tanılı birden fazla çocuk), 28 simpleks aile (en az 1 çocuk otizm tanılı) ve toplamda 189 katılımcı bu çalışmada yer aldı. Kırk beş otistik spektrum bozukluğu hastası (aralık= 2-13 yaş, 31 erkek ve 14 kız) ve 21 yaş-cinsiyet eşleştirmeli tipik gelişimli kontrol grubu alındı. Otuz üç sağlıklı kardeş (aralık= 1-20 yaş, 17 erkek ve 16 kız) dahil edildi. Ebeveynlerden yazılı bilgilendirilmiş onay alındıktan sonra donörlerden ve sağlıklı kontrollerden kan örnekleri toplandı ve serumdan miRNA'lar izole edildi. Yüksek verimli-gerçek zamanlı PCR ile otistik spektrum bozukluklu hastalarının serumlarından 768 miRNA ekspresyon analizi yapıldı. Multipleks ailelerin miRNA analizleri sonucunda miR.19a.3p, miR.361.5p, miR.3613.3p, miR.150.5p, miR.126.3p, miR.499a.5p'nin ekspresyonları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında multipleks aile üyelerinde istatistiksel olarak anlamlı ve down regüle olduğu tespit edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda bu miRNA'ların otizm ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

*Bu çalışma, TÜBİTAK 112S570 no.lu proje desteğiyle yürütülmüştür

microRNA profiles in autism

Taheri Serpil¹, Sener Elif Funda¹, Zararsız Gökmen³, Korkmaz
Kezban³, Özdemir Fadime³, Rassaulzadegan Mino³, Özkul Yusuf²

¹Erciyes University, medical Faculty, Department of Medical Biology; Betül-Ziya Eren Genome and Stem Cell Center, Kayseri, Turkey

²Erciyes University, medical Faculty, Department of Medical Genetics; Betül-Ziya Eren Genome and Stem Cell Center, Kayseri, Turkey

³Betül-Ziya Eren Genome and Stem Cell Center, Erciyes University, Kayseri, Turkey

Autism spectrum disorders(ASD) is severe neurodevelopmental disorders with early childhood and characterized by qualitative alterations in three behavioral areas such as social, communication and repetitive behaviors or restricted interests. Recently, studies have increased to determine the role of small non-coding RNAs, such as microRNAs (miRNAs), in health and disease situation. miRNAs are regulators of gene expression at the transcriptional and post-transcriptional levels. Additionally, miRNAs can influence target protein levels at the post-transcriptional level. It is with this goal that we planned to study miRNA expression in autism patients and their families. Nine multiplex families(more than 1 child with autism diagnosis), 28 simplex families(1 child with autism) and totally 189 participants were enrolled for this study. We included 45 patients with autism spectrum disorders(range = 2 to 13 years; 31 males and 14 females) and 21 age and sex-matched typically developed control group(range = 3 to 16 years; 10 males and 11 female). Thirty-three healthy siblings (range = 1 to 20 years; 17 males and 16 females) were involved. Blood samples were collected from the donors and healthy controls and then miRNAs isolated from sera. The expression analysis of 768 miRNAs was performed in the sera of autism spectrum disorders patients by high-throughput real-time PCR. Results of the multiplex families' miRNAs analysis compared with control group, it's shown that multiplex family members' miR.19a-3p, miR.361-5p, miR.3613-3p, miR.150-5p, miR.126-3p, miR.499a-5p expressions determined statistically significant and down regulated. The results of the analysis, we suggest that these miRNAs may be associated with autism.

**This work was supported by TUBITAK project no: 112S570*

SS-11 02

Epigenetik faktörlerin ailevi Akdeniz ateşi hastalığının moleküler patofizyolojisi üzerine etkisi

Akkaya Ulum Yeliz¹, Balcı Peynircioğlu Banu¹, Batu Ezgi Deniz²,
Güler Cansın¹, Karadağ Ömer³, Kalyoncu Umur³, Ertenli Ali İhsan³,
Kiraz Sedat³, Özen Seza², Yılmaz Engin¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Ünitesi, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Ünitesi, Ankara

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif olarak kalıtılan otoinflamatuvar bir hastalıktır. AAA hastalığında fenotipik heterojenite önemlidir. MEFV geni ya da inflamatuvar yollardaki diğer genler üzerindeki epigenetik düzenlemelerin, hastalığın genotip-fenotip ilişkisinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, hasta ve kontrol gruplarında epigenetik

mekanizmalardan DNA metilasyonu ve mikroRNA (miRNA) ifade düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma için, 6 sağlıklı (-/-), 6 hasta (M694V/M694V), 6 hasta-taşıyıcı (M694V/-) ve 6 sağlıklı-taşıyıcı (M694V/-) bireyden kan örnekleri toplandı. İzole edilen nötrofil hücrelerinden DNA, total kandan ise RNA ve miRNA izolasyonu gerçekleştirildi. Total DNA ile bisülfite sekansı yapıldı. RNA'lerden cDNA sentezi yapıldı, DNA dizi analizi gerçekleştirildi. miRNA ifadeleri ise miRNA 2.0 Array ile belirlendi, ham veriler analiz edildi. MEFV geninin promotör bölgesinde hasta ve kontrol bireyleri arasında metilasyon paterni açısından bir farklılık belirlenmedi. MEFV cDNA ve promotör bölgesinde herhangi bir mutasyon saptanmadı ancak MEFV promotör bölgesinde -979T>C ve ekzon-1'de L57L polimorfizmleri ilk kez tanımlandı. miRNA array sonucunda miR-20a, miR-19b, miR-197, miR-574 ve let-7d aday miRNA'lar olarak belirlendi ve hedef genleri için biyoinformatik analizler yapıldı. Mir-20a, miR-197, miR-574 ve let-7d'nin TGF-beta sinyal, Toll-like reseptör, NOD-like reseptör sinyal yolağı, apoptoz ve aktin iskeleti düzenlenmesinde görev alabilecekleri düşünüldüğünden, araştırmaya bu miRNA'lar ile devam edildi. Metilasyon analizi sonucunda, promotör bölgesinde bireyler arasında değişiklik görülmemesine rağmen, MEFV geninin GC-zengin bölgelerinin de metilasyon açısından incelenmesi gerekmektedir. Diğer epigenetik düzenleyici mekanizmalardan olan miRNA'ların araştırılması sonucunda, AAA hastalığında görülen inflamasyon yollarında yer alabilecek miRNA'lar ilk kez tanımlanmıştır.

Sonuç olarak, AAA patogeneziyle ilişkili miRNA'ların belirlenmesi, tedavi için yeni hedef moleküllerinin geliştirilebilmesine ve miRNA'ların biyobelirteç olarak kullanılmalarına olanak sağlayabilecektir.

The effect of epigenetic factors on the molecular pathophysiology of familial Mediterranean fever disorder

Akkaya Ulum Yeliz Z.¹, Balcı Peynircioğlu Banu¹, Batu Ezgi Deniz²,
Güler Cansın¹, Karadağ Ömer³, Kalyoncu Umut³, Ertenli Ali İhsan³,
Kiraz Sedat³, Özen Seza², Yılmaz Engin¹

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

²Division of Rheumatology, Department of Child Health and Diseases, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

³Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autoinflammatory disorder, which shows autosomal recessive mode of inheritance. Phenotypic heterogeneity is important in FMF. It can be hypothesized that epigenetic regulations on MEFV gene or other genes in inflammatory pathways may have role in phenotype-genotype correlation of FMF. In this study, we aim to compare epigenetic mechanisms like DNA methylation and microRNA

(miRNA) expression levels between patients and controls. Blood samples were collected from 6 healthy controls (-/-), 6 patients (M694V/M694V), 6 patient-carriers (M694V/-) and 6 healthy-carriers (M694V/-). DNA is collected from neutrophil cells; RNA and miRNA were isolated from total blood. Bisulfite DNA sequencing is performed. cDNAs were analyzed by DNA sequencing. miRNA expression levels were determined by miRNA 2.0 Array. There were no differences between individuals through the methylation pattern of promoter region. We found new polymorphisms in MEFV promoter region and exon-1 named, -979T>C and L57L, respectively, although there were no mutations at these regions. Since, mir-20a, miR-197, miR-574 and let-7d found to play possible role in TGF-beta signal, Toll-like receptor, NOD-like receptor signaling pathway, apoptosis and actin cytoskeleton regulation, they were chosen as candidate miRNAs for the remaining experiments. According to methylation analysis, although there were no significant changes, further analyses should be done for GC-rich regions of MEFV gene. Some possible miRNAs that may have role in inflammatory pathways were identified in FMF for the first time in this study. As a result, determining miRNAs related with FMF pathogenesis may contribute to develop new therapeutical targets and biomarkers.

SS-11 03

Androjen Duyarlı ve Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Hücre Serilerinde Androjen Reseptörünü Hedef Alan miRNA' nın Belirlenmesi ile Hedef Aldığı Diğer Genlerle Gelişen Direnç Mekanizmasının İncelenmesi

Aktan Çağdaş¹, Kaymaz Burçin¹, Selvi Nur¹, Kıpçak Sezgi¹, Özel Buket¹, Gündüz Cumhuri¹, Çal Çağ², Kosova Buket¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

Bu çalışmadaki amacımız prostat kanseri hücre serilerinde AR' yi hedef alan miRNA' ların fonksiyonel rollerini incelemektir. Çalışmamızda AR' yi hedef alan olası miRNA' lar in silico analiz ile belirlenmiştir. Bu miRNA' ların LNCaP, LNCaP-Abl ve LNCaP-104R2 prostat kanseri hücre serilerindeki ekspresyon profilleri, AR ve PSA genlerinin mRNA seviyesindeki ekspresyon değişimleri qPCR ile; miRNA transfeksiyonu ve DHT uygulaması sonrasında 5 günlük süreçte gerçekleşen hücre proliferasyonu da WST-1 yöntemiyle analiz edilmiştir. In silico analiz sonucunda, AR genini hedef aldığı düşünülen 86 adet miRNA tespit edilmiştir. Array analizi sonrasında miR-625 ve miR-874' ün KDPK hücre serilerinde androjene duyarlı hücre serisine göre anlamlı bir şekilde daha fazla eksprese edildiği saptanmış; sonraki analizlerde bu miRNA' ların ekspresyon seviyelerini düşürmek için "anti-miR" oligonukleotitleri kullanılmıştır. Anti-miRNA-874 veya anti-miRNA-625 transfeksiyonu ile belli günlerde hücre proliferasyonunda inhibisyon saptanmıştır. Ayrıca, anti-miR-874 veya anti-miR-625 transfeksiyonu sonrasında, kontrol hücre grubuyla kıyaslandığında AR gen ekspresyon

TCCACG AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTACG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTCT TACCTG CGGTCT TACCTG
ACACCATCT CAGTTG ACACCATCT CAGTTG
AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGTT AGGCCG TGGGTT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



seviyesinin tüm hücre serilerinde arttığı, PSA gen ekspresyonunun ise LNCaP-104R2 dışındaki diğer tüm hücre serilerinde arttığı saptanmıştır. Sonuç olarak, ileride miRNA uygulamalarının kastrasyona dirençli prostat kanseri gelişimini önlemede yeni ve alternatif bir tedavi yöntemi olabileceğini düşünmekteyiz.

Defining miRNA Targeting Androgen Receptor and this miRNA's Target Genes with Investigation of Developed Resistance Mechanism in Androgen Sensitive and Castration Resistant Prostate Cancer Cell Lines

Aktan Çağdaş¹, Kaymaz Burçin¹, Selvi Nur¹, Kıpçak Sezgi¹, Özel Buket¹, Gündüz Cumhuri¹, Çal Çağ², Kosova Buket¹

¹Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Izmir

²Ege University Faculty of Medicine, Department of Urology, Izmir

The aim of this study was to investigate the functional roles of miRNAs targeting androgen receptor in prostate cancer cell lines. In the current study, miRNAs which possibly target AR were identified by in silico analyses. Expression profiling of these miRNAs, expression changes of AR and PSA genes at mRNA level for LNCaP, LNCaP-Abl and LNCaP-104R2 prostate cancer cell lines were analysed by qPCR; cell proliferation for 5 days after miRNA transfection and DHT treatment was analysed by WST-1 methods. 86 miRNAs which potentially target AR gene were identified predictively after using in silico analyses. After array analyses, it has been determined that, miR-625 and miR-874 expression levels were significantly increased in CRPC cell lines compared to LNCaP cell line; so, further analyses as “anti-miR” oligonucleotides were used to decrease expression levels of these miRNAs. After transfection of either anti-miR-874 or anti-miR-625, inhibition of cell proliferation for specific days has been determined. Furthermore, after transfections of anti-miR-874 or anti-miR-625, it has been determined that, AR gene expression levels were increased in both of the prostate cancer cell lines when compared to their control cell lines; and also PSA gene expression level was increased in all prostate cancer cell lines compared to their control cell lines, except LNCaP-104R2. In conclusion, we think that miRNA applications could constitute a new and alternative method to prevent development of castration resistant prostate cancer in the future.

Biyobelirteçler
Biomarkers



SS-12 01

**Türk Popülasyonundaki Kistik Fibrozis hastalarında
TGFB1 ve CD14 Gen Polimorfizmleri ile Hastalık Prognozu
Arasındaki İlişkinin Araştırılması**

Temurhan Sonay², Tamay Zeynep³, Gürkan Hakan², Akgül Sebahat¹,
Özçeker Deniz³, Çınar Çiğdem¹, Çağatay Penbe⁴, Aydın Filiz¹, Güler
Nermin³

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Genetik Ana Bilim Dalı, Edirne

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Alerji Bilim dalı, İstanbul

⁴Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, İstanbul

Kistik fibrozis (KF) hastalığı benzer genetik hasara sahip hastalarda fenotipi farklılık gösteren, daha çok akciğer tutulumu ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan genetik bir hastalıktır. KF akciğer hastalığına modifiye edici genlerin önemli katkısının olduğu gösterilmiştir. KF etiopatogenezinde rol oynayan en önemli modifiye edici gen TGFB1'dir. TGFB1 gen ürünü, hücre büyümesi, farklılaşması, inflamasyon ve fibrozis gibi çok sayıda fonksiyonu olan bir sitokindir. Modifiye edici genlere aday olarak gösterilen diğer bir gen ise CD14'dür. CD14, gram negatif bakterilerin dış membranlarındaki lipopolisakkaritler için bir reseptör olarak fonksiyon görür. Çalışmamıza KF tanısı alan 65 olgu ve herhangi bir akciğer hastalığı olmayan 85 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışma için TGFB1 genindeki rs1800469, rs1800470, rs8179181 SNP bölgeleri DNA dizi analizi, CD14 -159 polimorfizmi ise RFLP yöntemiyle çalışıldı. Sonuç olarak çalışmamızda, TGFB1 geni rs1800469'de TT genotipi hastalığın gelişimine karşı koruyucu, CT genotipinin hastalığın seyri üzerine olumlu bir etkisi olabileceği gösterilmiştir. TGFB1 geni rs1800469 CT genotipli hastalarda *Pseudomonas aeruginosa* kazanım yaşının daha düşük olması, hastalık prognozu üzerine olumsuz bir etki yaratabileceğini düşündürmektedir. Hastalarda, TGFB1 geni rs8179181'de CT genotipi ve T alleli gelişimi olumsuz yönde etkilerken, CC genotipinin gelişim açısından olumlu bir etkisi olabileceği görülmüştür. Çeşitli vaka kontrol çalışmalarında KF akciğer hastalığının modifiye edicileri olarak TGFB1 ve CD14 gösterilmesine rağmen sonuçlar çelişkilidir. Bu vaka kontrol çalışmalarındaki tutarsızlığın nedeninin etnik farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca KF'de karmaşık patogenezin belirlenmesi için benzer mutasyonları taşıyan fazla sayıda hastanın dahil edildiği çalışmaların yapılması gerektiğini öngörmekteyiz.

The relationship between TGFB1 and CD14 gene polymorphisms and the prognosis of the disease in Cystic fibrosis patients in Turkish population

Temurhan Sonay¹, Tamay Zeynep³, Gürkan Hakan², Akgül Sebahat¹,
Özçeker Deniz³, Çınar Çiğdem¹, Çağatay Penbe⁴, Aydın Filiz¹, Güler
Nermin³

¹Department of Medical Biology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, İstanbul Turkey

²Department of Medical Genetics, Medical Faculty, Trakya University, Edirne, Turkey

³Department of Pediatrics, Pediatric Allergy Unit, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

⁴Department of Biostatistics, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Cystic Fibrosis (CF) is a genetic disease with autosomal recessive inheritance showing different phenotypes in patients with similar defects and characterized by lung involvement. The significant role of modifying genes in lung involvement in CF was reported. The most important one taking a role in etiopathogenesis of CF is TGFB1, a cytokine with various functions such as cell growth, differentiation, inflammation, and fibrosis. CD14 is another candidate of modifying genes. It functions as a receptor for lipopolysaccharides on the outer membranes of gram negative bacteria. 65 CF patients and 85 healthy individuals with no pulmonary disease were included in our study. rs1800469, rs1800470, rs8179181 SNPs on TGFB1 gene were studied with DNA sequence analysis while CD14-159 polymorphism with RFLP method. We detected that TGFB1 gene rs1800469 TT genotype might be protective against CF while CT genotype might have positive effect on the course of CF. The lower median age for acquiring *Pseudomonas aeruginosa* in patients with TGFB1 gene rs1800469 CT genotype might cause a negative effect of the genotype on prognosis. We predict that having CT genotype and T allele in TGFB1 gene rs8179181 has a negative effect while CC genotype might have a positive effect in terms of development. The results in other case-control studies are contradictory although they show TGFB1 and CD14 as the modifying genes for CF pulmonary disease. Difference among study conclusions may result from ethnic differences between populations. Studies including more patients with similar mutations to determine complicated CF pathogenesis are necessary.

Hastalıkların Moleküler Temeli
Molecular Basis of the Disease

TCCACG AACGGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACGGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGGCG GGCTAG CGTGAA AAGGCA TTTA AACGGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACGGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGGCG GGCTAG AGTG TCCACG AACGGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACGGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGGCG GGCTAG TCCACG AACGGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACGGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGGCG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



SS-13 01

Psöriazisli Hastalarda VEGF, Fas, Fas L Gen Polimorfizmleri ile Serum VEGF, Fas ve Fas L Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Gulbo Duran Gülay¹, Kasap Mülkiye², Güneşar Ramazan³, Doğramacı Asena Çiğdem⁴, Denli Yaşar Gül⁵, Eryılmaz Naciye¹

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Hatay

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Adana

³Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

⁴Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Hatay

⁵Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Adana

Psöriazis kronik, multifaktöryel, keratinositlerin T hücre aracılı hiperproliferasyonu ve keskin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş, parlak sedefi-beyaz skuamlarla karakterize kronik, otoimmün inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Bu çalışmada psöriaziste Fas -670 A/G, Fas L -844 T/C ve VEGF 936 C/T gen polimorfizmlerinin araştırılması, serumda soluble Fas (sFas) ve FasL (sFasL) değerleri ve serum VEGF düzeylerinin belirlenmesi ve gen polimorfizmleri ile serum düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran sistemik tedavi gören 50, sistemik tedavi görmeyen 69 hasta dahil edilmiştir. Psöriazis hastası olmayan 140 sağlıklı birey kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Her üç grupta PCR-RFLP yöntemi kullanılarak Fas -670 A/G, Fas L -844 T/C ve VEGF 936 C/T polimorfizmleri çalışılmıştır. Ayrıca hasta gruplarından randomize seçilen 40 tedavi hastası, 40 tedavi hastası ve kontrol grubundan randomize seçilen 80 bireyin, mikrolisa yöntemi ile serum sFas, sFas

L ve VEGF düzeyleri ölçülmüş, gen polimorfizmleri ile serum düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında Fas -670 A/G, Fas L -844 T/C ve VEGF 936 C/T polimorfizmleri açısından anlamlı bir fark görülmemiş ancak soluble Fas ve Fas L düzeyleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. VEGF serum düzeyi CT genotipli bireylerde, CC genotipli bireylere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, çalışmamızda Fas -670 A/G, FasL gen -844 T/C ve VEGF-936 T/C polimorfizmleriyle psöriazis arasında belki doğrudan bir ilişki bulunamamıştır. Ancak hastalarda serum sFas ve sFasL düzeylerinin yüksek bulunması, bu faktörlerin hastalığın patogeneğinde önemli olduğunu göstermektedir.

Investigation of The Relation Between VEGF, Fas, FasL Gene Polymorphisms and Serum VEGF, Fas, FasL Levels In Patients With Psoriasis

Gulbo Duran Gülay¹, Kasap Mülkiye², Güneşar Ramazan³, Doğramacı Asena Çiğdem⁴, Denli Yaşar Gül⁵, Eryılmaz Naciye¹

¹Mustafa Kemal University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Hatay

²Cukurova University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Adana

³Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Kahramanmaraş

⁴Mustafa Kemal University, Medical Faculty, Department of Dermatology, Hatay

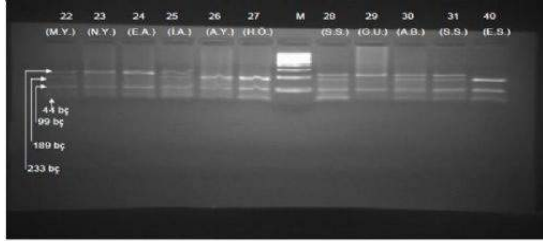
⁵Cukurova University, Medical Faculty, Department of Dermatology, Adana

It was aimed to determine the prevalence of Fas-670A/G and FasL-844T/C polymorphisms and to investigate the serum levels of soluble Fas and FasL, and also to find out any relationship between gene polymorphisms and serum levels in psoriatic patients. We also aimed at investigation of VEGF 936C/T polymorphism, serum VEGF levels and their associations. A total of 50 patients treated (having systemic therapy), 69 patients untreated (not having systemic therapy) and also, a total of 140 healthy controls were included in the study. Patients were selected among the patients who were admitted to the Departments of Dermatology of Mustafa Kemal and Cukurova University hospitals. Each of the three polymorphism groups Fas-670A/G, FasL-844T/C and VEGF 936C/T were determined using PCR-RFLP method. Furthermore, the serum levels of sFas, sFas L and VEGF were measured in randomly selected 40 treated and 40 untreated patients and 40 healthy controls using micro ELISA method. The relationship between the studied gene polymorphisms and serum levels were evaluated. In our study, there was no statistically significant difference between Fas-670A/G, FasL 44T/C and VEGF 936C/T polymorphisms in both the patient and control groups. But, soluble Fas and FasL levels in both treated and untreated patients was significantly higher than that of controls. VEGF serum levels in subjects CT genotypes were found significantly higher than in subjects with CC genotype. In our study, the gene polymorphisms of Fas-670A/G, Fas L-844T/C and VEGF-936T/C are not found directly associated with the psoriasis. However, elevated sFasL and sFasL levels in psoriatic patients showed that these factors may play an important role in the pathogenesis of the disease.

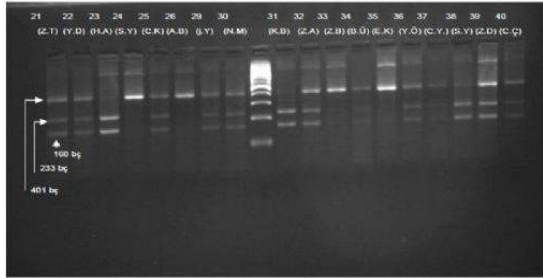


Tedavili hasta grubunda Fas Geni -670 A/G ve kontrol grubunda Fas L Geni -844 T/C polimorfizmlerine ait jel görüntüleri.

Images for -670 A/G and Fas L gene -844 T/C polymorphisms in treated and control group, in respectively.



Şekil 1a.



Şekil 1b.

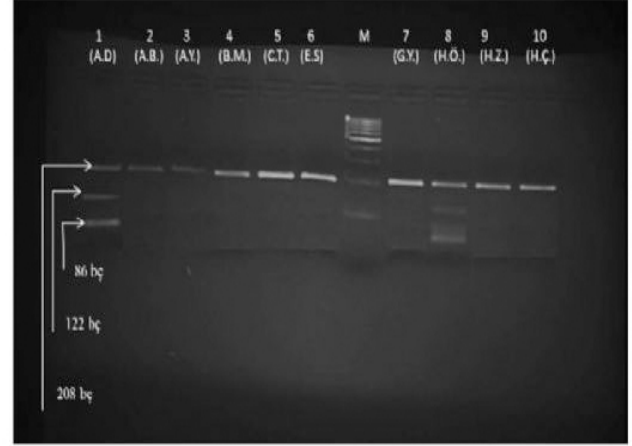
Şekil 1a. Fas Geni -670 A/G polimorfizminde tedavili hasta grubuna ait jel görüntüsü. M: Marker (100 bp), AG genotipi; 22, 25, 28, 30 ve 31 no'lu hastalar (233, 189, 99 ve 44 bp). AA genotipi; 23, 24 ve 29 nolu hastalar (233 ve 99 bp). GG genotipi; 26, 27, 40 no'lu hastalar (189, 99 ve 44 bp).

Şekil 1b. Fas L Geni -844 T/C polimorfizminde kontrol grubuna ait jel görüntüsü. M: Marker (100 bp), TC genotipi; 21, 22, 25, 29, 30, 32, 34, 36 ve 40 no'lu bireyler (401, 233 ve 168 bp), CC genotipi; 23 ve 31 no'lu bireyler (233 ve 168 bp), TT genotipi; 24, 26, 33 ve 35 no'lu bireyler (401 bp).

Figure 1a. Images for -670 A/G polymorphisms in treated patients. M: Marker (100 bp). AG genotypes: AG genotype; Line numbers; 22, 25, 28, 30 and 31 (233, 189, 99 ve 44 bp). AA genotype. Line numbers; 23, 24 and 29 (233 and 99 bp). GG genotype. Line numbers; 26, 27 and 40 (189, 99 and 44 bp). Şekil 1b. Images for Fas L gene -844 T/C polymorphisms in control group. M: Marker (100 bp). TC Genotypes: Line numbers; 21, 22, 25, 29, 30, 32, 34, 36 and 40 (401, 233 and 168 bp). CC genotypes: Line numbers; 23 and 31 (233 and 168 bp). Normal TT genotypes: Line Numbers; 24, 26, 33 and 35 (401 bp).

VEGF Geni 936 C/T polimorfizminde tedavisiz hasta grubuna ait jel görüntüsü

Images for VEGF gene 936 C/T polymorphisms in untreated patients.



Şekil 2

M: Marker (100 bp), CT genotipi; 1 ve 8 no'lu hastalar (208, 122 and 86 bp), CC genotipi; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 ve 10 no'lu hastalar (208 bp). M: Marker (100 bp). CT genotypes: Line numbers; 1 and 8 (208, 122 and 86 bp), CC genotypes: Line numbers; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 and 10 (208 bp).

SS-13 02

CLEC12A: Behçet sendromu gelişiminde olası bir yeni yatkinlik geni

Oğuz Ali Kemal¹, Taşır Yılmaz Seda², Özdağ Hilal², Akar Nejat³

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara; Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara

²Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara

³TOBB ETÜ Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara

CLEC12A, bağışıklık sistemi hücrelerinde ifade edilen, inhibitör fonksiyonlu, yeni tanımlanmış bir C-tipi lektin reseptörüdür. Xavier ve arkadaşlarının Behçet sendromunu (BS) konu alan genom boyu ifade çalışmasına ait verilerin grubumuzca yeniden analizi, BS gelişiminde olası bir CLEC12A etkisine işaret etmiştir. Bu çalışmada amacımız, Türk BS hastaları ile sağlıklı kontrol bireylerindeki CLEC12A ifade düzeylerinin belirlenmesi ve olası farklılıkların ortaya konmasıydı. Bu amaçla, 16 hafif seyirli (HB) ve 15 ağır seyirli (AB) BS hastası ile 15 sağlıklı kontrol (K) bireyi incelendi. Periferik kan hücrelerinden gerçekleştirilen total RNA izolasyonunu takiben,

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
 AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
 GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG
 TATCGA TATCGA TATCGA TATCGA TATCGA TATCGA TATCGA
 CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC
 CCGTGT CCGTGT CCGTGT CCGTGT CCGTGT CCGTGT CCGTGT
 ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
 GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT
 AATAAGGT AATAAGGT AATAAGGT AATAAGGT AATAAGGT AATAAGGT
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGCTT AGGCTT AGGCTT AGGCTT AGGCTT AGGCTT AGGCTT
 CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC
 CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA
 AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



“Human Genome U133 Plus 2.0 Array” (Affymetrix®) mikrodizini kullanılarak genom boyu ifade analizi gerçekleştirildi. Elde edilen gen ifade profili, “BRB-ArrayTools v4.4.1” ile preanalitik işlemleri takiben gruplar arasında karşılaştırıldı. Aralarında CLEC12A’nın da bulunduğu seçilmiş 12 genin ifade düzeyleri, “RealTime ready Custom Single Assays” (Roche®) kullanılarak, qRT-PCR ile valide edildi. Analizlere ait veriler Tablo 1 ve 2 ile Şekil 1’de özetlenmiştir. CLEC12A’nın BS gelişiminde rol oynadığı hipotezini destekleyen önemli bulgular şunlardır: 1. CLEC12A ifade düzeyi BS hastaları ile sağlıklı kontrol bireyleri ve hafif seyirli ile ağır seyirli BS hastaları arasında önemli farklılıklar göstermektedir. 2. BS’yi inceleyen genom boyu bağlantı analizi ve asosiasyon çalışmaları, içinde CLEC12A’yı da bulunduran 12p12-13 kromozom bölgesine işaret etmektedir. 3. CLEC12A’nın azalmış ifadesi klinikte hiperinflamatuvar yanıtlara neden olmaktadır. 4. BS dışındaki bazı inflamatuvar hastalıklarda fonksiyonel ve klinik etkileri bulunan CLEC12A polimorfizmleri gösterilmiştir. 5. BS durumunda kullanılan temel tedavi ajanı olan Kolşisin, CLEC12A ifade azalışını engellemektedir. Mevcut bulgular, yeni bir BS yatkınlık geni adayı olarak, CLEC12A üzerindeki araştırmaların sürdürülmesi gerektiğini düşündürmektedir.

CLEC12A: A possible new susceptibility gene for Behçet’s syndrome

Oğuz Ali Kemal¹, Taşır Yılmaz Seda², Özdağ Hilal², Akar Nejat³

¹Ufuk University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara; Ankara University Biotechnology Institute, Ankara

²Ankara University Biotechnology Institute, Ankara

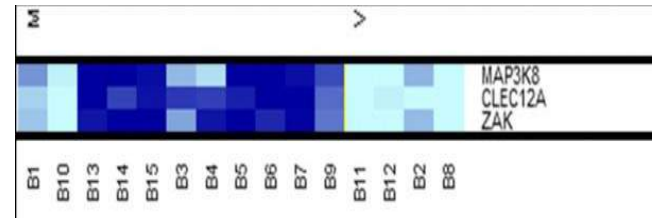
³TOBB ETU Hospital, Department of Pediatrics, Ankara

CLEC12A is a recently characterized inhibitory lectin receptor expressed on immunocytes. The reanalyses we performed on the data of the study by Xavier et al pointed to a CLEC12A effect in the pathogenesis of Behçet’s syndrome (BS). In our study, we aimed to assess the expression levels of CLEC12A among Turkish BS patients and healthy controls and to document any potential differences. Sixteen BS patients with mild disease (MB), 15 BS patients with severe disease (SB), and 15 control subjects (C) were involved. Following total RNA isolation from peripheral blood cells, whole-genome expression profiling was performed (Human Genome U133 Plus 2.0 Array, Affymetrix®). After the pre-analysis procedures, the expression data were compared between groups (BRB-ArrayTools v4.4.1). The expression levels of 12 selected genes including CLEC12A were validated by qRT-PCR (RealTime ready Custom Single Assays, Roche®). Results are presented in Tables 1 & 2 and Figure 1. Major evidence supporting the role of CLEC12A in BS pathogenesis are: 1. Patients with BS and patients with severe BS underexpress CLEC12A when compared to healthy controls and patients with mild BS respectively. 2. GWLS and GWAS of BS collectively point to 12p12-13, the chromosomal region harbouring CLEC12A. 3. Clinically, downregulation of CLEC12A is associated with hyperinflammatory responses. 4. CLEC12A polymorphisms with functional and clinical implications have been documented

in other inflammatory diseases. 5. Colchicine, a fundamental therapeutic agent used in BS opposes the downregulation of CLEC12A. The present findings encourages further research on CLEC12A as a possible new susceptibility gene for BS.

1. Xavier ve arkadaşlarına ait çalışma verilerinin yeniden analizi ile elde edilen CLEC12A ve rastgele seçilmiş diğer iki genin (MAP3K8, ZAK) ifadelerini gösteren “heatmap”

1. Heatmap representation of the expression of CLEC12A and two other arbitrarily chosen genes (MAP3K8, ZAK) based on the reanalysis of the data by Xavier et al



Kısaltmalar: B1-B15, Behçet sendromu hastaları; M, hafif seyirli Behçet sendromu grubu; V, ağır seyirli Behçet sendromu grubu.

Abbreviations: B1-B15, patients with Behçet’s syndrome; M, patients with mild Behçet’s syndrome; V, patients with severe Behçet’s syndrome.

1. Çalışmamızda (Türk) ve Xavier ve arkadaşlarının çalışmasında (Portekiz) tespit edilen gruplar arası CLEC12A ifade farklılıkları

	Kat Değişimi	Değişim Yönü	Açıklama
HB x K	2,69	Azalma	Türk HB grubunda K grubuna kıyasla azalma
AB x K	2,08	Azalma	Türk AB grubunda K grubuna kıyasla azalma
AB x HB	2,19	Azalma	Portekiz (Xavier ve arkadaşları, 2013) AB grubunda HB grubuna kıyasla azalma

Kısaltmalar: AB, ağır seyirli Behçet hastaları grubu; HB, hafif seyirli Behçet hastaları grubu; K, sağlıklı kontrol grubu.



1. CLEC12A expression differences among groups documented in the present study (Turkey) and the study by Xavier et al (Portugal)

	Fold Change	Direction of Change	Remark
MB x C	MB x C	Decrease	Turkey Expression decreased in MB with respect to C
SB x C	SB x C	Decrease	Turkey Expression decreased in SB with respect to C
SB x MB	SB x MB	Decrease	Portugal (Xavier et al, 2013) Expression decreased in SB with respect to MB

Abbreviations: C, healthy control group; MB, patients with mild Behçet's syndrome; SB, patients with severe Behçet's syndrome.

2. CLEC12A için qRT-PCR validasyon deneyi verileri

	Gen	HB Grubu Ortalama CT	K Grubu Ortalama CT	Kat Değişimi, Değişim Yönü	p	Açıklama
Hedef	CLEC12A	27,44	26,41	1,79 Azalma	0,03156	ΔΔCT yöntemi kullanıldı HB grubunda K grubuna kıyasla azalma
Referans	PPIB	22,50	22,30	-	-	-

Kısaltmalar: HB, hafif seyirli Behçet hastaları grubu; K, sağlıklı kontrol grubu.

2. qRT-PCR data for CLEC12A validation experiment

	Gene	Mean CT of MB Group	Mean CT of C Group	Fold Change, Direction of Change	p	Remark
Target	CLE-C12A	27.44	26.41	1.79 Decrease	0.03156	Calculated by ΔΔCT method Expression decreased in MB with respect to C
Reference	PPIB	22.50	22.30	-	-	-

Abbreviations: C, healthy control group; MB, patients with mild Behçet's syndrome.

SS-13 03

İnterlökin 1β'nın Disregülasyonu Sonucu Oluşan Fenotipler

Yüce Melek, Bağcı Hasan

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Samsun

Güçlü bir proinflatuar sitokin olan İnterlökin-1beta (IL-1β), başta monositler ve makrofajlar olmak üzere birçok farklı hücre tarafından salgılanmaktadır. Tek başına yada diğer sitokinlerle birlikte vücudun birçok bölgesinde çok yönlü fonksiyonu olduğu bildirilen IL-1β'nın sentezi ve salınımı sıkı bir şekilde denetlenmektedir. Bildiride, İnterlökin 1β'nın disregülasyonu sonucu oluşan fenotipler ve bu fenotiplerin oluşmasına neden olan patogenezinin özetlenmesi amaçlandı. İlgili anahtar kelimeler ile PubMed yayınları taranarak konu ile ilgili derleme hazırlandı. IL-1β, inflamasyonun ana mediatörüdür ve ateş, anoreksiya, inflamasyonun serum belirteçlerinin seviyelerinde artış gibi sistemik semptomları ile IL-6 gibi sitokinlerin üretimini uyarır. Aşırı ve kontrol edilemeyen IL-1β üretimi canlı için zararlıdır ve bu nedenle sıkı bir şekilde kontrol edilir. IL-1β'nın biyolojik aktivitesinin tanımlanması, birçok hastalığın patogenezinin anlaşılmasını önemli ölçüde kolaylaştırmıştır. CIAS1 ilişkili periyodik sendromlar olarak adlandırılan Kriopirinopatiler ve Ailesel Akdeniz Ateşi dahil olmak üzere birçok kalıtsal otoinflatuar hastalık ile Tip 1 diyabet, Gut gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde anormal IL-1β üretimi raporlanmıştır. IL-1β disregülasyonuna bağlı olarak kalıtsal otoinflatuar hastalıklarda şiddetli inflamasyon ve açıklanamayan ateş atakları gözlenmektedir. Önemli bir sitokin olan IL-1 β'nın üretimi ve salınmasında ortaya çıkan düzensizlikler, açıklanamayan ateş atakları ve inflamasyon ile karakterize çeşitli kalıtsal otoinflatuar hastalıkların patogenezi ile ilişkilendirilmiştir.

Phenotypes Resulting from Dysregulation of IL-1β

Yüce Melek, Bağcı Hasan

Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun

Interleukin-1beta (IL-1β), a potent proinflammatory cytokine is excreted by many different cells including macrophages and monocytes. Synthesis and secretion of IL-1β which has multiple functions either alone or in combination with other cytokines in many regions of the body are controlled strictly. In this presentation, we aimed to summarise phenotypes resulting from dysregulation of IL-1β and pathologies causing the phenotypes. This review is prepared by scanning PubMed articles with relevant keywords. IL-1β is the main mediator of inflammation and it stimulates fever, anorexia and systemic symptoms, such as increase in the serum levels of inflammation markers and

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA
CGGTGT TACCTG CGGTGT TACCTG CGGTGT TACCTG CGGTGT
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
GAGTTG GAGTTG GAGTTG GAGTTG GAGTTG GAGTTG GAGTTG
ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



production of cytokines such as IL-6. Excessive and uncontrolled IL-1 β production are harmful for living things, therefore it is controlled strictly. The identification of biological activity of IL-1 β facilitated understanding of many disease pathogenesises. Excessive IL-1 β production was reported in Type 1 diabetes, Gout and many hereditary diseases including FMF and Cryopyrinopathies which are termed as CIAS1-related periodic syndromes. In hereditary autoinflammatory diseases severe inflammation and unexplained fever are observed due to dysregulation of IL-1 β . Irregularities occurring during the production and secretion of IL-1 β , which is an important cytokine, was associated with unexplained fever attacks and inflammation associated with pathogenesis of several autoinflammatory diseases.

SS-13 04

Kalp yetmezliğinde angiotensin reseptörü aracılı STAT3 sinyallerinin düzenlenmesi

Ünal Hamiyet¹, Yue Hong², Desnoyer Russell², Datta Priya², Dasgupta Maupali³, Karnik Sadashiva²

¹Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimleri Ana Bilim Dalı, Kayseri; Moleküler Kardiyoloji Bölümü, Lerner Araştırma Merkezi, Cleveland Klinik, Cleveland, Ohio, ABD

²Moleküler Kardiyoloji Bölümü, Lerner Araştırma Merkezi, Cleveland Klinik, Cleveland, Ohio, ABD

³Moleküler Genetik Bölümü, Lerner Araştırma Merkezi, Cleveland Klinik, Cleveland, Ohio, ABD

G protein sinyal regülatörleri (RGS), GTPaz aktive edebilme (GAP) özellikleriyle, G protein bağlı reseptörlerce (GPCR) iletilen sinyalleri durdurmaktadırlar. Biz burada angiotensin hormonu tarafından regüle edilen RGS2 proteininin, STAT3-aracılı gen ekspresyonunu baskılayan bir nükleer faktör olarak yeni bir fonksiyonunu açıklamaktayız. Daha önceki çalışmalarımızda, kardiyak hipertrofi ile ilişkilendirilen angiotensin tip 1 reseptörü (AT1R) overeksprese eden fare modelinde, RGS2 proteininin unfosforile STAT3'ün hedef geni olduğunu göstermiştik. RGS2 ve STAT3 arasındaki ilişkiyi anlamak ve angiotensin sinyalleri açısından önemini ortaya çıkarmak amaçlı yürüttüğümüz bu çalışmamızda, HEK293 hücrelerinde ve HL1 kardiyomiyositlerinde, AT1R'nün angiotensin tarafından aktivasyonunun, RGS2 proteininin üretimini ve çekirdekte toplanmasını artırdığını ve bunun AT1R blokerleri kullanılarak engellenebildiğini göstermekteyiz. RGS2, çekirdekte, STAT3 ile kompleks oluşturarak, bu hücrelerde AT1R aracılı üretilen STAT3 hedef genlerinin transkripsiyonunu değiştirmektedir. Domaine özel RGS2 sekans değişikliklerinin STAT3 transkripsiyonel aktivasyonuna etkileri göstermiştir ki, RGS2'nin nükleer translokasyonu STAT3 inhibisyonu için gereklidir, fakat RGS2'nin bu nükleer rolü GAP fonksiyonundan bağımsızdır. HEK293 hücrelerinde ve HL1 kardiyomiyositlerinde, RGS2'nin siRNA yöntemi ile engellenmesi, STAT3 hedef genlerinin ekspresyonunu artırdığı

gibi, RGS2 geninin susturulduğu (knock-out) farelerin embriyonik fibroblastlarında aynı genlerin ekspresyonu azalmıştır. Böylelikle, RGS2 proteini, bir transkripsiyon faktörünün fonksiyonunu direkt etkileyerek, G protein sinyal regülatörleri arasında sıradışı bir örnek teşkil etmektedir. RGS2 ve STAT3 etkileşiminin sonuçlarını ortaya koyan bu çalışmamız, RGS proteinlerinin, GPCR'ların G protein bağımlı sinyallerin yanında, G proteinden bağımsız sinyallerini de düzenleyen çok yönlü bir rolü olduğunu göstermektedir.

Regulation of angiotensin-mediated STAT3 signaling in heart failure

Ünal Hamiyet¹, Yue Hong², Desnoyer Russell², Datta Priya², Dasgupta Maupali³, Karnik Sadashiva²

¹Erciyes University Faculty of Pharmacy, Basic Pharmaceutical Sciences, Kayseri; Department of Molecular Cardiology, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, ABD

²Department of Molecular Cardiology, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, ABD

³Department of Molecular Genetics, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

Members of RGS (regulator of G-protein signaling) protein family turn-off G protein-coupled receptor signaling through their GTPase-activating protein (GAP) function. We describe here a novel role of angiotensin-regulated RGS2, as a nuclear factor that inhibits STAT3-mediated gene transcription. In a previous study of angiotensin type 1 receptor (AT1R) over expressing mouse model of cardiac hypertrophy, we identified RGS2 gene as a transcriptional target of un-phosphorylated STAT3. Our current studies aimed at elucidating the interaction between RGS2 and STAT3 indicate that AT1R activation by angiotensin increases the expression and nuclear translocation of RGS2 in HEK293 cells and HL1 cardiomyocytes which is inhibited by treatment with AT1R-specific blockers. RGS2 formed a complex with STAT3 and modulated AT1R-mediated expression of STAT3-target genes in these cells. Effect of domain-specific RGS2 sequence modifications on inhibition of STAT3-driven transcriptional activity indicated that nuclear localization of RGS2 is required to inhibit STAT3. However, this nuclear function of RGS2 is independent of its GAP function. We show that siRNA knock-down of RGS2 de-represses expression of certain AT1R regulated STAT3 target genes in HEK293 cells and HL1 cardiomyocytes and RGS2 complementation represses AT1R-mediated activation of the same set of target genes in RGS2-/- mouse embryonic fibroblasts. Thus, RGS2 provides an uncommon example of a protein known to regulate the activated state of G proteins in cells which also acts as a transcriptional repressor of STAT3. Interaction of RGS2 with STAT3 indicates a potential broader role of RGS proteins in the regulation of G protein independent signaling by GPCRs.

SS-13 05

Yağ Damlacıklarının Lipofaji Aracılı Regülasyonunda PNPLA1 Proteininin Rolü

Önal Gizem¹, Oral Özlem², Taşkıran Ekim Z.³, Yüzbaşıoğlu Ayşe⁴, Karaduman Ayşen⁵, Gözüaçık Devrim⁶, Dökmeci Serap¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Sabancı Üniversitesi Nanoteknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, İstanbul, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Hacettepe Üniversitesi Biyolojik Kaynak Bankası ve Genombilim Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye

⁵Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri Ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁶Sabancı Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyolojik Bilimler ve Biyomühendislik Programı, İstanbul, Türkiye

Yağ damlacıkları, hücrede nötral lipidlerin depolandığı ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinden sorumlu olan özelleşmiş yapılardır. Yağ damlacıkları yüzeyinde lokalize olan Patatin-benzeri Fosfolipaz Domain İçeren Protein-1 (PNPLA1) fosfolipit metabolizmasında rol oynamaktadır. PNPLA1 gen mutasyonları kalıtsal keratinizasyon bozukluklarından biri olan Otozomal Resesif Konjenital İktiyoz (ORKİ) hastalığına neden olmaktadır. Mutant proteinin hücresel membran organizasyonu, membran trafiği ve endositik yolak bozukluklarına yol açarak, ORKİ patolojisinde görülen anormal lipid birikimine neden olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmada ORKİ hastalarında mutant PNPLA1 proteininin, yağ damlacıklarının lipofaji mekanizması aracılı yıkımı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Farklı PNPLA1 mutasyonları (p.Y245del, p.D172N) saptanan ORKİ hastaları ve kontrol bireylerden alınan fibroblast hücrelerinde, immünboyama ve immünblot yöntemleri kullanılarak PNPLA1 proteininin ifadesi ve yerleşimi araştırılmıştır. Ayrıca yağ damlacıkları immünfloresan yöntemiyle işaretlenerek, hücrelerdeki birikimi kantitatif olarak analiz edilmiştir. Yağ damlacıklarının lipofaji aracılı yıkımının araştırılması amacıyla ise, yağ damlacıklarının otofajik ve lizozomal belirteçler (Atg5, LC3, LAMP1, Lysotracker®Red-DND-99) ile eş- yerleşimi araştırılmış ve seçilen belirteçlerin (LC3, p62) ifade düzeyleri immünblot yöntemiyle saptanmıştır. Elde edilen verilere göre, PNPLA1 proteininin fibroblast hücrelerinde ifade edildiği ilk kez gösterilmiş ve yağ damlacıkları üzerinde yer aldığı saptanmıştır. Hasta fibroblast hücrelerinde; yağ damlacıklarının anormal birikimi ve boyutlarında artış olduğu (P<0.0001), otofajik belirteçlerin yağ damlacıkları ile eş-yerleşim göstermediği ve ifade seviyelerinde de kontrol fibroblast hücrelerine kıyasla farklılık olduğu belirlenmiştir (P<0.01). Kontrol hücrelerinde otofajik ve lizozomal belirteçlerin yağ damlacıkları ile eş-yerleşimi saptanmış, fakat hasta hücrelerinde otofagozom oluşum aşamasında belirlenen aksaklıkların paralelinde otofagozom/lizozom füzyonu aşamasının

da etkilendiği belirlenmiştir. Sonuç olarak, ORKİ hastalarında anormal yağ birikimi ve otofajik oluşum aşamalarında saptanan bozukluklar, PNPLA1 proteininin yağ damlacıklarının lipofaji aracılı regülasyonunda rolü olabileceğini göstermektedir.

The Role of PNPLA1 Protein in Lipophagy Mediated Regulation of Lipid Droplets

Önal Gizem¹, Oral Özlem², Taşkıran Ekim Z.³, Yüzbaşıoğlu Ayşe⁴, Karaduman Ayşen⁵, Gözüaçık Devrim⁶, Dökmeci Serap¹

¹Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Ankara, Turkey

²Sabancı University, Nanotechnology Research and Application Center, Istanbul, Turkey

³Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Ankara, Turkey

⁴Hacettepe University Center for Biobanking and Genomics, Ankara, Turkey

⁵Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereology, Ankara, Turkey

⁶Sabancı University Faculty of Engineering and Natural Sciences, Biological Science and Bioengineering Program, Istanbul, Turkey

Lipid droplets (LDs) which are neutral lipid storage depots regulate cellular lipid metabolism. Patatin-like phospholipase domain containing protein-1 (PNPLA1) which localize on the surface of LDs is associated with Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis (ARCI) which is one of hereditary keratinization disorders. Mutant PNPLA1 protein is thought to cause abnormal lipid accumulation by disturbing cellular membrane organization, membrane trafficking and endocytic pathways. The aim of this study is to seek the effects of mutant PNPLA1 protein on lipophagy mediated degradation of LDs. In this study, in fibroblast cell cultures isolated from ARCI patients with PNPLA1 mutations (p.Y245del, p.D172N) and control individuals, expression and localization analysis of PNPLA1 protein was determined by using immunostaining and immunoblotting techniques. In addition, LDs were fluorescently stained and their accumulation was quantitatively analyzed. In order to investigate lipophagy mediated degradation of LDs, immunofluorescent co-localization of LDs with autophagic and lysosomal markers (Atg5, LC3, LAMP1, Lysotracker®Red-DND-99) were detected and expression levels of certain markers (LC3, p62) were determined. According to the results, expression of PNPLA1 protein in fibroblast cells was demonstrated for the first time and they were detected to be localized on LDs. In patient fibroblast cells, abnormal accumulation and increase in size of LDs (P<0.0001) and absence of colocalization of autophagic markers with LDs were found. Also, expression levels of autophagic markers between patient and control cells were significantly different (P<0.01). As a result, abnormal lipid accumulation and defects in autophagic flux in patient cells indicate that PNPLA1 protein may have role in lipophagy mediated regulation of LDs.



SS-13 06

p38 MAPK Aracılı İnsülin Reseptör Substrat 1 Proteininin Serin Bölgelerinden Fosforilasyonu Hücre Proliferasyonunda ve İnsülin Direncinde Önemli Rol Oynamaktadır

Görgişen Gökhan¹, Yılmaz Özlem², Özeş Osman Nidai²

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Van

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Antalya

İnsülin Reseptör Substrat 1 (IRS1) proteini insülin sinyalinin regülasyonunu sağlayan ana adaptör moleküldür. IRS1, insülin sinyalinin yanı sıra diğer sinyal yollarıyla da etkileşime geçerek glukoz alımı, proliferasyon, metastaz ve farklılaşma gibi bir çok hücre fonksiyonunun uyarımını sağlamaktadır. IRS1 proteininin aktivasyonu Tirozin fosforilasyonu aracılığıyla gerçekleştirilirken, Serin-Treonin fosforilasyonu genellikle inhibisyonuna neden olmaktadır. Hücre stres, IRS1' in S/T fosforilasyonunda büyük önem taşımaktadır. Bu projemizde, aktive edilecek p38 MAPK enziminin IRS1'in Serin/Treonin fosforilasyonunu artırarak insülin sinyal iletimi ve hücre proliferasyonu üzerindeki etkilerini belirlemeyi amaçladık. Bunun için, flag-tagged pcDNA3.1 insan IRS1 ekspresyon vektörünü kullanarak IRS1 üzerinde bulunan muhtemel p38 fosforilasyon bölgeleri olan S616, S636, S666 ve S736 nolu amino asitlerin kodonlarını side-directed mutagenesis yöntemi ile fosforile edilemez Alanin ve fosforilasyonu mimikleyen Glutamik asit kodonlarına dönüştürdük. Yabancıl tip ile elde edilen 32 mutant IRS1 formlarını ektopik olarak 293T hücrelerinde ekspres edip bunların insülin-aracılı hücre proliferasyonu, glukoz alımı ve IRS1 tirozin fosforilasyonu üzerine olan etkilerini saptadık. Ayrıca tüm hücre gruplarında insülin-aracılı ERK ve AKT fosforilasyon ve ekspresyon seviyelerini de belirledik. MTT, Ki67 boyaması analiz sonuçlarına göre p38 MAPK aracılı IRS1 S636 ve S666 fosforilasyonlarının hücre proliferasyonunu negatif, S616 ve S736 fosforilasyonlarının ise pozitif yönde etkilediğini bulduk. Bu hücre gruplarının fosforilasyon bölgesine bağlı olarak farklı proliferasyon yollarını tercih ettiği gözlemlenmiştir. Glukoz alım test sonuçları ise bu bölgelerin p38MAPK tarafından fosforilasyonlarının insülin direncine neden olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, p38 MAPK-aracılı IRS1 proteininin transkripsiyon sonrası değişimlerinin mekanistik olarak proliferasyon ve insülin sinyal yolağı üzerine etkileri ortaya konmuştur.

p38 MAPK-induced Serine Phosphorylations of Insulin Receptor Substrate 1 Have an Important Role on Cell Proliferation and Insulin Resistance

Görgişen Gökhan¹, Yılmaz Özlem², Özeş Osman Nidai²

¹Yuzuncu Yil University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Van

²Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Antalya

IRS1(Insulin Receptor Substrate 1) is the main adaptor molecule of insulin signaling and has a pivotal role in regulating the cellular functions such as glucose uptake, proliferation, differentiation and metastasis through the interaction with other signaling pathways. Although tyrosine phosphorylation of IRS1 positively stimulates insuling signaling its phosphorylations at serine/treonin(S/T) residues negatively regulates insulin signaling. Phosphorylations of IRS1 on S/T residues seem to be increased under stress conditions. In our project, we want to determine the effects of p38MAPK on insulin-induced tyrosine phosphorylation of IRS1. In this respect, we converted S616,S636,S666 and S736 residues that could be the phosphorylation sides of p38 MAPK in IRS1 to unphosphorylatable Alanine or phosphorylation mimicking Glutamic acid by side-directed mutagenesis using flag-tagged pcDNA3.1 human IRS1 expression vector as a template. We transfected 293T cells with 32 mutant vectors and determined the effects on insulin-induced proliferation, glucose uptake and tyrosine phosphorylation of IRS1. We also determined insulin induced expression/phosphorylation levels of ERK and AKT in all groups.MTT analyses and Ki67 staining showed that S636 and S666 phosphorylations induced by p38MAPK decreased the proliferation rates of the cells however phosphorylations of S616 and S736 increased the cell proliferation. These phosphorylations also induced the different proliferation pathways depends on its phosphorylation sides of IRS1. Glucose uptake analyses showed that these phophorylations of IRS1 by p38MAPK caused development of insulin resistance in these cells. Overall, we determined the effects of posttranslational modifications of IRS1 induced by p38MAPK on proliferation and insulin signaling.

SS-13 07

İleri aterosklerozda miR-21 ve hedef genlerinin anlatım profilleri

Komurcu Bayrak Evrim¹, Guclu Geyik Filiz¹, Demirel Husrev², Cavlak Mehmet², Erginel Turgay³, Erginel Unaltuna Nihan¹

¹İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Adli Tıp Kurumu, Adalet Bakanlığı, İstanbul

³Genel Cerrahi Bölümü, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul



Bu çalışmada, koroner kalp hastalığı (KKH) nedeni ile eksitus olan otopsi vakalarındaki ileri aterosklerotik plaklarda, miR-21 ve hedef genlerinin anlatım düzeylerinin belirlenerek bunların aterosklerozdaki muhtemel rollerinin araştırılması amaçlandı. Bunun için plaklı ve plaksız koroner arter örnekleri, postmortem süresi 24 saati geçmeyen 30 erkek otopsi vakasından temin edilerek miR-21 ve PDZD2, TIMP3 ve MPRIP hedef genlerinin anlatım düzeyleri belirlendi. Vakaların ölüm nedeni, KKH ve non-kardiyak travma olarak sınıflandırıldı. Çalışmamızda RT-PCR tekniği kullanılarak, ileri plağı olan (KKH-P) (n:26) ve plaksız koroner arter örnekleri (KKH-nonP) (n:25) ile non-aterosklerotik koroner arter (T-nonP) örneklerindeki (n:4) gen anlatım düzeyleri belirlendi. miR-21 ve hedef gen anlatım sonuçları, karşılaştırmalı CT yöntemi ve kalibratöre göre belirlenen değişiklik katsayılarına (FC) göre analiz edildi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak gruplar arasında incelendi. Buna göre, miR-21 anlatımının T-nonP grubuna (FC, 0.77) kıyasla, KKH-P grubunda (FC, 3.72) ve KKH-nonP grubunda (FC, 2.10) anlamlı olarak arttığı belirlendi (p=0.038). miR-21'in hedef genlerinden PDZD2, TIMP3 ve MPRIP'in anlatımlarının ise ters olarak azaldığı bulundu. Ancak bunlardan TIMP3 ve MPRIP'in anlatımları istatistiksel olarak ileri aterosklerotik plaklarda azalmaktadır (p<0.05). Sonuçta, miR-21 ve hedef gen anlatım düzeyleri, ani ölüme sebep olan KKH hastalığında ileri ateroskleroz ile ilişkilidir. Ancak bu sonuçların başka fonksiyonel çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir.

*Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no:28473).

The expression profiles of the miR-21 and its targets in advanced atherosclerosis

Komurcu Bayrak Evrim¹, Guclu Geyik Filiz¹, Demirel Husrev², Cavlak Mehmet², Erginel Turgay³, Erginel Unaltuna Nihan¹

¹Istanbul University, Institute for Experimental Medicine, Genetics Department, Istanbul

²The Council of Forensic Medicine, The Ministry of Justice, Istanbul

³General Surgery Department, Istanbul Training and Research Hospital, Istanbul

In this study, our aim is to analyze the expression levels of the miR-21 and also its target genes in advanced atherosclerotic plaques in coronary heart disease (CHD) causing death at autopsy cases. We examined the expression levels of the miR-21 and PDZD2, TIMP3 and MPRIP mRNAs in coronary arteries with and without plaques sampled from 30 male autopsy cases within 24 hours postmortem. The causes of death were CHD and non-cardiac trauma (T) as classified. We investigated the expression profiles in the coronary artery samples with advanced plaque (CHD-P) (n: 26) and without plaque (CHD-nonP) (n: 25) as compared to non-atherosclerotic coronary arteries (T-nonP) (n: 4) using RT-PCR technique. The expression results were analyzed using the comparative CT method and fold change (FC) difference in the miR-

21 and its targets relative to calibrator. The results were statistically evaluated. The expression of miR-21 was found to be up-regulated in CHD-P group (FC, 3.72) and CHD-nonP group (FC, 2.10) when compared to T-nonP group (FC, 0.77) (p=0.038). The inversely regulated three target mRNAs (PDZD2, TIMP3 and MPRIP) of miR-21 were found to be down-regulated. However, TIMP3 and MPRIP were expressed significantly lower in advanced atherosclerotic plaques (CHD-P group) as compared to CHD-nonP group (p<0.05). The expression levels of miR-21 and its targets were associated with advanced atherosclerosis in CHD cases causing sudden death. However, these results need to be validated by further functional studies. This study was supported by Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University (Project number: 28473).

SS-13 08

Sotos Sendromunda Premature Stop Kodon oluşturan yeni bir mutasyon

Elmas Muhsin¹, Gezdirici Alper³, Köken Reşit², Elmas Ebru²

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Afyonkarahisar

³Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul

Sotos Sendromu (Serebral Gigantizm Sendromu) sıklığı 1/15000-20000 olan aşırı büyüme sendromlarından biridir. Doğumda makrozomi (>3.9 kg) ve uzun boy (>55 cm), ileri çocukluk döneminde psikomotor gerilik ve ileri kemik yaşı ile karakterizedir. Akranlarına göre aşırı büyüme, aşırı kafa büyüklüğü, aşırı boy uzunluğu şikayeti ile tarafımıza başvuran hastaya Sotos sendromu düşünülerek NSD genine FISH yapıldı ancak FISH sonucu normal olarak raporlandı. Klinik bulgular Sotos sendromu ile tümüyle örtüştüğü için sonrasında NSD geni sekans analizi yapıldı. Analiz sonucunda hastanın NSD1 geninin 19. ekzonunda bulunan p.Glu1970Metfs*6(c.5908_5911delGAGT) değişimini heterozigot olarak taşıdığı saptanmıştır. Hastada saptanan değişime literatürde rastlanmamıştır. Ancak mutasyonun okuma çerçevesinde kaymaya neden olması ve erken stop kodunu oluşturması nedeni ile hastalık ile sonuçlanması öngörülmektedir. Ayrıca Mutation taster biyoinformatik programında mutasyonun hastalık nedeni ve olası patojenik olduğu belirtilmektedir. Anne, baba ve sağlıklı kardeşin söz konusu mutasyonu taşımadıkları tespit edilmiştir. Literatürde daha önce bildirilmeyen yeni mutasyon geniş klinik ve radyolojik veriler ile tartışılarak, söz konusu mutasyonun fenotipe yansıması detaylı irdelenecektir.



A novel mutation in Sotos Syndrome which makes premature stop codon mutation

Elmas Muhsin¹, Gezdirici Alper³, Köken Reşit², Elmas Ebru²

¹Afyon Kocatepe University Medical Faculty, Medical Genetic Department, Afyonkarahisar

²Afyon Kocatepe University Medical Faculty, Pediatrics Department, Child Neurology, Afyonkarahisar

³Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Medical Genetic Department, İstanbul

Sotos syndrome is characterized by the cardinal features of typical facial appearance, overgrowth and learning disability ranging from mild to severe. Incidence rate is seen approximately 1 in 15000-20000 birth. Sotos syndrome is also associated with birth macrosomy (>3.9 kg), high birth length (>55 cm), psychomotor retardation in post natal period and high bone age. In the present report novel mutation of NSD gene in sotos syndrome will be investigated with comprehensive clinical and radiological data for phenotypic reflection. Patient referred to our clinic with the classic symptoms of sotos which are excessive growth, abnormal head size and extreme height. FISH analysis was performed in NSD gene and reported as normal. Later, NSD1 gene sequence analysis has been made due to symptomatic concordance of manifestations. The results showed a heterozygous mutation in the 19 exon of NF1 gene (p.Glu1970Metfs*6(c.5908_5911delGAGT)). This mutation has not been reported in the literature before. However it is highly expected that the mutation might bring about reading frame shift mutation and establish an early stop codon creation. Moreover mutation tester bioinformatic tool predict this alteration as a possible anomaly and disease cause. Same mutation was not detected in parents and healthy sibling.

Yeni mutasyon sotos sendromu fenotipik görünüm Novel mutation sotos syndrome phenotype.



NSD geni 19.ekzonda frame shift mutasyon sonucu premature stop kodon mutasyonu oluşan Sotos sendromu olgu yüz fenotipi.

NSD gene 19.ekson frame shift mutation due to premature stop codon mutation consists of Sotos syndrome cases facial phenotype.

SS-13 09

Hemodiyaliz Sürecinin DNA Hasarı İle İlişkili Gen ve Protein Ekspresyonuna Etkisi

Ünal Selin¹, Batar Bahadır¹, Altıparmak Mehmet Rıza², Trabulus Sinan², Güven Mehmet¹

¹İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nefroloji Bölümü, İstanbul

Böbreğin işlev göremediği durumlarda kanın hipotonik diyaliz sıvısı içindeki yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek bileşimindeki ayrılması gereken maddelerden temizlenmesi işlemi diyaliz olarak tanımlanmaktadır. Membran biyo-geçirgenliği ROT'ların artışı etkilidir ve hemodiyaliz (HD) tedavisi gören hastalarda kan-membran etkileşimine bağlı oksidatif stres kronik olarak gelişir. Bu süreçte oluşan DNA hasarına karşı hücre tamir sistemine sahiptir ve bu hasarlar çoğunlukla baz çıkarım tamir mekanizmasıyla tamir edilirler. Bu tamir süreci içerisinde XRCC1 ve PARP1 etkileşime girer ve diğer tamir proteinleriyle birlikte bu hasarı ortadan kaldırır. Son dönem böbrek yetmezliği görülen HD tedavisi gören toplam 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı; hemodiyalize girmeden önce ve girdikten sonra. Gen ve protein ekspresyon analizleri, QRT-PCR ve Western Blot analizi ile saptandı. Hemodiyalize girmeden önceki grup ile hemodiyalize girdikten sonrası grubu XRCC1 ve PARP1 mRNA ekspresyon düzeyleri açısından karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlam saptanmadı (P>0,05). Hemodiyalize girmeden önceki grup ile hemodiyaliz sonrası grubu XRCC1 ve PARP protein ekspresyon düzeyleri açısından karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlam saptanmadı (P>0,05). XRCC1 ve PARP protein ekspresyon düzeyleri ile hastaların klinik verilerini de araştırıldı ve pozitif korelasyonlar saptandı. XRCC1 protein ekspresyon düzeyleri üre ve kreatin ile pozitif korelasyon gösterirken; PARP1 protein ekspresyon düzeyleri kreatin, ürik asit ve CRP ile pozitif korelasyon göstermiştir (P< 0,05). Elde ettiğimiz veriler özellikler HD süreci ile apoptotik yollar arasındaki ilişki bulgularını destekler niteliktedir. Çalışmamızın sonuçlarını göz önüne alarak DNA tamir moleküllerinin yanında apoptozda rol alan moleküllerin yer aldığı, DNA hasar ve apoptotik belirteçlerinin de araştırılacağı daha geniş çaplı bir çalışma mevcut durum hakkında daha bilgilendirici olabilir.



The Effect of Gene and Protein Expression is associated with DNA Damage During Hemodialysis Process

Ünal Selin¹, Batar Bahadır¹, Altıparmak Mehmet Rıza², Trabulus
Sinan², Güyen Mehmet¹

¹*Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Medical Biology, Istanbul*

²*Istanbul University, Cerrahpasa Medical Faculty, Nephrology, Istanbul*

Hemodialysis (HD) is a method that is used to achieve the extracorporeal removal of waste products when the kidneys are in a state of renal failure. HD patients with chronic renal failure impair anti-oxidant mechanisms, increase the reactive oxygen species (ROS) and consequently increase free radicals and oxidative stress as shown in previous study. Membrane bio-permeability which plays a key role increases ROS. Cells respond to DNA damage with DNA repair mechanisms. In this process, XRCC1 and PARP1 which play a role remove the damage with other proteins. In our study, we did not find any statistically significant difference in mRNA expression levels of XRCC1 and PARP1 in the before hemodialysis process group as compared to the after hemodialysis process group (both of them, $P > 0.05$). Furthermore, we detected a protein expression levels of XRCC1 and PARP1 in the before hemodialysis group versus the after hemodialysis group and we did not find any significant difference in protein expression levels of XRCC1 and PARP1 in the before hemodialysis process group as compared to the after hemodialysis process group ($P > 0.05$). We determined a statistically significant positive correlation between XRCC1 protein expression levels and patients' creatinine and urea; a statistically significant positive correlation between PARP1 protein expression levels and patients' creatinine, uric acid and CRP ($P < 0.05$). Our data is especially supportive of the findings between hemodialysis and apoptotic pathways. Considering the results of our study which will research DNA damage and apoptotic markers including apoptotic molecules as well as DNA repair molecules would be more informative about the disease mechanism.

SS-13 10

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında nötrofil göçünün incelenmesi

Avcı Edibe¹, Akkaya Ulum Yeliz Z.¹, Batu Ezgi Deniz², Karadağ Ömer³,
Özen Seza², Puralı Nuhan⁴, Yılmaz Engin¹, Balcı Peynircioğlu Banu¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Romatoloji Ünitesi, Ankara, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Ünitesi, Ankara, Türkiye

⁴Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), MEFV genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve otozomal resesif kalıtım gösteren otoinflamatuvar bir hastalıktır. MEFV geninin kodladığı pyrin proteininin inflamasyonu düzenlediği düşünülmektedir. İnflamasyondaki kesin rolü tartışmalı olmakla beraber, pyrin'in proinflamatuvar bir düzenleyici olabileceği fikrini destekleyen çalışmalar mevcuttur. Bu çalışma ise, pyrin'in inflamasyondaki rolünü aydınlatmak için AAA hastalarından ve sağlıklı kontrollerden izole edilen primer nötrofillerde hücre göçünü araştırmayı amaçlamaktadır. Sağlıklı bireylerin ve M694V mutasyonu için homozigot olan AAA hastalarının periferik kan örneklerinden Lympholyte-poly çözeltisi kullanılarak nötrofil izolasyonu yapılmıştır. Hücreler, inflamatuvar göçü tetiklemek amacıyla fMLP (N-formyl-Met-Leu-Phe) ile uyarılmıştır. Nötrofil polarizasyonu aktin boyaması ile doğrulanmıştır ve hücrelerin kemotaksis oranını belirleyebilmek için filtre deneyleri gerçekleştirilmiştir. 24 saat boyunca fMLP gradiyentinde göç eden nötrofiller, kalsein-AM ile boyanmıştır ve floresan görüntüleme ile kantite edilmiştir. Aktin boyamalarının sonucuna göre, uyarılan hasta nötrofilleri %50 civarında polarizasyon gösterirken, bu oran kontrol bireylerde %40'dır. Buna ek olarak, filtre deneylerinde kontrollere kıyasla hasta nötrofillerinin fMLP'ye cevap olarak daha yüksek oranda kemotaksis gerçekleştirdiği gözlenmiştir. Elde edilen bu bulgular, pyrin'in proinflamatuvar bir düzenleyici olarak inflamatuvar hücre göçünü artırıcı bir rolünün olduğunu desteklemektedir. Sonuç olarak, bu çalışmanın pyrin'in inflamasyondaki olası rolünü aydınlatmada yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Analysis of neutrophil migration in Familial Mediterranean Fever patients

**Avcı Edibe¹, Akkaya Ulum Yeliz Z.¹, Batu Ezgi Deniz², Karadağ Ömer³,
Özen Seza², Puralı Nuhan⁴, Yılmaz Engin¹, Balcı Peynircioğlu Banu¹**

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

²Department of Pediatrics, Division of Rheumatology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

³Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

⁴Department of Biophysics, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autoinflammatory disease that shows autosomal recessive inheritance as a consequence of mutations in MEFV gene. The pyrin protein which is encoded by MEFV is considered to regulate inflammation. Despite the fact that its exact role is currently controversial, there is a growing data supporting the view that pyrin may be a proinflammatory regulator. This study aimed to investigate cellular migration in primary neutrophils isolated from FMF patients and healthy individuals in order to elucidate potential role of pyrin during inflammation. Neutrophil isolation from peripheral blood samples of homozygous patients (M694V/M694V) and healthy controls

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
 AGCTCT CAACGG AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG
 GGACAG ATTCAG AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG
 TATCCA CTGCTC AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG
 CCGTCT TACCTC AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG
 ACACATCT AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG
 CGAGTG ATAAAGTG AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG
 AAGAGATAGAA AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG
 AGGCTT CACCTT AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG
 CTCTAC GAACCA AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG
 CTCTCA CATTAT AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG
 AGGCGG TGGGTT AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG AGCGG
 GGCTAG TAGAGC TCGT TCGT TCGT TCGT TCGT TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



were performed through density gradient centrifugation by using Lympholyte-poly solution. fMLP (N-formyl-Met-Leu-Phe) was used to stimulate cells in order to trigger inflammatory migration. The polarization of neutrophil was confirmed by actin staining and a transwell assay was performed to quantitate chemotaxis range of the cells. Neutrophils migrating through fMLP gradient during 24 hours were stained by calcein-AM and quantified with fluorescence images. According to actin staining described above, the polarization state of neutrophils from FMF patients was over 50% while it was 40% in controls in stimulated cells. Furthermore, we observed higher fMLP-mediated chemotaxis in patient cells compared to controls in transwell assay. These results suggest that pyrin as a proinflammatory regulator may increase inflammatory cell migration in FMF patients when compared to healthy individuals. Consequently, this study will hopefully lead to enhance our understanding of potential role of pyrin in inflammatory cells during inflammation.

SS-13 11

Obeziteye, fiziksel aktivite düzeyine ve yemek yeme alışkanlığına etki eden genetik faktörlerin araştırılması

Kıraç Deniz¹, Avcılar Tuba², Kasımay Özgür³, Deyneli Oğuzhan⁴, Yazıcı Dilek⁴, Kurtel Hızır³, Kaspar Çiğdem⁵, Güney İlter²

¹Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Obezite, morbidite ve mortaliteye neden olan başlıca faktörler arasında yer almakta olup birçok genetik ve çevresel faktörün etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır. Çevresel faktörler dışında genetik faktörlerin de fiziksel aktivite seviyesine, beslenme davranışlarına sonuç olarak obeziteye oluşumuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla bu çalışmada çeşitli gen mutasyonlarının obezite, fiziksel aktivite düzeyi ve beslenme alışkanlıkları üzerine olan etkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmaya 100 hasta ve 100 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Hastaların fiziksel aktivite düzeyleri birbirini izleyen 3 gün boyunca aktif akselerometre cihazı ile ölçülmüştür. Beslenme davranışları grubumuz tarafından Türkçeye çevrilen 3-Faktörlü beslenme anketi (TFEQ) ile değerlendirilmiştir. Diğer risk faktörleri ile ilgili bilgiler bireylerden temin edilmiş, gerekli ölçümler yapılmıştır. Daha sonra periferik kandan DNA izolasyonu yapılmıştır. MC4R

genindeki mutasyonlar PZR ve dizi analizi ile incelenmiştir. FTO genindeki rs9939609, rs1121980, rs1421085, rs1477196, rs1861868 ve rs8050136 mutasyonları, MC4R geninin yakınında yer alan rs17782313 ve rs7242169 mutasyonları ve NMB geninde bulunan rs1051168 mutasyonu ise gerçek zamanlı PZR cihazı ile incelenmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında rs1051168 ve rs8050146 mutasyonlarının hastalarda, rs1121980 mutasyonunun kontrolde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıktığı belirlenmiştir. Ayrıca, MC4R geninde 16 tanesi yeni olan ve 7 tanesi amino asit değişikliğine neden olan toplam 18 adet mutasyon tespit edilmiştir. Ek olarak TFEQ'de yer alan bazı soruların NMB ve FTO mutasyonları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Hastaların genotip verileri, fiziksel aktivite istekleri ve yemek yeme alışkanlıkları doğrultusunda, hastalara yapabilecekleri uygun egzersizi ve beslenme tarzını önererek obeziteyi engellemek mümkün olabilir.

Investigation of the genetic factors which effect obesity, physical activity level and eating behavior

Kıraç Deniz¹, Avcılar Tuba², Kasımay Özgür³, Deyneli Oğuzhan⁴, Yazıcı Dilek⁴, Kurtel Hızır³, Kaspar Çiğdem⁵, Güney İlter²

¹Yeditepe University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Istanbul, Turkey

²Marmara University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Istanbul, Turkey

³Marmara University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Istanbul, Turkey

⁴Marmara University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

⁵Yeditepe University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Istanbul, Turkey

Obesity is a major contributory factor of morbidity and mortality and is caused by interaction of multiple genetic and environmental factors. Besides environment factors, genetic factors may also contribute to the level of physical activity, eating behaviours thus effect obesity. Therefore the aim of this study is to investigate the effect of various gene mutations on obesity, physical activity levels and eating behaviours. 100 patients and 100 healthy individuals were enrolled to the study. Physical activity levels were measured with an actual acceloremeter device during 3 consecutive days. Eating behaviours were evaluated using Three-Factor Eating questionnaire (TFEQ) which was translated from us into Turkish. The information about other risk factors were also collected. DNA was isolated from peripheral blood. Mutations of MC4R gene were investigated with PCR and direct sequencing; rs9939609, rs1121980, rs1421085, rs1477196, rs1861868, rs8050136 mutations in FTO gene, rs17782313 and rs7242169 mutations near MC4R gene and rs1051168 mutation in NMB gene were investigated with real-time

PCR. Results were evaluated statistically. rs1051168 and rs8050146 mutations were found statistically significant in patients, rs1121980 was found statistically significant in controls when results were compared between groups. Additionally 18 mutations were found in MC4R of which 16 of them are novel and 7 of them cause amino acid change. Also it was found that, some questions of TFEQ are related with NMB and FTO mutations. Due to the genotype data, physical activity demands and eating behaviours, it is possible to recommend patients for proper exercise and eating patterns to prevent obesity.

SS-13 12

Resveratrol, otofaji ilişkili ATG5, kaspaz-3 ve siklin bağımlı kinaz inhibitörü p27/KIP1 genlerinin ekspresyon seviyelerini arttırarak, insan k562 kronik miyeloid lösemi hücrelerinde apoptozu ve otofajiyi indükler ve hücre döngüsünü baskılar

Mutlu Zeynep¹, Çalışkan Cansu¹, Göker Bakiye¹, Özalp Özgün¹,
Saydam Güray², Gündüz Cumhur¹, Biray Avcı Çığır¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı İzmir Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı İzmir Türkiye

Kronik miyeloid lösemi (KML) 22. kromozom üzerindeki (BCR) geni ile 9. kromozom üzerinde bulunan Abelson(ABL) geni arasındaki resiprokal translokasyondan t(9;22) (q34;q11) kaynaklanan Philadelphia kromozomunun oluşumuyla sonuçlanan, hematopoetik malign bir hastalıktır. Philadelphia kromozomu, tirozin kinaz aktivitesine sahip lösemi oluşumuna neden olan BCR-ABL füzyon proteinini kodlar.

Resveratrol lösemi hücreleri üzerinde apoptotik, otofajik ve büyümeyi inhibe edici etkileri olan doğal bir fitoaleksindir.

Bu çalışmada KML hücrelerinde resveratrolün sitotoksik, apoptotik ve otofajik etkileri, KML prognozu ile ilişkili genlerin ifade seviyeleri sorgulanarak araştırılması amaçlanmıştır.

K562 hücreleri doza ve zamana bağlı olarak Resveratrol ile muamele edilmiştir ve WST-1 analizi ile resveratrol sitotoksitesi doğrulanmıştır. RT-qPCR gen ekspresyonu analizi için kullanılmıştır. RT2 Profiler PCR Array gen ekspresyon seviyelerinin tespiti için kullanılmıştır. Log2 transformasyonu uygulanmıştır.

Resveratrol ile müamele edilmiş K562 hücrelerinde, gen ekspresyon seviyeleri önemli ölçüde artmıştır. Resveratrol ile müamele edilmiş K562 hücrelerinde, Resveratrol, ATG5 (otofaji ilişkili gen), CASP3 (kaspaz3) ve p27/KIP1 (Siklin bağımlı kinaz inhibitörü) gen ekspresyon seviyelerinde sırasıyla, kontrol hücrelerine kıyasla 10,41, 8,63 ve 36 oranında artış bulunmuştur. Elde ettiğimiz bulgular, Resveratrol'un K562 hücrelerinde apoptoz ve otofajiyi indüklediğini göstermektedir. Resveratrol Kaspaz-3 geninin aşırı ekspresyonuna neden olarak, K562 hücrelerinde apoptozu ve Atg moleüllerinin modülasyonunu sağlamaktadır. Ayrıca Resveratrol, ATG5 geninin aşırı ekspresyonuna neden olarak, hücrelerde otofagozom oluşumunu desteklemektedir. Resveratrol, siklin

bağımlı kinaz (CDK) inhibitörü p27/KIP1 geninin indüksiyonunu sağlayarak, hücrelerin G1/S fazında durmasına ve böylelikle hücre proliferasyonunun inhibe olmasına neden olmaktadır. Resveratrol, K562 hücrelerinde tümör oluşumunu engellemektedir bu nedenle kronik myeloid lösemi hastalığının tedavisi için, yeni terapötik ajan adayı olabilir

Resveratrol promotes apoptosis, autophagy and suppressed cell division via upregulated autophagy-related gene, caspase 3 and Cyclin dependent kinase inhibitor in human K562 cells

Mutlu Zeynep¹, Çalışkan Cansu¹, Göker Bakiye¹, Özalp Özgün¹,
Saydam Güray², Gündüz Cumhur¹, Biray Avcı Çığır¹

¹Ege University Medical School Medical Biology Department Izmir Turkey

²Ege University Medical School Hematology Department Izmir Turkey

Chronic myeloid leukemia (CML) is a malignant disorder of the haematopoietic stem cell arisen from the reciprocal translocation on chromosome 9, t(9;22)(q34;q11), resulting in the formation of Philadelphia chromosome. Resveratrol is a natural phytoalexin and induces apoptosis, erythroid differentiation and autophagy in leukemic cells. In this study we aimed to evaluate the cytotoxic, apoptotic and autophagic effect of resveratrol in CML cells by questioning gene expressions which are associated with CML progression. K562 cells were treated with resveratrol time and dose dependent manner and cytotoxicity was evaluated by using WST-1 assay. The RT-qPCR is used for gene expression analysis. Gene expression levels were evaluated by using RT2 Profiler PCR Array. Significant increase was observed in K562 cells treated with resveratrol according to control. The gene expression levels of ATG5 (autophagy-related gene), CASP3 (caspase 3) and p27KIP1 (Cyclin dependent kinase inhibitor) were increased respectively 10.41, 8.63 and 36 fold via resveratrol. Our findings showed that Resveratrol induced apoptosis and autophagy in K562 cells. Resveratrol upregulated caspase-3 activation in apoptosis and modulation of Atgs in autophagic pathway in K562 cells. Also, resveratrol regulates autophagosome formation via upregulated-ATG5 expression. Cdk inhibitor p27KIP1 is a tumor suppressor gene and includes in cell cycle process. Thus upregulated p27KIP1 expression in K562 cells induced prevented progression from G1 to S-phase and suppressed cell division.



SS-13 13

Fare depresyon modelinde TREK1 ve TRPC3/6 iyon kanal inhibitörlerinin mikroRNA ekspresyonları üzerine etkilerinin araştırılması

Buran İlay¹, Önalan Ebru Etem², Tektemur Ahmet², Elyas Halit²

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Mersin

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Elazığ

Derin üzüntülü duygu durumu olarak tanımlanan depresyon yaygın görülen bir hastalıktır. Son yıllarda mikroRNA ve iyon kanallarındaki değişimlerin depresyona neden olabileceği belirtilmektedir. Çeşitli çalışmalarda miRNA'lar ve sinyal iletiminin önemli elemanları olan iyon kanalları arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Ancak iyon kanal aktivitelerindeki değişimlerin miRNA'ların sentezi üzerine etkileri bilinmemektedir. Çalışmamızda fare depresyon modelinde, beynin prefrontal korteks bölgesinde mikroRNA ekspresyonları ve TREK1 iyon kanal inhibitörü anandamide ve TRPC3/6 inhibitörü norgestimate'ın mikroRNA ekspresyonu üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada albino BALB/c ırkı fareler kullanıldı. Gruplar kontrol, sham, sertralin, anandamide, sertralin+anandamide, norgestimate ve sertralin+norgestimate olarak düzenlendi. Farelerde depresyon modeli kronik hafif stres protokolü ile oluşturuldu ve depresyon düzeyinin değerlendirilmesinde zorunlu yüzme testi (ZYT) kullanıldı. Grupların total beyin dokularının serotonin seviyeleri ELİSA, miRNA ve iyon kanallarının ekspresyon düzeyleri ise RT-PCR ile değerlendirildi. Analizler sonucunda depresyonda miR-9-5p, miR-128-1-5p, miR-382-5p'de anlamlı bir artış ve miR-16-5p, miR-129-5p, miR-219a-5p'de anlamlı bir azalma olduğu belirlendi. İyon kanal inhibitörlerinin genel olarak miRNA ekspresyonlarını anlamlı olarak arttırdığı bulundu. İnhibitörlerin tek başlarına ve özellikle sertraline birlikte kullanıldığında ZYT'de antidepresif etki yarattığı belirlendi. Literatürle uyumlu olarak özellikle miR-9-5p ve miR-128-1-5p'deki artışın depresyon etyopatogenezinde önemli roller oynayabileceği düşünülmektedir. Anandamide ve norgestimate'ın ZYT'de antidepresif etkiye sahip olmaları bu inhibitörlerin sertraline ek olarak tedavide kullanılabileceğini göstermektedir. Çalışmamız iyon kanal inhibitörlerinin veya aktivatörlerinin miRNA'lar üzerine etkilerinin anlaşılması ve yeni tedavi yöntemlerinin bulunmasına yönelik araştırmalar için ön veriler sağlaması bakımından önem taşımaktadır.

The investigation of the effects on microRNA expressions of TREK1 and TRPC3/6 ion channel inhibitors in a mouse

Buran İlay¹, Önalın Ebru Etem², Tektemur Ahmet², Elyas Halit²

¹Department of Medical Biology, Mersin University, Mersin, Turkey

²Department of Medical Biology, Firat University, Elazığ, Turkey

Depression defined as profound sad-soul feeling is a common disease. The alteration of microRNAs and ion channel expression

can cause to depression. However, the effects on miRNAs synthesis of changes in ion channel activities are unknown. In our study, we aimed to investigation the miRNA expression and the effects on miRNA expression of norgestimate, inhibitor of TRPC3/6 and anandamide, inhibitor of TREK1 in prefrontal cortex region of brain in chronic mild stress mouse model of depression. Albino BALB/c mice were divided into groups as sham, sertraline, anandamide, sertraline+anandamide, norgestimate and sertraline+norgestimate. Forced swim test (FST) was used to assess level of depression. Serotonin was measured from total tissues of brain in all groups by ELISA. miRNA and ion channel expression were quantified by RT-PCR. The increase in miR-9-5p, miR-128-1-5p, miR-382-5p and the decrease in miR-16-5p, miR-129-5p, miR-219a-5p in depression group compared with control group was determined. Ion channel inhibitors have generally led to significantly increase in expression of miRNAs. It has been determined to have the antidepressant effects at FST when groups treated with the combination of sertraline and ion channel inhibitors. Consistent with the literature, increase in particularly miR-9-5p and miR-128-1-5p is thought to be taken important roles in depression etiopathogenesis. Since anandamide and norgestimate have antidepressive effect in FST, both of them can be used in treatment of depression in addition to sertraline. Our study is important in terms of providing preliminary data to understand the effects on miRNAs expression of ion channel inhibitor or activator.

SS-13 14

Demir eksikliği anemisinde TMRPSS6 (rs2413450) polimorfizminin önemi

Mutlu Tuba¹, Yavuzer Serap², Bavunoğlu Işıl², Cengiz Mahir²,
Yavuzer Hakan², Erzin Yusuf Ziya², Tunçkale Aydın², Mete Meltem¹,
Güven Mehmet¹

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Dahiliye Ana Bilim Dalı, İstanbul*

Transmembran serin proteaz 6 (TMPRSS6), demir hemeostazında önemli rol oynar ve mutasyonları demire yanıt vermeyen demir eksikliği anemisine (IRIDA= iron-refractory iron deficiency anaemia) sebep olmaktadır. TMPRSS6 geninde birçok varyant tespit edilmiş olup, bu varyantların hematolojik parametrelerle olan ilişkileri araştırılmaktadır. Çalışmamızda, demir eksikliği tanısı almış hastalarda TMPRSS6 (rs2413450) polimorfizmi incelenmiş ve elde edilen sonuçlar hastalarının laboratuvar verileriyle ilişkilendirilmiştir. Çalışmamıza demir eksikliği anemisi tanısı olan 123 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, hemoglobin, Hct, ferritin, MCV, RBC, MCH, MCHC düzeyleri kaydedildi. DNA izolasyon kiti kullanılarak EDTA'lı tüplere alınmış 5 ml periferik kandan genomik DNA elde edildi. TMPRSS6 (rs2413450) genotiplemesi, özgül primer

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGCTACGC ACACCATCT CCATCT
ACACCATCT CGAGTTG ACACCA CCATCT
ATAAAGGTG TAAAGT TAAAGT
AAGAGATAGAA GATAGAGAGAT
AGGCTT CACCT GATAGAGAGAT
CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CCATCT
AGGCCG TGGGCT CCGGCTC
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



çiftleri ve Lightcycler (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) hibridizasyon problemleri kullanılarak gerçekleştirildi. Hastaların demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, hemoglobin, Hct, ferritin, MCV, RBC, MCH, MCHC düzeyleri üzerine TMRSS6 (rs2413450) polimorfizminin etkisinin olmadığı tespit edildi. Farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda, TMRSS6 varyantlarının çeşitli hematolojik veriler ile ilişkisi tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise TMRSS6 (rs2413450) polimorfizminin herhangi bir parametreye etkisi tespit edilmemiştir. Çalışmamız, TMRSS6 (rs2413450) genindeki polimorfizm ile ilgili Türkiye’de ve Türk popülasyonu ile yapılmış ilk çalışmadır. Çalışmamız, farklı SNP’ler dahil edilerek ve hasta sayısı artırılarak devam edecektir.

The importance of TMRPSS6 (rs2413450) polymorphism in iron deficiency anaemia

Mutlu Tuba¹, Yavuzer Serap², Bavunoğlu Işıl², Cengiz Mahir², Yavuzer Hakan², Erzin Yusuf Ziya², Tunçkale Aydın², Mete Meltem¹, Güven Mehmet¹

¹Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Medical Biology, Istanbul

²Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty, Department of General Internal Medicine, Istanbul

Transmembrane Protease, Serine 6 (TMRSS6) has an important role in iron homeostasis and its mutations have been recently associated with iron-refractory iron deficiency anaemia (IRIDA). Several variants of TMRSS6 have been already identified; however it was investigated the association between these variants and hematological parameters. In our study we investigated TMRSS6 polymorphism on 123 patients with iron deficiency anaemia and compared hematological parameters. Serum iron, iron binding capacity, transferrin saturation, haemoglobin, Hct, ferritin, MCV, RBC, MCH and MCHC levels of patients were saved. Genomic DNA was isolated from whole blood. TMRSS6 rs2413450 polymorphism was detected by Lightcycler (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) hybridization probe and specific primer pairs. According to our study serum iron, iron binding capacity, transferrin saturation, haemoglobin, Hct, ferritin, MCV, RBC, MCH and MCHC levels of patients weren’t associated with TMRSS6 (rs2413450) polymorphism. It showed that TMRSS6 variants were associated with some hematological data in different population groups. Whereas, we did not determine any effect of this polymorphism on hematological parameters. The present study is the first study about TMRSS6 (rs2413450) SNP in patients with iron-deficiency anaemia in Turkish population. Our study will go on with more patients and different SNPs.

Nadir Hastalıklar
Rare Diseases

SS-14 01

Spinal müsküler atrofi hastalarının iskelet kasında insülin benzeri büyüme faktörleri ve bağlayıcı protein düzeylerinin araştırılması

Yeşbek Kaymaz Ayşe¹, Talim Beril², Bora Tatar Gamze¹, Erdem Yurter Hayat¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Patoloji Ünitesi, Ankara

Spinal müsküler atrofi (SMA), Survival of Motor Neuron 1 (SMN1) genindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtım gösteren bir nöromüsküler hastalıktır. SMN proteinini eksikliğiyle sonuçlanan mutasyonlar omurilikte motor nöron dejenerasyonu ve kas atrofisine neden olmaktadır. Aynı gende mutasyon bulundurmalarına rağmen, SMA hastaları arasında kas tutulumunun şiddeti bakımından farklılıklar görülmektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) ve aktivitelerini kontrol eden IGF bağlayan proteinlerin (IGFBP) kas gelişimi ve farklılaşmasında rol oynadıkları bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, SMA hastalarının kas örneklerinde IGF ve IGFBP protein ekspresyonu araştırılmıştır. SMA hastalarına ait arşivlenmiş dondurulmuş iskelet kası biyopsi örnekleri kullanılmış, doku kesitlerinde IGF1, IGF2, IGFBP5 ve IGF1R (IGF1 reseptör) ekspresyonu immüno floresan boyama yöntemi ile incelenmiş ve sağlıklı kontrol bireylere ait boyamalarla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. SMA'lı hastalara ait doku kesitlerindeki atrofik liflerde, hipertrofik liflere oranla tüm antikorlarla artmış boyanma saptanmıştır. Elde edilen bu bulgunun SMA hastalığına özgüllüğünü araştırmak amacıyla farklı kas hastalıklarına ait doku örnekleri analiz edildiğinde, atrofik liflerde saptanan bu artışın hastalık patolojisinden bağımsız olarak kas atrofisine cevaben ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır.

Investigation of insulin-like growth factors and binding protein levels in the skeletal muscle of spinal muscular atrophy patients

Yeşbek Kaymaz Ayşe¹, Talim Beril², Bora Tatar Gamze¹, Erdem Yurter Hayat¹

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara

²Department of Pediatrics, Pathology Unit, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessively inherited neuromuscular disease, which is caused by Survival of Motor Neuron 1 (SMN1) gene mutations. Resulting in SMN protein deficiency, SMN1 mutations cause motor neuron degeneration in

the spinal cord and skeletal muscle atrophy. Although SMA patients have mutation in the same gene, phenotypic variation is observed in terms of muscle atrophy. It is known that insulin-like growth factors (IGFs) and their regulators IGF binding proteins (IGFBPs) have role in skeletal muscle development and differentiation. Accordingly, in this study we aimed to investigate IGF and IGFBP expression in the skeletal muscle of SMA patients. IGF1, IGF2, IGFBP5 and IGF1R (IGF1 receptor) expression were investigated in the archived frozen skeletal muscle biopsy specimens by immunofluorescence analyses and compared with healthy control group. More intense immunostaining was detected in atrophic fibers when compared to hypertrophic fibers in SMA patients. In order to determine specificity of this finding for SMA, skeletal muscle specimens from patients with various muscle disorders were also investigated and it was concluded that independent from disease pathology, the increased immunostaining of atrophic fibers arise as a response to fiber atrophy.

SS-14 02

Sandhoff Hastalığında tespit edilen yeni bir missens mutasyondan Prenatal Taniya giden yol

Elmas Muhsin¹, Bükülmez Ayşegül², Elmas Ebru², Solak Mustafa¹

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Afyonkarahisar

Sandhoff hastalığı hexosaminidaz A ve B enzim aktivitelerinde eksiklik sonucu gelişen bir lizozomal depo hastalığıdır. HEX B geninde meydana gelen homozigot mutasyonlar sonucu hastalık ortaya çıkmakta olup, otozomal resesif geçiş göstermektedir. Hastalık lizozomlarda birikime bağlı şiddetlenip organ harabiyeti oluşturmaktadır. Makrosefali, karaciğer enzimlerinde yükseklik, nöromotor gerilik, mental motor retardasyon ve cildinde iktiyozis ve epileptik nöbet şikayetleri ile tarafımıza refere edilen hastanın yapılan değerlendirmesinde Sandhoff hastalığını düşündüren pozitif bulgular şunlardır: Makrosefali (baş çevresi 97. percentil üzerinde), karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, göz muayenesinde japon bayrağı görünümü, Anne baba 2. derece akraba evliliği ve yakın akrabalarında küçük yaşta ölen bebekler varlığı, çekilen beyin MR da depo hastalığını düşündüren Talamusta hiper intens alan, ayaklarında Rocker bottom foot deformitesi, sürekli, gittikçe artan epileptik nöbetler. Doğumunda hipoksik doğum öyküsü bulunmayan olgunun, ilk 6 ay gelişimi normalden sonrasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve bunu takiben tüm berceplerinde gerileme söz konusudur. Tüm bu verilerle yapılan tarama sonucunda hastada Sandhoff Disease (omim#268800) ön tanısı düşünülmüş ve HEX B genotipleme yapılmıştır. HEX B i geni dizi analizi sonucunda daha önce literatürde bildirilmeyen c.1447G>A homozigot mutasyon tespit edilmiş olup

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTCT CAACGG TTCA AGCTCT CAACGG
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGAC TACG CGGTGAC TACG
ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGT TAGAGC
GGCTAG TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



bu mutasyonun protein dizisinde 483.pozisyonda glisin yerine serin değişimi oluşturduğu belirlenmiştir. Daha önceden literatürde tanımlanmayan bu mutasyon Mutation tester, polyPhen-2, Shift değerlendirmelerine göre yüksek olasılıklı hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir. Sonrasında anne ve baba HEX B analizi yapılmış söz konusu mutasyon için taşıyıcı oldukları tespit edilmiştir. Sağlıklı gebelik isteği olan ebeveynler PGD için yönlendirilmiştir.

Sandhoff disease a novel missense mutation and road to Prenatal Diagnosis

Elmas Muhsin¹, Bükülmez Ayşegül², Elmas Ebru², Solak Mustafa¹

¹Afyon Kocatepe University Medical Faculty, Medical Genetic Department, Afyonkarahisar

²Afyon Kocatepe University Medical Faculty, Pediatrics Department, Child Neurology, Afyonkarahisar

Sandhoff disease is an autosomal recessive disorder caused by β -hexosaminidase deficiency and accumulation of GM2 ganglioside resulting in progressive motor neuron manifestations and death from respiratory failure and infections in infants. Pathogenic homozygote mutations in HEXB gene were observed which leads to lysosomal accumulation and internal body part damage. Patient was referred to our clinic with macrocephaly, neuromotor failure, mental motor retardation, dermal ichthyosis, liver enzyme anomalies and seizure. Medical examination showed great correlation with Sandhoff disease: Macrocephaly (>97 percentil), secondary consanguineous marriage, Japanese flag appearance in eye examination, premature baby deaths in relatives, hyperintense area existence in thalamus, rocker bottom foot deformity in foot, intermittent and progressive epileptic seizures and late onset developmental problems correlated with liver anomalies. We have found a homozygous mutation in patient for HEXB. Novel missense mutation (c.1447G>A) was identified in the cDNA. The patient was homozygous for this mutation, which should result in a Glycine-to-serine substitution at codon 483. Computer-assisted analysis of this amino acid substitution predicted alteration in the secondary structure in the region of a highly conserved sequence. Subsequently parents were analyzed for mutation and both diagnosed as carrier. Afterward they consulted with PGD.

HEXB geninde yeni mutasyon tespit edilen olgunun fenotipi HEXB gene novel mutation patient's phenotype



HEXB geninde c.1447G>A homozigot mutasyonun protein dizisinde 483. pozisyonda glisin yerine serin değişimi meydana gelen olgunun yüz fenotipi. We have found a homozygous mutation in patient for HEXB. novel missense mutation (1447G→A) was identified in the cDNA and genomic DNA coding for the β -hexosaminidase with infantile Sandhoff disease. The patient was homozygous for this mutation, which should result in a Glycine-to-serine substitution at codon 483.

SS-14 03

Çekirdek zarfı hastalıkları ile ilişkili yeni bir gen: TOR1AIP1 ve kas distrofisi

Kayman Kürekçi Gülsüm¹, Talim Beril², Korkusuz Petek³, Puralı Nuhan⁴, Serdaroğlu Oflazer Piraye⁵, Dinçer Pervin¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara
⁵İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Kas distrofileri iskelet kası dejenerasyonu ve güçsüzlüğü ile karakterize olan klinik ve genetik heterojenitenin olduğu kalıtsal kas hastalıklarıdır. Bu çalışmada, kontraktürlü proksimal ve distal kas zayıflığı, rigid spine, kardiyomyopati ve solunum yetmezliği tanısı alan üç hasta bireyin bulunduğu, ebeveynlerin akraba olduğu bir ailede 250K NspI SNP çipleri verileri kullanarak genom boyu homozigotluk haritalaması yapılmıştır. Üç hasta bireyde 1q25 kromozom bölgesinde tespit edilen ortak homozigot haplotipte yer alan TOR1AIP1 (torsin-interacting protein 1) geninde çerçeve kayması sonucunda erken stop kodonuna neden olan homozigot c.186delG (p.E62fsTer25) mutasyonu saptanmıştır. Kantitatif PCR

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT
 AACGTT AAGGCA TTGA AACGTT AAGGCA TTGA AACGTT AAGGCA TTGA
 GACAG ATTCA GACAG ATTCA GACAG ATTCA GACAG ATTCA
 TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
 CAGTAC TGC CAGTAC TGC CAGTAC TGC CAGTAC TGC
 ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
 GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT
 ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGTT CACCT AGGTT CACCT AGGTT CACCT AGGTT CACCT
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
 CTTCA CATTAT CTTCA CATTAT CTTCA CATTAT CTTCA
 AGGCCG TGGGT TAGAGC AGGCCG TGGGT TAGAGC
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



ile hasta iskelet kas dokusunda TOR1AIP1 mRNA ifadesinin kontrole göre 5,88 kat azaldığı, western blot ve immüno Floresan boyama çalışmaları ile TOR1AIP1 tarafından kodlanan LAP1B izoformunun hasta kas hücrelerinde ifade olmadığı gösterilmiştir. Kas hücrelerinin çekirdeklerinde, çekirdek membranı parçalanması ve anormal kromatin yoğunlaşması gibi yapısal bozukluklar gözlenmiştir. LAP1 iç çekirdek membranında yerleşim gösteren, nükleer laminaya bağlanan ve torsin A ATPazının regülasyonunda görevli, üç izoform halinde bulunan tip-2 integral membran proteinidir. Bu çalışma sonucunda, çekirdek zarfı hastalıkları grubunda yer alan yeni bir mutant gen tanımlanmıştır ve bir çekirdek protein olan LAP1B'nin çizgili kasta kritik bir role sahip olduğu gösterilmiştir.

A novel gene associated with nuclear envelopathies: TOR1AIP1 and muscular dystrophy

Kayman Kürekçi Gülsüm¹, Talim Beril², Korkusuz Petek³, Puralı Nuhan⁴, Serdaroğlu Oflazer Piraye⁵, Dinçer Pervin¹

¹Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Ankara

²Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara

³Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Ankara

⁴Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Ankara

⁵Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of Neurology, Istanbul

Muscular dystrophies are a clinically and genetically heterogenous group of hereditary muscle disorders characterized by muscle degeneration and weakness. In this study, we performed genome-wide homozygosity mapping using 250K Nspl SNP genotype data in a consanguineous family with three affected individuals presenting with proximal and distal muscle weakness with contractures, rigid spine, cardiomyopathy and respiratory involvement. The three affected individuals harbored a homozygous c.186delG mutation (p.E62fsTer25) causing a frameshift resulting in a premature stop codon in TOR1AIP1 (torsin-interacting protein 1) located in a shared homozygous haplotype on chromosomal region 1q25. By qPCR, a 5.88-fold decrease in TOR1AIP1 mRNA expression was observed in patient's muscle compared to control, and western blot analysis and immunofluorescence staining revealed the absence of LAP1B isoform encoded by TOR1AIP1 in patient's skeletal muscle fibres. Fragmentation of the nuclear membrane and abnormal chromatin condensation was observed in patient's myonuclei. LAP1 is a type-2 integral membrane protein that have three isoforms localized in the inner nuclear membrane, binding A-type and B-type lamins, and involved in the regulation of torsin A ATPase. In this study, a novel mutant gene associated with nuclear envelopathies is identified and a critical function for LAP1B in striated muscle is highlighted.

SS-14 04

Behçet: Hastalık mı sendrom mu? Bir genom-boyu ifade analizinin olası cevabı

Oğuz Ali Kemal¹, Taşır Yılmaz Seda², Özdağ Hilal², Akar Nejat³

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara; Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara

²Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara

³TOBB ETÜ Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara

Behçet hastalığı (BH) ülkemizde sık görülen, morbidite ve mortalitesi nedeniyle önem taşıyan bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda BH'nin bir hastalık mı sendrom mu olduğu sorusuna olası bir cevap bulmayı amaçladık. Bu amaç doğrultusunda, BH'nin farklı seyirli formlarının gelişiminden sorumlu moleküler mekanizmaları aydınlatmayı hedefledik. Çalışmamız kapsamında, Xavier ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği BH genom-boyu ifade çalışmasının ham verilerine, "Gene Expression Omnibus" (GEO) veri tabanı üzerinden ulaşıldı. Aynı çalışmanın yayınlanmış klinik verileri kullanılarak, çalışma olguları seyir özelliklerine göre tarafımızdan farklı alt gruplara ayrıldı. Eldeki genom-boyu ifade verisi, "Partek Genomics Suite" yazılımı kullanılarak oluşturulan gruplar arasında yeniden analiz edildi. Çalışmaya 11 hafif seyirli (HB), 3 ağır seyirli (AB) Behçet olgusu ve yaş-cinsiyet uyumlu 14 kontrol (K) bireyi alındı. Gruplar arasında Farklı İfade edilen Gen (FİG) sayıları Tablo 1'de yer alırken, HB x K ile AB x K karşılaştırmalarına ait Venn diyagramı Şekil 1'de gösterildi. Gen ontolojisi/yolak analizleri ile ilgili önemli bulgular Tablo 2'de özetlendi. Kümeleme analizleri ile HB ve AB olgularını başarılı bir şekilde ayırt edebilen moleküler imza oluşturuldu (Şekil 2). BH gelişiminde etkin bir genetik mekanizmanın bulunduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, hastalık ya da sendrom olarak isimlendirilmesi sorusu halen cevaplanmamıştır. BH'nin farklı seyir özelliklerinden farklı bağışıklık sistemi anormalliklerinin sorumlu olabileceği öne sürülmüştü. Bulgularımız, gen ifade profillerinin HB ve AB olgularında majör farklılıklar gösterdiğini ve bu gruplarda farklı biyolojik yolların rol aldığını göstermiştir. BH'nin farklı seyir özelliklerine farklı moleküler imzaların eşlik ediyor olması, BH'nin hastalıktan çok bir sendrom olarak isimlendirilmesi gerektiğini ve önemli bir moleküler genetik heterojenite sergilediğini ortaya koymaktadır.

Behçet's: A disease or a syndrome? A possible answer from a genome-wide expression analysis

Oğuz Ali Kemal¹, Taşır Yılmaz Seda², Özdağ Hilal², Akar Nejat³

¹Ufuk University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara; Ankara University Biotechnology Institute, Ankara

²Ankara University Biotechnology Institute, Ankara

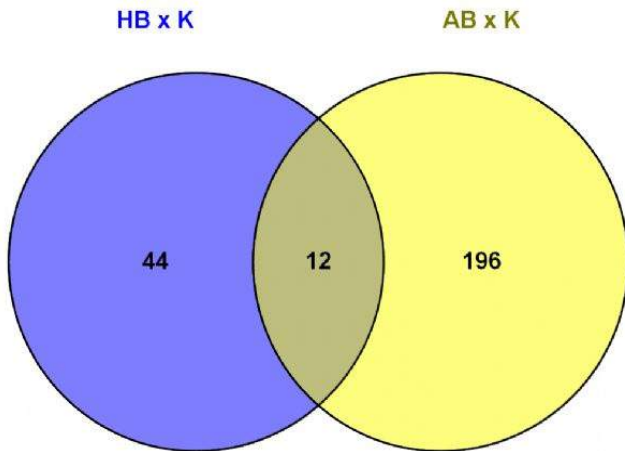
³TOBB ETU Hospital, Department of Pediatrics, Ankara



Behçet's disease (BD) is prevalent in Turkey and an important problem owing to its morbidity and mortality. We aimed to drive a possible answer for the question whether BD is a disease or a syndrome. To achieve this goal, we intended to clarify the molecular mechanisms underlying different forms of BD. In this context, we retrieved the raw data of the gene expression profiling study (GEPS) on BD by Xavier et al. from "Gene Expression Omnibus" (GEO). By using the clinical data in the related article, we subgrouped the BD patients in the study according to their manifestations. GEPS data were reanalyzed among the groups by using "Partek Genomics Suite" software. Eleven BD patients with mild-moderate manifestations (MB), 3 BD patients with severe manifestations (VB), and 14 controls (C) were included. The number of the differentially expressed genes among the groups are given in Table 1 and the Venn diagram of the MB x C and VB x C comparison is in Figure 1. The important findings related to gene ontology/pathway analyses are summarized in Table 2. The cluster analyses created a molecular signature effectively differentiating the MB and VB subgroups (Figure 2). A strong genetic background underlies BD yet the question about naming Behçet's as a disease or a syndrome is still unanswered. Previously, it was proposed that different immunological abnormalities underlie the various distinct manifestations of BD. The findings of different molecular signatures underlying distinct BD forms necessitates the naming of Behçet's as a syndrome.

1. Hafif seyirli Behçet hastalığı ile kontrol gruplarının ve ağır seyirli Behçet hastalığı ile kontrol gruplarının karşılaştırmalarına ait Venn diyagramı.

1. The Venn diagram of the comparisons between mild to moderately affected Behçet's disease patients versus controls and severely affected Behçet's disease patients versus controls.

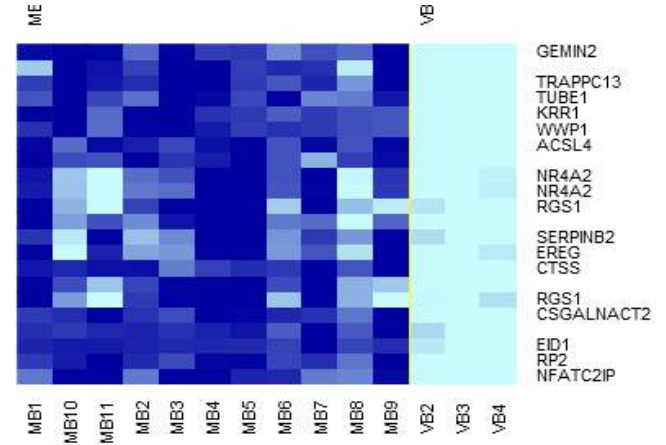


Kısaltmalar: AB, ağır seyirli Behçet hastalığı grubu; HB, hafif seyirli Behçet hastalığı grubu; K, kontrol grubu. HB x K ve AB x K karşılaştırmalarının kesişiminde yer alan 12 ortak gen: MALAT1, LGALS2, RP2, SEC24D, TLR4, LOC100506710, DDX17, ABO, ATP11A, ATF1, BCL10, S100B.

Abbreviations: AB, severely affected Behçet's disease patients group; HB,

mild to moderately affected Behçet's disease patients group; K, control group. The 12 common genes in the intersection of HB x K and AB x K comparisons: MALAT1, LGALS2, RP2, SEC24D, TLR4, LOC100506710, DDX17, ABO, ATP11A, ATF1, BCL10, S100B

2. Hafif seyirli Behçet hastalığı grubu ile ağır seyirli Behçet hastalığı grubu karşılaştırması ile hazırlanan "heatmap". 2. The heatmap drawn by the comparison of the mild to moderately affected Behçet's disease patients group with the severely affected Behçet's disease patients group



Olgular sütunlarda ve genler sembolleri sağda verilerek satırlarda yer almaktadır. Kısaltmalar: C, kontrol grubu; MB, hafif seyirli Behçet hastalığı grubu; VB, ağır seyirli Behçet hastalığı grubu.

The patients are situated in the columns whereas the genes with their symbols on the right are in the rows. Abbreviations: C, control group; MB, mild to moderately affected Behçet's disease patients group; VB, severely affected Behçet's disease patients group.

1. Behçet hastalığı grupları ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda belirlenen farklı ifade edilen gen sayıları

	Total	Artan	Azalan	Total	Artan	Azalan	Total	Artan	Azalan
B* x K	159	70	89	21	8	13	5	2	3
HB* x K	490	230	260	90	36	54	2	-	2
AB* x K	1224	308	916	1080	249	831	274	51	223
HB* x AB	2199	1347	852	1995	1261	734	653	491	162
	p <= 0,05	/	KD: 1,2	p <= 0,05	/	KD: 1,5	p <= 0,05	/	KD: 2,0

* Referans gruba göre gen ifadelerinin artışının ya da azalışının incelendiği grup. Kısaltmalar: AB, ağır seyirli Behçet hastalığı grubu; B, tüm Behçet hastalarını içeren grup; HB, hafif seyirli Behçet hastalığı grubu; K, kontrol grubu; KD, kat değişimi ("fold change").

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TGGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CAGCTT CTCTAC CTTCTCA AGGCGG GGCTAG

CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTTCAG CTGCTC TGGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CAGCTT CTCTAC CTTCTCA AGGCGG GGCTAG

AGTG TTTA AACGGG GGACAG TATCCA CCGTCT TGGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CAGCTT CTCTAC CTTCTCA AGGCGG GGCTAG

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CCGTCT TGGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CAGCTT CTCTAC CTTCTCA AGGCGG GGCTAG

CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTTCAG CTGCTC TGGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CAGCTT CTCTAC CTTCTCA AGGCGG GGCTAG

GAAC CCAAT TGTG CTGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



1. The number of the differentially expressed genes among the Behçet's disease and control groups.

	Total	In-creased	De-creased	Total	In-creased	De-creased	Total	In-creased	Decreased
B* x K	159	70	89	21	8	13	5	2	3
HB* x K	490	230	260	90	36	54	2	-	2
AB* x K	1224	308	916	1080	249	831	274	51	223
HB* x AB	2199	1347	852	1995	1261	734	653	491	162
	p <= 0,05	/	FC: 1.2	p <= 0,05	/	FC: 1.5	p <= 0,05	/	FC: 2.0

* The group taken into account with regard to increase or decrease in its gene expressions. Abbreviations: AB, severely affected Behçet's disease patients group; B, the Behçet's disease patients group including all the patients; FC, fold change; HB, mild to moderately affected Behçet's disease patients group; K, control group.

2. Belirlenmiş olan farklı ifade edilen gen setleri ile gerçekleştirilen gen ontolojisi/yolak analizleri özet bulguları.

GO Kategorisi	GO ID	R	p
HB x K			
MAPK Kaskadının negatif düzenlenmesi	0043409	5,99	0,0087
Sitokin biyosentetik süreçleri	0042089	4,80	0,0087
Doğal bağışıklık yanıtı	0045087	2,36	0,0087
AB x K			
Hücre protein metabolik süreçleri	0044267	1,86	0,0000136
Protein modifikasyon süreçleri	0036211	2,03	0,0000136
Hücre protein modifikasyon süreçleri	0006464	2,03	0,0000136
HB x AB			
Hücre protein metabolik süreçleri	0044267	1,59	0,00000241
Metabolik süreçlerin düzenlenmesi	0019222	1,40	0,00000938
T hücre reseptörü sinyal yolağı (KEGG)	-	5,87	0,0025

Kısaltmalar: AB, ağır seyirli Behçet hastalığı grubu; GO, "Gene Ontology" veri tabanı; GO ID, GO veri tabanı tanımlama numarası; HB, hafif seyirli Behçet hastalığı grubu; K, kontrol grubu; R, "ratio of enrichment".

2. Selected important findings of the gene ontology/pathway analyses.

GO Category	GO ID	R	p
HB x K			
Negative regulation of MAPK cascade	0043409	5,99	0,0087
Cytokine biosynthetic process	0042089	4,80	0,0087
Innate immune response	0045087	2,36	0,0087
AB x K			
Cellular protein metabolic process	0044267	1,86	0,0000136
Protein modification process	0036211	2,03	0,0000136
Cellular protein modification process	0006464	2,03	0,0000136
HB x AB			
Cellular protein metabolic process	0044267	1,59	0,00000241
Regulation of metabolic process	0019222	1,40	0,00000938
T cell receptor signaling pathway (KEGG)	-	5,87	0,0025

Abbreviations: AB, severely affected Behçet's disease patients group; GO, Gene Ontology database; GO ID, GO database identification number; HB, mild to moderately affected Behçet's disease patients group; K, control group; R, ratio of enrichment

Sitogenetik
Cytogenetics

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CCGTCT ACACCATCT CGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAT AGGCGG GGCTAG

CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTACG CTGCTC TACCTG ACACCATCT CGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAT AGGCGG GGCTAG

AGTG TTTA TTCA AGCG CCAC GTGT CACC GAGG TAAA GAGA GTTC ACCT AGGG CTAC TCGT

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CCGTCT ACACCATCT CGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAT AGGCGG GGCTAG

CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTACG CTGCTC TACCTG ACACCATCT CGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAT AGGCGG GGCTAG

AGTG TTTA TTCA AGCG CCAC GTGT CACC GAGG TAAA GAGA GTTC ACCT AGGG CTAC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



SS-15 01

Esansiyel trombositoz tanılı veya ön tanılı olgularda karyotip anomalilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Yılmaz Sükriye¹, Erdoğan Melis¹, Çırakoğlu Ayşe¹, Kuru Dilhan¹, Berk Selin², Keskin Dilek², Salihoğlu Ayşe², Tarkan Argüden Yelda¹, Ar Cem², Hacıhanefioğlu Seniha¹, Deviren Ayhan¹

¹Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul

²Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, İstanbul

Esansiyel trombositoz (ET), megakaryositlerin devamlı proliferasyonu ile karakterize olan, klonal hematopoietik bir hastalıktır. ET, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008'deki yeni sınıflamasına göre polistemia vera (PV), primer miyelofibroz (PMF) ile birlikte bcr-abl negatif kronik miyeloproliferatif neoplazi (KMPN) ailesinde yer almaktadır. Yıllık insidansı 100.000'de 0.2 ile 2,5 arasında olup, ortalama tanı yaşı 55'tir. Çalışmamızda 2000-2015 yılları arasında, sitogenetik analiz için birimize gönderilen, ET tanılı veya ön tanılı yaş ortalaması 51 olan 65 kadın (%55) ve yaş ortalaması 46 olan 54 erkek (%45) olguya ait bulgular retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların kemik iliği materyalinden 24 ve 48 saatlik indüklenmemiş kültür yöntemiyle elde edilen preparatlar, GTL bant yöntemi uygulanarak, ISCN'e göre değerlendirilmiştir. Toplam 119 ET'li olgunun 110'unda (%92'sinde) sitogenetik sonuç elde edilmiştir. 110 hastanın 37'sinde (%34) anormal karyotip saptanmıştır. Olgularda en sık gözlenen sitogenetik değişiklikler sırasıyla; 6q delesyonu (%16), 22 monozomisi (%13), 7 ve 21 monozomileri (%11), 8, 12, 17, 18 ve 19 monozomileri (%8) ve Y kromozomunun kaybı, inv(9)(p11;q13), 13 ve 16'nci kromozomların monozomileri (%5) olarak belirlenmiştir. Çalışma grubumuzda gözlediğimiz 7. kromozomun monozomisi ile literatür oranları uyumludur. Çalışmamızda en sık gözlemllediğimiz 6. ve 22. kromozom anomalilerine ise literatürde nadiren rastlanmıştır. ET hastalarının sitogenetik bulgularına ait makale sayısının nispeten az olması dikkate alındığında elde ettiğimiz bulguların, ET hastalarına ait literatür çalışmalarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Retrospective evaluation of karyotypic abnormalities in patients with essential thrombocytosis

Yılmaz Sükriye¹, Erdoğan Melis¹, Çırakoğlu Ayşe¹, Kuru Dilhan¹, Berk Selin², Keskin Dilek², Salihoğlu Ayşe², Tarkan Argüden Yelda¹, Ar Cem², Hacıhanefioğlu Seniha¹, Deviren Ayhan¹

¹Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Medical Biology AD, Istanbul

²Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Internal Diseases AD, Hematology BD, Istanbul

Essential thrombocytosis (ET) is a clonal hematopoietic disease which is characterized with uncontrolled proliferation of megakaryocytes. According to the 2008 classification of world health organization ET is included in the group of bcr-abl negative chronic myeloproliferative neoplasia (KMPN) together with polycythemia vera (PV), primer myelofibrosis (PMF), and its annual incidence is between 0,2-2,5 in 100.000 and its average age for diagnosis is 55. Samples of 65 female (average age is 51, (55%)) and 54 male (average age is 46, (45%)) patients who were referred to our laboratory with the probable diagnosis of ET for cytogenetic analysis between the years of 2000-2015 are evaluated retrospectively. 24 and 48 hour-uninduced culture technique was applied to the bone marrow samples and GTL banded preparates were evaluated according to the ISCN guidelines. In total, cytogenetic results were obtained in 110 of 119 ET events (92%). Abnormal karyotypes were found in 37 of 110 patients (34%). The most frequently observed cytogenetic abnormalities were; del(6q) (16%), -22(13%), -7 and -21(11%), -8, -12, -17, -18 and -19(8%) and the loss of Y-chromosome, inv(9)(p11;q13), monosomies of chromosomes 13 and 16 (5%). Chromosome 7 monosomies that we have observed in our group and literature rates are compatible. Changes in chromosome 6 and 22 were the most frequent abnormalities observed in our study, however, these abnormalities have rarely been reported to occur in ET. Cytogenetic abnormalities related to ET have been relatively rarely reported. We, therefore, think that our findings will contribute to the current literature on ET patients.

Metabolimik Metabolomics

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTCAG GGACAG ATTCAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGAC TGC ACACCATCT
ACACCATCT CGAGTTG
ATAAGGTG AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT
AGGGCG TGGGTT
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



SS-16 01

C57BL6 Farelerde Tip 2 Diyabet Oluşturmak için Etkin Bir Yöntem

Mert Ufuk¹, Yılmaz Özlem¹, Altunbaş Hasan Ali², Şanlıoğlu Ahter Dilşad¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Antalya

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya

C57BL6 fareler, diyabet çalışmalarında yaygın olarak kullanılan hayvan modelleridir. Bu hayvanlarda insandaki diyabete en yakın patofizyolojik özelliklerin sağlanabilmesi için farklı yaklaşımlar mevcuttur. Ancak mevcut uygulamalar etkinlik açısından oldukça çeşitlilik göstermektedir. Çalışmamızda, C57BL6 farelerde Tip 2 Diyabet (T2D) oluşturulmasında en uygun ve etkin yöntemin belirlenebilmesi için yaş, cinsiyet, ve Streptozotosin (STZ) enjeksiyonları açısından farklı uygulamalar test edilmiştir.

Tüm hayvanlar, 8 haftalık olana kadar ad libitum normal yem (%5-10 yağ) ve su ile beslenmiştir. Deney gruplarına, sonrasında en az 8 hafta süreyle %60 yağ içeren yüksek yağlı yem (YYY) verilmiştir. Beta hücre hasarı için STZ uygulaması, periton altına 150 mg/kg tek doz veya 50 mg/kg üç doz olarak gerçekleştirilmiştir. Hayvanların takibi, tokluk kan şekeri ve kilo ölçümleri, intraperitoneal glukoz tolerans (IPGTT) ve insülin dirençlilik testleri (IPITT) ile yapılmıştır. IPGTT uygulamasından önce hayvanların 18 saat yerine 6 saat aç bırakılması, glukoz tolerans kaybını daha belirgin bir şekilde ortaya koyabilmiştir. Erkeklerde 16 haftada ulaşılan glukoz tolerans bozukluğuna dişilerde 26. haftada ulaşılabilmiş, ve erkeklerde insülin dirençliliği daha etkin gelişmiştir. STZ enjeksiyonlarının hayvanlar 22 veya 30 haftalık iken gerçekleştirilmesi, glukoz toleransı veya insülin duyarlılığı açısından farklılık yaratmamıştır. STZ'nin 150 mg/kg tek doz veya 50 mg/kg/gün üç doz uygulanması, glukoz toleransı açısından fark yaratmamış (p=0,2107), ancak tek doz uygulamada insülin dirençliliği çok daha etkin gelişmiştir (p=0,0088). Bulgularımız, erkek C57BL6 farelerde, 8 haftalık iken başlanan ve en az 14 hafta süren YYY ile beslenme ve sonrasında tek doz 150 mg/kg STZ uygulamanın, T2D oluşturmak için en etkin yöntem olduğunu göstermiştir.

*Bu çalışma, TÜBİTAK 112S450 no.lu proje desteğiyle yürütülmüştür.

An Effective Method for Generating Type 2 Diabetes in C57BL6 Mice

Mert Ufuk¹, Yılmaz Özlem¹, Altunbaş Hasan Ali², Şanlıoğlu Ahter Dilşad¹

¹Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Antalya

²Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Antalya

C57BL6 mice are widely used in diabetes research. Different approaches to approximate the pathophysiological features of human disease in these mice vary considerably in efficiency. We tested several parameters including age, sex, and Streptozotocin (STZ) injections for optimal Type 2 Diabetes (T2D) development in C57BL6 mice. Animals were fed ad libitum with chow (5-10% fat) and water until 8 weeks of age. Experimental groups were then shifted to high fat diet (HFD, 60% fat) for at least 8 weeks. β -cell loss was generated via a single dose (150 mg/kg) or three doses of (50 mg/kg/day) intraperitoneal STZ application. Follow-up studies included weekly measurements of weight, postprandial blood glucose, and intraperitoneal glucose tolerance (IPGTT) and insulin resistance tests (IPITT). Disturbed glucose tolerance was presented more effectively by six hours of pre-IPGTT fasting, compared to 18 hours. Male mice displayed disturbance of glucose tolerance at 16 weeks with more pronounced insulin resistance in comparison to females, which exhibited glucose tolerance at 26 weeks. STZ injection at 22 or 30 weeks did not differ regarding glucose tolerance or insulin sensitivity. Single or triple doses of STZ did not generate statistically significant difference (p=0,2107) in terms of glucose tolerance, but triple dose exhibited significantly stronger insulin resistance (p=0,0088). Our findings displayed that HFD for at least 14 weeks starting at 8 weeks of age followed by a single dose of 150 mg/kg STZ injection was most effective in generating experimental T2D in male C57BL6 mice.

*This work was supported by TUBITAK project no:112S450

POSTER SUNUMLARI
POSTER PRESENTATIONS

Kanser Biyolojisi ve Genetiği
Cancer Biology and Genetics

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TCCG ACACCATCT GGAATG ATAAGAGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CCTTAC CTTCTA AGGCGG GGCTAG AGTG AAGGCA TTCA AGCG AGCG TATCCA CTGCTC CCGTAC TCCG ACACCATCT GGAATG ATAAGAGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CCTTAC CTTCTA AGGCGG GGCTAG TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TCCG ACACCATCT GGAATG ATAAGAGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CCTTAC CTTCTA AGGCGG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-01 01

Üç farklı miRNA kullanılarak A549 hücre hattında MALAT1 and B-MYB gene ifadesinin karşılaştırılması

Dağlı Hasan¹, Öztuzcu Serdar¹, Ergün Sercan², Ulaşlı Mustafa¹, Temiz Ebru¹, Arman Kaifee¹, Goğebakan Bülent³, Akkafa Feridun⁴, Yumrutaş Önder⁵, Camcı Celalettin⁶, Arslan Ahmet¹

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

²Ulubey Meslek Yüksek Okulu, Ordu Üniversitesi, Ordu, Türkiye

³Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Hatay, Türkiye

⁴Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

⁵Adiyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Adiyaman, Türkiye

⁶Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Onkoloji Ana Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Uzun kodlamayan RNA ailesinden olan MALAT1, birçok kanser dokularında upregüle olur. lncMALAT1 akciğer kanseri gibi farklı insan kanserinde tümör dokusunun ve klinik parametrelerin ilerleyişinde aşırı ifade olur. Yapılan bir çok çalışmada miRNA ve lncRNA ilişkisi bulunmuştur. Proteinler tarafından kodlanan MYB gen ailesi, hücre döngüsü ilerleyişi sırasında rol alan transkripsiyon faktör genleridir. Bu gen ailesi, S fazı esnasında siklin A / siklin-bağımlı kinaz 2 fosforilerek hücre döngüsünde hem aktivator hem represor olarak görev görür. Bu çalışmadaki amacımız; üç farklı mikro RNA'larla MALAT1'in ifadesi hedeflediğinde, B-MYB geninin ifadesindeki değişimleri araştırmaktır. Bunun için MALAT1'i hedefleyen üç farklı (miR-150, miR-15a ve miR-503) miRNA seçildi. Bu çalışma hücre kültür ortamında A549 hücre soyunu kullanarak gerçekleştirilmiştir. miRNA'lar hücreye transfekte edilip 48 saat inkübe edildi. Daha sonra hücreler kaldırılıp total RNA elde edildi. RNA'lar cDNA'ya çevrilip RT-PCR ile MALAT1 ve B-MYB geninin gen ifade düzeyine bakılıp 2-ΔΔCt ile analizleri yapıldı. Bu çalışmada kullanılan miRNA'lar karşılaştırıldığında miR-503'e maruz bırakılmış hücre hattı, negatif kontrol miRNA, miR-150 ve miR-15a'ya maruz bırakılmış hücre hattına göre MALAT1 ve B-MYB gen ifadesindeki değişim anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. İkinci miR-150 ise MALAT1'in gen ekspresyonu miR-503'e göre daha az ama miR-15a göre daha fazla arttırmaktadır. miR-15a MALAT1'i baskılayamadığı gibi MALAT1'in ifadesini artırmıştır. B-MYB gen ifadesi araştırıldığında, MALAT1'in ifadesindeki değişime benzer sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak, üç farklı miRNA'larla MALAT1'in ifadesi yeniden düzenlendiğinde, B-MYB geninin ifadesi de aynı doğrultuda değiştiği gözlemlenmiştir.

Comparative study of three different miRNAs on MALAT1 and B-MYB gene expression in A549 cell line

Dağlı Hasan¹, Öztuzcu Serdar¹, Ergün Sercan², Ulaşlı Mustafa¹, Temiz Ebru¹, Arman Kaifee¹, Goğebakan Bülent³, Akkafa Feridun⁴, Yumrutaş Önder⁵, Camcı Celalettin⁶, Arslan Ahmet¹

¹Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Gaziantep, Turkey

²Ulubey Vocational Higher School, Ordu University, Ordu, Turkey

³Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Hatay, Turkey

⁴Harran University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Şanlıurfa, Turkey

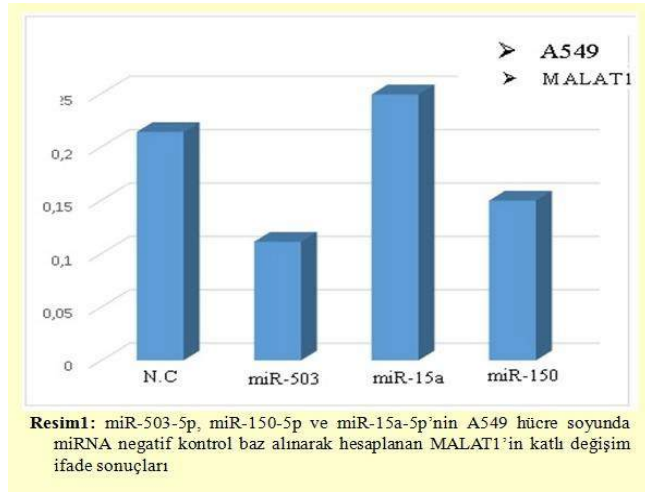
⁵Adiyaman University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Adiyaman, Turkey

⁶Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Oncology, Gaziantep, Turkey

MALAT1, a long noncoding RNA is upregulated in various cancer tissues. MALAT1 is overexpressed during the progression of tumor tissues. Previous studies have found relationship between miRNA and lncRNA. MYB, a transcription factor gene family plays important role during cell cycle progression. This gene family acts both as activator and repressor by phosphorylating cyclin A/cdk2 during S phase of cell cycle. The aim of study was to find out the change in gene expression of B-MYB after targeting MALAT1 by three different miRNAs. Three miRNAs (miR-150, miR-15a and miR-503) targeting MALAT1 were selected. This study was performed in cell culture medium using lung cancer cell line (A549). The cells were incubated for 48 hours after being transfected by miRNAs. Isolated RNA was converted to cDNA and gene expression level of MALAT1 and B-MYB genes were done using RT-PCR and analysed with 2-ΔΔCt. When we compared the miRNAs, there was a significant decrease in gene expression of MALAT1 and B-MYB in cell line using miR-503 as compared to cell line with negative control miRNA as well as miR-150 and miR-15a. MALAT1 gene expression using miR-150 was less as compared to that using miR-503 but more as compared to that using miR-15a. The gene expression of MALAT1 increased as it was not suppressed by miR-15a. When the B-MYB gene expression was analysed, it gave similar expression results as MALAT1. As a result the expression of B-MYB gene was observed to be amended in the same manner as MALAT1 using three different miRNAs.

Resim1

Figure1

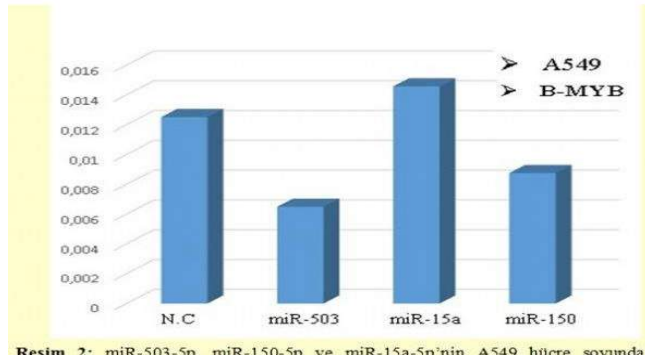


miR-503-5p, miR-150-5p ve miR-15a-5p'nin A549 hücre soyunda miRNA negatif kontrol baz alınarak hesaplanan MALAT1'in katlı değişim ifade sonuçları

Expression of MALAT1 in A549 using miR-503-5p, miR-150-5p and miR-15a-5p

Resim2

Figure2



miR-503-5p, miR-150-5p ve miR-15a-5p'nin A549 hücre soyunda miRNA negatif kontrol baz alınarak hesaplanan MYB geninin katlı değişim ifade sonuçları

Expression of B-MYB gene in A549 using miR-503-5p, miR-150-5p and miR-15a-5p

PS-01 02

miR-503 ile MALAT1 hedefleyerek akciğer kanserinde hücre proliferasyonu ve apoptozisin araştırılması

Dağlı Hasan¹, Öztuzcu Serdar¹, Ergün Sercan², Ulaşlı Mustafa¹, Temiz Ebru¹, Arman Kaifee¹, Yumrutaş Önder³, Korkmaz Murat¹, Kirkbeş Sevil¹, Safdar Muhammad¹, Bozgeyik İbrahim³, Arslan Ahmet¹

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

²Ulubey Meslek Yüksek Okulu, Ordu Üniversitesi, Ordu, Türkiye

³Adiyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Adiyaman, Türkiye

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen ikinci kanser türüdür ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerinin en önde gelen nedenlerinden biridir. Akciğer kanserine neden olan birçok çevresel faktörler olduğu gibi, kodlamayan RNA'larında (ncRNAs) etkisi tartışmalıdır. MALAT1 (metastazla ilişkili akciğer adenokarsinom transkrip1), akciğer kanserinde metastaz ve hücre çoğalmasına bir biyobelirteç ve uzun kodlamayan RNA'dır. Daha önceki yaptığımız çalışmalarda MALAT1'i en fazla baskılayan miR-503'un olduğu ve bundan yola çıkarak akciğer kanserinde hücre proliferasyonu ve apoptozisin araştırılması karar verildi. miR-503 ile MALAT1'i hedefleyerek akciğer kanser hücrelerinin hücre çoğalmasını kontrol altına alınabileceğini düşünmekteyiz. Bu amaçla akciğer kanser hücre hattına (A549) hücre kültür ortamında MALAT1'i hedefleyen miR-503'e maruz bırakıldı. Maruz bırakılan hücreler 48 saat inkübe edildikten sonra total hücreler kaldırılıp apoptoz ve hücre döngüsü analizi için flow sitometri cihazı kullanıldı. Yapılan çalışmada elde edilen bulgulara göre, MiR-503'e maruz bırakılmış hücre hattı, negatif kontrol miRNA maruz bırakılmış hücre hattına göre G2/M hücre döngüsüne giren hücrelerin sayısı ve oranından daha düşük bulunmuştur. Apoptoz analizine bakıldığında, miR-503'e maruz bırakılmış hücre soyu, negatif kontrol miRNA verilen hücre soyuna göre, apoptoz giden hücrelerin yüzdesinden daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak; miR-503 ile MALAT1'i hedefleyerek akciğer kanser hücrelerinin hücre proliferasyonu azaltacak ve apoptozise artıracak şekilde etkisi olduğunu hücre döngüsü ve apoptozis düzeyleri üzerinden yorum yapılabilir.

To investigate the role of miR-503 in cell proliferation and apoptosis in lung cancer targeting MALAT1

Dağlı Hasan¹, Öztuzcu Serdar¹, Ergün Sercan², Ulaşlı Mustafa¹, Temiz Ebru¹, Arman Kaifee¹, Yumrutaş Önder³, Korkmaz Murat¹, Kirkbeş Sevil¹, Safdar Muhammad¹, Bozgeyik İbrahim³, Arslan Ahmet¹

¹Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Gaziantep, Turkey

²Ulubey Vocational Higher School, Ordu University, Ordu, Turkey

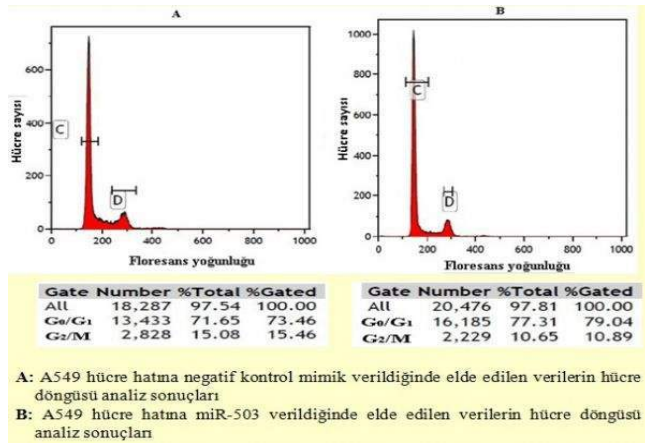


³Adiyaman University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Adiyaman, Turkey

Lung cancer is known for most cancer deaths in males and is the second most frequently prevalent cancer. Apart from several environmental factors, the role of ncRNA is really important in lung cancer. MALAT1 is known to be a conserved nuclear noncoding RNA and is a predictive marker for metastasis and cell proliferation in lung cancer. In our previous study we found that MALAT1 was silenced to a maximum degree using miR-503 and based on this fact we decided to investigate its role in cell proliferation and apoptosis of lung cancer. We think that miR-503 controls the cell proliferation of lung cancer cells by targeting MALAT1. For this purpose the lung cancer cell line (A549) was exposed to miR-503 targeting MALAT1 in the cell culture medium. Flow cytometry was used to determine the cell proliferation and the level of apoptosis in A549 cell line after being incubated for 48 hours. According to the study results obtained, there was decrease in the number of cells entering G2/M phase of cell cycle in cells with miR-503 as compared to cells with negative control miRNA. When we analysed apoptosis, there was an increase in the number of cells undergoing apoptosis in cells with miR-503 as compared to cells with negative control miRNA. As a result, it can be suggested that miR-503 has role in cell proliferation and apoptosis by targeting MALAT1.

Resim1

Figure1

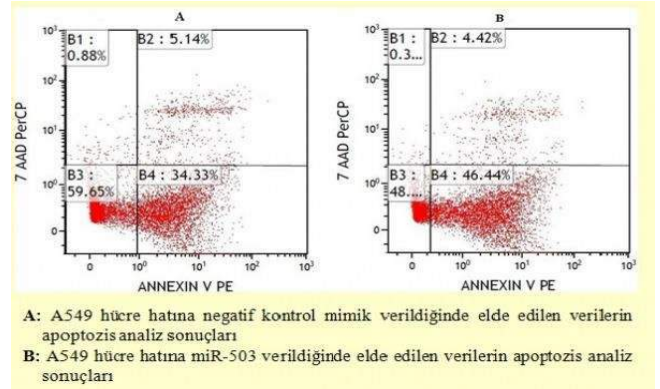


A: A549 hücre hatına negatif kontrol mimik verildiğinde elde edilen verilerin hücre döngüsü analiz sonuçları
B: A549 hücre hatına miR-503 verildiğinde elde edilen verilerin hücre döngüsü analiz sonuçları

A: Analysis of cell cycle in A549 cell line using negative control mimic RNA B: Analysis of cell cycle in A549 cell line using miR-503

Resim2

Figure2



A: A549 hücre hatına negatif kontrol mimik verildiğinde elde edilen verilerin apoptozis analiz sonuçları
B: A549 hücre hatına miR-503 verildiğinde elde edilen verilerin apoptozis analiz sonuçları

A: Analysis of apoptosis in A549 cell line using negative control mimic RNA
B: Analysis of apoptosis in A549 cell line using miR-503

PS-01 03

Türk populasyonunda glutatyon S-transferaz M1, T1 ve P1 gen polimorfizmlerinin çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemiye yakınlıktaki rolü

Erhan Duygu¹, Ünal Selin¹, Özdemir Nihal², Barış Safa², Celkan Tiraje², Bostancı Merve¹, Batar Bahadır¹, Güven Mehmet¹

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

Ksenobiyotikleri metabolize eden enzim aktivitelerindeki bireysel farklılıkların, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL)' ye yakınlıkta önemli rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Glutatyon S-Transferaz (GST) enzimlerini kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin, karsinogenlerin metabolizmasını etkilediği ve bu yolla hastalıklara eğilimde rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmamızın amacı, GSTM1 ve GSTT1 delesyon polimorfizmleri ile GSTP1 Ile105Val tek nükleotid polimorfizminin çocukluk çağı ALL yakınlığı üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Çalışmamız, 95 çocuk ALL hastası ve 190 sağlıklı kontrol grubunda gerçekleştirilmiştir. Hasta grubu, yaşları 1-17 arasında değişen 49 erkek ve 46 kız çocuktan oluşmaktadır. Kontrol grubu ise yaşları 1-18 arası değişen 91 erkek 99 kız çocuktan oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grubundan 3 ml venöz kan alınmıştır. Genomik DNA, DNA izolasyon kiti kullanılarak lökositlerden izole edilmiştir. GSTM1 ve GSTT1 genotiplemesi multiplex PCR tekniği kullanılarak, GSTP1 Ile105Val genotiplemesi

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG CGTGAA AAGGCA TTTTA AACGGG AAGGCA AAGGCA
AGCTGT AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA
GGACAG ATTGAG ATTGAG ATTGAG ATTGAG ATTGAG ATTGAG ATTGAG ATTGAG ATTGAG
TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
CAGTGT AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA
ACACATCT CAGTGT AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA
ATAAGGTG AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA
AAGAGATAGAA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA
AGGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT
CTCTAC GAAGCA GAAGCA GAAGCA GAAGCA GAAGCA GAAGCA GAAGCA GAAGCA GAAGCA
CTCTCA CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT
AGGCGG TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC
GGCTAG TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



ise real- time PCR kullanılarak yapılmıştır. Çalışmamızın bulgularına göre, hasta ve kontrol grupları arasında GSTM1 ve GSTT1 null genotiplerin yaygınlığında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($P>0.05$). Ayrıca GSTP1 Ile105Val polimorfizmi açısından da kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P>0.05$). Çalışmamız bulgularına göre en azından Türk popülasyonunda kalıtsal GST polimorfizmi çocukluk ALL gelişme riskini etkilememektedir

Role of glutathione S-transferase M1, T1 and P1 gene polymorphisms in childhood acute lymphoblastic leukemia susceptibility in a Turkish population

Erhan Duygu¹, Ünal Selin¹, Özdemir Nihal², Barış Safa², Celkan Tiraje², Bostancı Merve¹, Batar Bahadır¹, Güven Mehmet¹

¹Department of Medical Biology, Cerrahpaşa Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey

²Department of Pediatric Hematology–Oncology, Cerrahpaşa Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey

The variations between different individuals in the xenobiotic metabolizing enzymes' activity were shown to modify susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). Polymorphisms associated with genes coding for the glutathione S-transferase (GST) enzyme were known to affect the metabolism of different carcinogens and thus might play a role in susceptibility to disease. The aim of our study was to evaluate the influence of the GSTM1 and GSTT1 deletion polymorphisms, and the GSTP1 Ile105Val single nucleotide polymorphism(SNP) on the susceptibility to childhood ALL. Our study was conducted in 95 children ALL patients and 190 healthy control group. The patients comprised 49 males and 46 females. The age at diagnosis ranged between 1 to 17 years. There were 91 male and 99 female children in the healthy control group. They were between the ages of 1 and 18 years. We collected 3 ml of venous blood from ALL patients and control group. Genomic DNA was isolated from leukocytes using DNA purification kit. The GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms were evaluated using the multiplex polymerase chain reaction (PCR) technique. The genotyping of polymorphisms of GSTP1 was performed by using real-time PCR. No statistically significant difference was found for the genotypic distributions of the polymorphisms in the GSTM1, GSTT1, and GSTP1 genes between ALL cases and controls ($P>0.05$). Our findings suggested that the status of heritable GST polymorphism might not influence the risk of developing childhood ALL.

PS-01 04

TLR4 geninin rs4986790 ve rs4986791 varyantları ve akciğer kanseri arasındaki ilişkinin belirlenmesi

Kurt Hülyam¹, Özbayer Cansu¹, Bayramoğlu Ayşegül², Güneş Hasan Veysi¹, Değirmenci İrfan¹, Öner Kevser Setenay³, Metintaş Muzaffer⁴

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE.

²Artvin Çoruh Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Fen Edebiyat Fakültesi, Artvin, TÜRKİYE.

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE.

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE.

Kronik inflamasyon, DNA hasarını ve onkojenik mutasyonları tetikleyerek, tümör oluşumu ve tümör ilerlemesini tetikler. İnflamatuar yanıtın önemli bileşenlerinden biri de Toll-benzeri reseptör (TLR) ailesidir. Çalışmamızın amacı rs4986790 (+896A/G) ve rs4986791 (+ 1196C/T) gen polimorfizmleri ve akciğer kanser riski arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Çalışmamızda genotipler PCR-RFLP tekniği ile 100 kontrol bireyde ve 160 akciğer kanserli hastada belirlendi. DNA örnekleri periferik kan örneklerinden izole edilerek amplifiye edildi ve ampikonlar NcoI ve HinfI restriksiyon enzimi ile sindirilerek görüntülendi. rs4986790 için kontrol ve hasta örnekleri arasında genotip sıklığı bakımından herhangi bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Fakat rs4986791 varyantı için kontrol grubu ile akciğer kanseri genotipleri karşılaştırıldığında genotip sıklığı bakımından anlamlı farklılık bulundu ($\chi^2=4.19$, $p=0.041$). Sonuçlarımız TLR4 geni rs4986790 polimorfizminin akciğer kanseri ile ilişkili olmadığını ancak rs4986791 varyantının akciğer kanser riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. TLR4 geni rs4986791 varyantı CT genotip varlığının CC ile karşılaştırıldığında akciğer kanseri için 3.857 ($p<0.05$) kat riske sahip olduğu belirlenmiştir. Bu doğrultuda TLR4 geni rs4986791 varyantı akciğer kanseri gelişimde önemli role sahip olabilir.

Determination of the relationship between rs4986790 and rs4986791 variants of TLR4 gene and lung cancer

Kurt Hülyam¹, Özbayer Cansu¹, Bayramoğlu Ayşegül², Güneş Hasan Veysi¹, Değirmenci İrfan¹, Öner Kevser Setenay³, Metintaş Muzaffer⁴

¹Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Eskisehir, TURKEY.

²Artvin Coruh University, Department of Biology, Faculty of Arts and Sciences, Artvin, TURKEY

TCCACG AAGGGA AGTGT TCCACG AAGGGA AGTGT TCCACG AAGGGA AGTGT
 AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
 AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
 GGACAG ATTCA AGCG GGACAG ATTCA AGCG GGACAG ATTCA AGCG
 TATCCA CTGCTC CACG TATCCA CTGCTC CACG TATCCA CTGCTC CACG
 CCGTCT TACCTC CACG CCGTCT TACCTC CACG CCGTCT TACCTC CACG
 ACACCATCT CAGTTG CAGTTG ACACCATCT CAGTTG CAGTTG ACACCATCT
 ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGCTT CACCTT CACCTT AGGCTT CACCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
 CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
 AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye

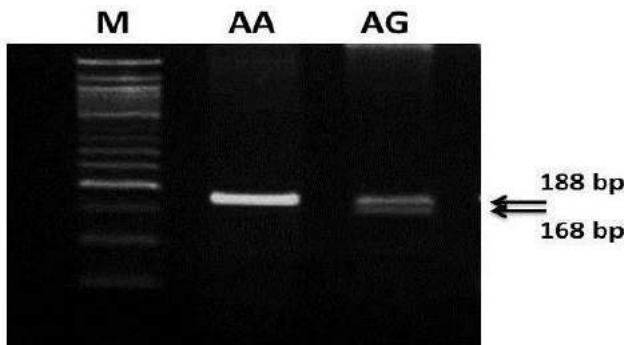


³Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Biostatistics, Eskisehir, TURKEY.

⁴Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Chest Diseases, Eskisehir, TURKEY.

Chronic inflammation triggers DNA damage and oncogenic mutations, cause tumor formation and tumor progression. One of the important components of the inflammatory response is Toll-like receptor (TLR) family. Objective of our study is to determine the relationship between rs4986790 (+896A/G) and rs4986791 (+1196C/T) gene polymorphisms and lung cancer risk. PCR-RFLP-technique was carried out to identify the genotypes in 100-control individuals and 160-lung cancer patients. DNA extracted from peripheral blood samples were amplify and digested with NcoI and HinfI then visualized. We didn't find any difference between genotype frequencies between controls and patients ($p>0.05$) in rs4986790. But a significant difference between control group and patients with lung cancer as for genotype frequencies ($\chi^2=4.19$, $p=0.041$) in rs4986791 variants was found. In a conclusion this study indicated that rs4986790 polymorphism in TLR4 gene was not associated with lung cancer. Moreover, rs4986791 was determined to be associated with lung cancer risk. The 3.857 ($p<0.05$) fold risk was evaluated in the presences of CT genotype compared to CC for lung cancer. In the case of our study, rs4986791 variation of TLR4 gene may play an important role in the development of lung cancer.

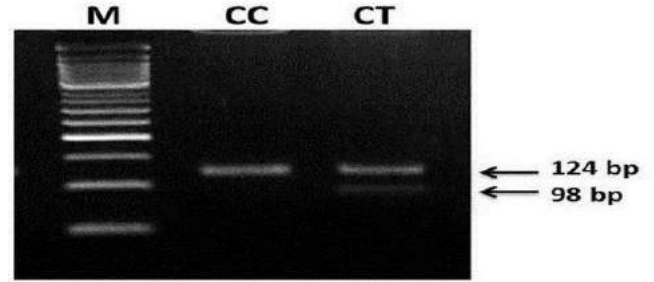
Resim 1. TLR4 896 A/G gen bölgesi için agaroz jel görüntüsü
Figure 1. TLR4 896 A/G gene domain as seen in agarose gel.



AA: 188 bp, AG: 188+168+ 20 bp (20 bp lik ürün %2 agaroz jelde görünür değildir) (M: marker 50bp)

AA: 188 bp, AG: 188+168+ 20 bp (a product of 20 bp is not visible in 2% agarose gel) (M: marker 50bp)

Resim 2. TLR4 1196C/T gen bölgesi için agaroz jel görüntüsü.
Figure 2. TLR4 1196C/T gen domain as seen in agarose gel.



CC: 124 bp, CT: 124+ 98+ 26 bp (26 bp lik ürün %2 agaroz jelde görünür değildir) (M: marker 50bp)

CC: 124 bp, CT: 124+ 98+ 26 bp (a product of 26 bp is not visible in 2% agarose gel) (M: marker 50bp)

PS-01 05

MiR-96'nın otofajideki etkisinin SKBR3 meme kanseri hücre hattında araştırılması

Kırkbeş Sevil¹, Demiral Seçil¹, Ulaşlı Mustafa¹, Gürses Serdar², Öztuzcu Serdar¹, Eroğlu Seçil¹, Camcı Celalettin³, Çakmak Ecir Ali¹, Arslan Ahmet¹

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim dalı, Gaziantep, Türkiye.

²Zirve Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim dalı, Gaziantep, Türkiye.

³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Anabilim dalı, Gaziantep, Türkiye.

MiRNA'lar yaklaşık 21 nükleotit uzunluğunda olup kodlanmayan RNA'lardır ve bütün genlerin yaklaşık %30'u miRNA'lar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. Bundan dolayı, miRNA'lar otofajiyi de içeren birçok yolaktaki genlerin ifadelerini düzenlemekte rol aldığı düşünülmektedir. Otofaji, proteinlerin ve organellerin otofagozomlarda paketlenmesi ve lizozomal enzimler tarafından parçalandığı hücrel bir mekanizmadır. Bu mekanizma birçok hastalıkların örneğin kanser, nörodejeneratif, kalp ve karaciğer rahatsızlıklarının gelişmesinde ve tedavisinde rol almaktadır. Bu çalışmanın amacı otofaji yolağında aktif rol alan ATG9A genini hedeflediği düşünülen miR-96'nın otofaji yolağındaki rolünü SKBR3 hücre hattında araştırmaktır. MiR-96 ve ATG9A gen ifadeleri Real-Time PCR ile analiz edildi. Sonrasında mimik MiR-96 verilerek, ATG9A, LC3 I ve LC3 II proteinlerinin ifadeleri western blot ile incelendi. Ek olarak, pEGFP-LC3 plazmidi ve mimik miR-96 birlikte transfe edildi. Çıkan sonuçlara göre SKBR-3 meme kanseri hücre hattında, hTERT-HME1 normal meme epitelium hücre hattına göre, miR-96 ifadesi yüksek ve ATG9A ifadesi ise düşük bulundu. Western



blot sonuçlarına göre mimik miR-96 verilen SKBR3'te ATG9A seviyesinde düşüş meydana gelmiş fakat LC3II/I oranında değişiklik gözlemlenmemiştir. Mimik miR-96 ve pEGFP-LC3birlikte verilen SKBR3 hücre hattında kontrole göre sayılan GFP-LC3 noktalarında (puncta) düşüş meydana gelmiştir. İleriki çalışmalarda, miR-96 ve tahmini hedefi olan ATG9A'nın meme kanserindeki rolü çok daha iyi anlaşılacaktır.

The investigation of the effect of miR-96 on autophagy in SKBR3 breast cancer cell line

Kırkbeş Sevil¹, Demiral Seçil¹, Ulaşlı Mustafa¹, Gürses Serdar², Öztuzcu Serdar¹, Eroğlu Seçil¹, Camcı Celalettin³, Çakmak Ecir Ali¹, Arslan Ahmet¹

¹Department of Medical Biology, University of Gaziantep, Gaziantep, Turkey

²Department of Medical Biology, University of Zirve, Gaziantep, Turkey

³Department of Oncology, University of Gaziantep, Gaziantep, Turkey

MikroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNA molecules~ 21 nucleotides in length and 30% of all genes might be regulated by miRNAs. Therefore, miRNAs may have a role in regulating the expression of genes in numerous pathways including autophagy. Autophagy is a cellular process in which proteins and organelles are packed in autophagosomes and degraded by lysosomal enzymatic activity. This process plays a role in the development and also treatment many human pathophysiologies such as cancer, neurodegeneration, heart and liver diseases. The aim of this study was to investigate the role of miR-96 and its predicted target ATG9A in autophagy in SKBR3 breast cancer cell line. MiR96 and ATG9A expression was analysed using Real-Time PCR. After mimic miR-96 transfection, ATG9A, LC3 I and LC3 II protein expressions were analyzed using western blot. In addition, pEGFP-LC3 plasmid and mimic of miRNAs were transfected. In the results, miR96 was overexpressed and ATG9A was underexpressed in SKBR3 cell line compared to hTERT-HME1, a normal human breast epithelial cell line in RT-PCR. Western Blot demonstrated decreased ATG9A protein level but the conversion of LC3-I to LC3-II was not altered in miR-96 mimic transfected cells compared to control scrambled miRNA transfected cells 72 h after the transfection. However, the average number and size of GFP-LC3 puncta per cell was decreased in miR-96 mimic and pEGFP-LC3cotransfection compared to the control. In further studies, the role of miR-96 and its predicted target ATG9A might be better understood in breast cancer.

PS-01 06

TWIST1 Transkripsiyon Faktörünün AKT Tarafından Fosforilasyonu İn Vivo Metastaz Gelişimine Neden Olmaktadır

Ertosun Mustafa Gökhan¹, Pehlivanoglu Süray², Dilmaç Sayra³, Tanrıöver Gamze³, Erin Nuray⁴, Özeş Osman Nida¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Antalya

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Konya

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Antalya

⁴Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya

Epitelyal-Mezenşimal Transformasyon (EMT) metastaz gelişiminin ilk basamağı olarak görülmektedir. Karşılaştırmalı EMT in vivo deney hayvanı modelini oluşturmak için kullanılan 4T1 fare meme hücre hattı in vivo ortamda metastatik özelliğe sahipken; aynı kökenden oluşturulan 67NR fare meme hücre hattı in vivo ortamda metastaza neden olmamaktadır. Çalışmamızda EMT'nin oluşumunda önemli görev olan TWIST1 transkripsiyon faktörünün AKT aracılı fosforilasyonunun in vivo koşullarda EMT üzerindeki etkisini göstermeyi amaçladık. pcDNA3.1(A) vektörüne klonlanmış fare TWIST1 geninin AKT-fosforilasyon noktalarının (Serin 42, Treonin 125, Serin 127) fosforile edilemez Alanin (A) ve fosforilasyonu mimikleyen Glutamik asit (E) mutantları elde edildi. Hipotezimiz doğrultusunda TWIST1'in AKT tarafından fosforilasyonunun engellendiği Alanin mutantları ile 4T1 hücre hattı transfeke edilirken; Glutamik asit mutantları ile 67NR hücre hattı transfeke edilip stabil hücre hatları elde edildi. Elde edilen stabil hücre hatları balb-c cinsi farelerin meme dokusuna enjekte edildi. Ad libitum olarak beslenen farelerden bir ay sonra enjeksiyon bölgesinde gelişen primer tümör dokuları ve iç organları alındı. Dokular histolojik çalışmalar için parafine gömüldü. Metastaz incelemesi için Hematoksilen&Eozin boyaması ve EMT Biomarker'ları (E-cadherin, N-cadherin, Vimentin) için ise immünohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı. Yabanıl tip 4T1 fare hücre hatları metastaz oluştururken TWIST1'in Alanin mutantlarını bulunduran 4T1 hücrelerinin metastaz sıklığının düştüğü veya hiç olmadığı görülmüştür. Bu verileri doğrulayacak biçimde TWIST1'in fosforilasyonu mimikleyen Glutamik Asit mutantlarını bulunduran 67NR hücrelerinin ise özellikle akciğer ve karaciğere yüksek sıklıkta metastaz yaptığı saptanmıştır. Bunların yanı sıra TWIST1'in glutamik asit mutantlarını bulunduran 67NR hücrelerinin oluşturduğu tümörlerin daha büyük olduğu da saptanmıştır. Sonuçlarımıza göre, TWIST1 transkripsiyon faktörü AKT tarafından fosforile edilmekte ve bu fosforilasyon TWIST1-aracılı hücre proliferasyonunda ve migrasyonunda önemli rol oynamaktadır.

Phosphorylation of Transcription Factor TWIST1 By AKT Leads To Metastasis In Vivo

Ertosun Mustafa Gökhan¹, Pehlivanoğlu Süray², Dilmaç Sayra³,
Tanrıöver Gamze³, Erin Nuray⁴, Özes Osman Nida¹

¹Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Antalya

²Necmettin Erbakan University, Faculty of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Konya

³Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Antalya

⁴Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Antalya

Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) is believed to be the first step of metastasis. While 4T1 mouse mammary gland cell line exhibits metastatic behavior in vivo, 67NR cell line, which is established from the same source as that of 4T1, does not metastasize. In this study we aimed to demonstrate the in vivo effect of phosphorylation of TWIST1- a transcription factor important in EMT- by AKT on EMT. AKT phosphorylation sites (Ser42, Thr125, Ser127) of mouse TWIST1 gene cloned into pcDNA3.1(A) were mutated to either non-phosphorylatable Alanine (A) or phosphomimetic Glutamic acid (E). In line with our hypothesis, 4T1 cells were transfected with Alanine mutant plasmid, whereas 67NR cells were transfected with Glutamic acid mutant plasmid; and mutant TWIST-expressing stable cell lines were established. These cells were injected into mammary gland tissue of balb-c mice. After a month of ad libitum feeding, primary tumors and internal organs were dissected and embedded in paraffin for histological examination. In order to evaluate metastasis, Haematoxylin & eosin staining was performed, and EMT biomarkers (E-cadherin, N-cadherin, Vimentin) were investigated with immunohistochemistry. While original 4T1 cells were observed to metastasize, Alanine-mutant TWIST1 expressing 4T1 cells showed little or no metastatic behavior. Besides, 67NR cells which express phosphomimetic Glutamic acid-mutant TWIST1 were found to metastasize predominantly to lungs and liver. Moreover, tumors originating from these cells were measured to be bulkier. Our results reveal that transcription factor TWIST1 undergoes AKT-mediated phosphorylation, and that this phosphorylation is important in TWIST1-induced cell proliferation and migration.

PS-01 07

**Hippo sinyal iletim sistemi üyesi Yes Associated Protein
1'in prostat kanseri gelişimindeki rolünün araştırılması**

Demir Ümmühan¹, Sağır Fatma², Kısaayak Çollak Filiz²

¹*Sakarya Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sakarya, Türkiye*

²*İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye*

Yes associated protein 1(YAP1), Hippo tümör baskılayıcı sinyal yolağının bir üyesidir. Bu yolak, hücre çoğalması, apoptoz ve organ büyüklüğünün düzenlenmesi gibi birçok hücrel olayda görev almaktadır. YAP1 bu yolağın sonunda yer alarak transkripsiyonel koaktivatör olarak görev yapar. Hippo sinyal iletim yolağı aktif olduğunda YAP1 inaktif olarak sitoplazmada bulunur. Bu çalışmada YAP1'in prostat kanserinin gelişimindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla prostat kanseri hücre hatları (LNCaP, PC3, Du145) ve normal prostat epitel hücreleri (PrPec) kullanılmıştır. Bu hücre tiplerinde YAP1 miktarı western blotlama tekniği ile incelenmiştir. YAP1 ve pYAP1in hücrel lokalizasyonunu belirlemek için sitoplazmik ve nükleer fraksiyonlar incelenmiştir. Hücrelerde YAP1 proteinin susturulması ve takiben proliferasyon analizi, koloni formasyon ve soft agar koloni formasyon gibi fonksiyonel analizler uygulanmıştır. Ayrıca protein-protein etkileşimlerinin tesbiti için ko-immünopresipitasyon (CoIP) yöntemi kullanılmıştır. İncelenen hücre tiplerinde, YAP1 proteinini daha çok sitoplazmada yerleşik olmakla birlikte nükleusta da bulunmaktadır. pYAP1 sitoplazmada bulunmaktadır. PC3 hücrelerinde YAP1'in susturulmasından sonra uygulanan koloni formasyon ve soft agar koloni formasyon testleri, koloni oluşturma kapasitesinin azaldığını göstermiştir. YAP1, CoIP sonuçlarına göre androgen reseptörü (AR) ile kompleks oluşturmaktadır. AR pozitif olan LNCaP hücre hattına oranla AR negatif olan Du-145 ve PC3 hücrelerinde YAP1'in miktarı daha fazladır. Bu durum AR ve YAP1 arasındaki etkileşimden kaynaklanıyor olabilir. Bu sonuçlara göre YAP1 AR'a bağlı olarak veya bağımsız olarak prostat kanserinde rol oynamaktadır. YAP1 ile AR arasındaki etkileşimin daha iyi anlaşılması ve bu etkileşimin prostat kanserindeki öneminin aydınlatılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Investigation of the role of Hippo pathway effector Yes associated protein 1 in prostate cancer development

Demir Ümmühan¹, Sağır Fatma², Kısaayak Çollak Filiz²

¹*Vocational School of Health Services, Sakarya University, Sakarya, Turkey*

²Department of Molecular Biology and Genetics, Istanbul Medeniyet University, Istanbul, Turkey

TCCACG AACGGG CCGTAA AGTG TCCACG CCGTAA AGTG TCCACG CCGTAA AGTG
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA
CGTATG TACGGC CGTATG TACGGC CGTATG TACGGC CGTATG TACGGC CGTATG
ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Yes associated protein 1 (YAP1) is a member of Hippo tumor suppressor pathway. This pathway has roles in several cellular events such as proliferation, apoptosis and regulation of organ size. YAP1 as a downstream effector of the pathway is a transcriptional coactivator. When Hippo pathway is active, YAP1 is located in the cytoplasm in an inactive form. In this study, the aim is to investigate the role of YAP1 protein in prostate cancer development. For this purpose, prostate cancer cell lines (LNCaP, PC3, Du145) and prostate epithelial cells (PrPec) were used. The protein amount of YAP1 was investigated using western blotting. Cellular fractionation was performed to determine cellular localization of YAP1 and pYAP1. YAP1 was silenced with siRNA followed by functional assays such as proliferation, colony formation and soft agar colony formation. Coimmunoprecipitation (CoIP) method was used to explore protein-protein interactions. YAP1 protein was located both in cytoplasm and nucleus. pYAP1 was located in cytoplasm. The colony forming ability of PC3 cells was decreased upon YAP1 silencing. According to CoIP, YAP1 formed a complex with AR. YAP1 protein level was higher in Androgen receptor (AR) negative PC3 and Du145 cells than in AR positive LNCaP cells. This may be caused by the interaction of YAP1 with AR. According to the results, YAP1 plays a role in prostate cancer dependent or independent of AR. Further studies are needed to better understand the interaction of YAP1 and AR and to enlighten the role of this interaction in prostate cancer development.

PS-01 08

N-Myc Downregulated gene 1 (NDRG1) gen ekspresyonunun, NDRG1-siRNA'nın -in vitro- kültüre edilmiş insan glioblastoma hücrelerine transfeksiyonel transferi ile inhibisyonu

Soysal Yasemin¹, Hagemann Carsten², Katzer Astrid³, Flentje Michael³, Said Harun M.¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir

²University of Würzburg Tıp Fakültesi, Tümör Biyolojisi Lab., Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, Würzburg, Almanya

³University of Würzburg Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Würzburg, Almanya

siRNA'lar kısa interferans RNA'ların kullanılması ile gen ekspresyonunun yapay olarak kontrol edilmesinde potansiyel araçlardır. NDRG1, N-myc downregule edilmiş gen ailesinin (NDRG9) bir üyesidir ve farklı fizyolojik ve patolojik durumlar (hipoksi, hücrel farklılaşma, ağır metaller, N-myc, neoplazi), NDRG1 transkripsiyonu, mRNA stabilizasyonu ve translasyonu ile indüklenir. Hipoksi, diğer çeşitli unsurlar arasından, NDRG1 ekspresyonunu indükler ve onun ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. NDRG1 mRNA'sının ve protein

ekspresyonunun in vitro insan glioblastoma hücre hatlarında siRNA ve iodoacetate (IAA) aracılı downregülasyonu glikoliz inhibitörü IAA'nın inhibitör etkisi ile ilgili sonuçlar ile karşılaştırıldığında insan NDRG1 ekspresyonunun kısmen tam inhibisyonuna yol açar. In vitro ortamda farklı oksijenlenme koşullarında insan glioblastoma hücrelerindeki çekirdeğe ait HIF-1 ile bağlı Hipoksi Cevap Elemanları (HCE) ve glioblastoma hücre örneklerinden bağlanması arttırılmış çekirdek ekstratları ekstrem hipoksik koşullara maruz bırakılmış ve HIF-1 Western blotlama sonuçları konfirme edilmiştir. İnsan tümör hücrelerinde hipoksik koşullar altında açık düzenleyici davranışı nedeniyle NDRG1 beyin tümörü teşhisinde ek tanı belirteci sunmaktadır. Bu genin düzenlenmesinde hipoksinin rolü nedeniyle insanda glioblastoma da tümör tedavisinde potansiyel hedef özelliği yansıtmaktadır. siRNA metodu hipoksi ile indüklenmiş NDRG1 geninin ekspresyonunun modüle edilmesinde önemli alternatif bir model olabilir. Bu çalışmada, günümüzde farklı tedavi alternatiflerini alan hastalarda si RNA metodu kullanılarak NDRG1 geninin ekspresyonunun görüntülenmesi ile kanser hastalığının tedavi sonuçlarının görüntülenmesinde yardımcı olabileceği tartışılmıştır.

Gene expression inhibition of N-Myc Downregulated gene 1 (NDRG1) via transfectional transfer of NDRG1-siRNA constructs into - in vitro- cultured Human Glioblastoma cells

Soysal Yasemin¹, Hagemann Carsten², Katzer Astrid³, Flentje Michael³, Said Harun M.¹

¹Dokuz Eylül University Institute of Health Sciences, Department of Molecular Medicine, İzmir

²University of Würzburg Medical Faculty, Tumor Biology Laboratory, Dept. of Neurosurgery, Würzburg, Germany

³University of Würzburg Medical Faculty, Department of Radiation Oncology, Würzburg, Germany

siRNA is a potent tool for artificially modulating gene expression through the introduction of short interfering RNAs. NDRG1 is a member of the N-myc downregulated gene (NDRG) family and is induced via different physiological and pathological conditions (hypoxia, cellular differentiation, heavy metal, N-myc, neoplasia) modulating NDRG1 transcription, mRNA stability and translation. Hypoxia, among other diverse factors, induces NDRG1 expression and plays an important role in its regulation of expression. siRNA- and iodoacetate (IAA)-mediated downregulation of NDRG1 mRNA and protein expression in vitro in human glioblastoma cell lines showed a nearly complete inhibition of NDRG1 expression when compared to the results obtained due to the inhibitory role of glycolysis inhibitor IAA. Hypoxia responsive elements (HREs) bound by nuclear HIF-1 in human glioblastoma cells in vitro under different oxygenation conditions and the clearly enhanced binding of nuclear extracts from glioblastoma cell samples exposed to extreme hypoxic conditions confirmed the HIF-1 Western blotting

results. Due to its clear regulatory behavior under hypoxic condition in human tumor cells, NDRG1 represents an additional diagnostic marker for brain tumor detection, due to the role of hypoxia in regulating this gene, and it can represent a potential target for tumor treatment in human glioblastoma. siRNA method can represent an elegant alternative to modulate the expression of the hypoxia induced NDRG1 gene and can help to monitor the development of the cancer disease treatment outcome through monitoring the expression of this gene in the patients undergoing the different therapeutic treatment alternatives available nowadays.

PS-01 09

Genistein ve ruxolitinib kombinasyonu nöroblastom hücreleri üzerinde aditif antiproliferatif ve apoptotik etkilere sahiptir

Özalp Özgün¹, Göker Bakiye¹, Mutlu Zeynep¹, Çalışkan Kurt Cansu¹,
Dodurga Yavuz², Gündüz Cumhuri¹, Biray Avcı Çığır¹

¹Ege Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²*Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye*

Sinir hücrelerinden türeyen nöroblastom, malign pediatrik tümörlerden biridir. Genistein, nöroblastom hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilen bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Ruxolitinib, potansiyel JAK2 engelleyici etkisi sayesinde myelofibrozis tedavisinde kullanılan bir ajandır. Çalışmamızda, genistein ve ruxolitinib kombinasyonunun insan nöroblastom SH-SY5Y hücreleri üzerindeki sitotoksik ve apoptotik etkilerini kontrol grubuna oranla belirlemeyi amaçladık. Genistein ve ruxolitinibin SH-SY5Y hücreleri üzerindeki kombinasyonel sitotoksik etkisi, WST-1 analizi ile zaman ve doza bağlı olarak belirlendi. Kombinasyon indeksi, verileri analiz etmek için kullanıldı. İzobologram analizini değerlendirmek için, genistein ve ruxolitinib konsantrasyonları sırasıyla 2.06µM-10.32µM, 7.12µM-35.62µM aralığında belirlendi. 10.32: 35.62 genistein: ruxolitinib oranındaki CI değerleri, kombinasyonel aditif etki göstermektedir. Kombinasyonun CI değerleri 0.79, 0.80 and 0.81 olarak hesaplandı (ED50 değeri: 3.55µM genistein, 12.24µM ruxolitinib; ED75 değeri: 7.05µM genistein, 24.33µM ruxolitinib; ED90 değeri: 14.01µM genistein, 48.36µM ruxolitinib). Genistein, ruxolitinib ve bu ajanların kombinasyonu, apoptozu 72. saatte kontrol hücrelerine oranla sırasıyla 45.2 kat, 30.9 kat, 54.1 kat indüklemektedir. Bulgular, bu ajanların kombinasyonunun SH-SY5Y hücreleri üzerindeki aditif antiproliferatif ve apoptotik etkilerini belirtmektedir. Güncel verilerin kliniğe yansımaları için in vivo çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

The combination of genistein and ruxolitinib has additive antiproliferative and apoptotic effects on neuroblastoma cells

Özalp Özgün¹, Göker Bakiye¹, Mutlu Zeynep¹, Çalışkan Kurt Cansu¹,
Dodurga Yavuz², Gündüz Cumhur¹, Biray Avcı Çığır¹

¹Ege University, Medical Biology Department, Izmir, Turkey

²*Pamukkale University, Medical Biology Department, Denizli, Turkey*

Neuroblastoma is one of the malignant pediatric tumors which is derived from nerve cells. Genistein is a tyrosine kinase inhibitor that has been shown to induce apoptosis in neuroblastoma cells. Ruxolitinib is an agent used in myelofibrosis treatment through its potent JAK2 inhibitory effect. In our study, we aimed to determine cytotoxic and apoptotic effects of genistein and ruxolitinib combination on human neuroblastoma SH-SY5Y cells compared to untreated control group. The combinational cytotoxic effect of genistein and ruxolitinib on SH-SY5Y cells was determined in time and dose dependent manner by using WST-1 analysis. The combination index isobologram (CI) was used to analyze the data. In order to evaluate the isobologram analysis, concentrations for genistein and ruxolitinib were determined in the range of 2.06 μ M-10.32 μ M, 7.12 μ M-35.62 μ M, respectively. CI values at ratio 10.32:35.62 genistein: ruxolitinib combination showed additive effect. CI values of combination were calculated as 0.79, 0.80 and 0.81 (ED50 value: 3.55 μ M genistein, 12.24 μ M ruxolitinib; ED75 value: 7.05 μ M genistein, 24.33 μ M ruxolitinib; ED90 value: 14.01 μ M genistein, 48.36 μ M ruxolitinib). Genistein, ruxolitinib and the combination of these agents induce apoptosis at 72nd hours 45.2 fold, 30.9 fold, 54.1 fold compared to control cells, respectively. These findings indicate that the combination of these agents has additive antiproliferative and apoptotic effects on SH-SY5Y cells. Current findings should be supported by in vivo studies for clinical reflection.

PS-01 10

JAK2V617F Mutasyonunun Kanser Kök Hücrelerinde ve Mononükleer Hücrelerde Karşılaştırılması

Uslu İlideniz¹, Hekimoğlu Hilal¹, Örnek Cemre¹, Yavuz Akif Selim²,
Sözer Tokdemir Selçuk¹

¹*İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü, İstanbul*

Miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) fazla sayıda kan hücrelerinin oluşturduğu, yüksek tromboz riski içeren morbidite ve mortalitesi yüksek kök hücre hastalığıdır. JAK2V617F, MPN'lerde % 50-98

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AACGGG CGTGAA
 AGCTGT AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA AACGGG
 GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG AGCG
 TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
 CAGTTC TATCCA CAGTTC TATCCA CAGTTC TATCCA
 ACACATCT CAGTTC ACACATCT CAGTTC ACACATCT
 CAGTTC CAGTTC CAGTTC CAGTTC CAGTTC
 ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGTT CAGCTT AGGTT CAGCTT AGGTT CAGCTT
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
 CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA
 AGGCCG TAGAGT AGGCCG TAGAGT AGGCCG
 GGCTAG TAGAGT GGCTAG TAGAGT GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



gibi yüksek oranda görülür. Bu çalışmanın amacı; PV hastalarının, mononükleer (MNH) ve hematopoietik kök hücrelerinde JAK2V617F 'in karşılaştırmalı olarak analizidir. PV tanısı konmuş 9 hastadan flebetomi ile alınan perifer kanlardan fikal- gradient santrifüj tekniğiyle MNH izole edilmiştir. Bu hücrelerin farklı kök hücre belirteçleriyle boyanarak hücre ayırıcı ile ayrımı sağlanmıştır. Öncelikle CD45+ olan hücreler kapılanmış ardından CD133-CD34+, CD133+CD34+, CD133-CD34-, CD133+CD34 hücre grupları izole edilmiştir. MNH ve izole gruplarda JAK2V617F analizi için allel spesifik nested PCR yapılmıştır. PV hastaların MNH ve izole gruplarda JAK2V617F analizi karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmaya göre; Hasta 1'den izole edilen MNH'de JAK2V617F heterozigot karakter gösterirken izole gruplarda homozigot mutant allel yoğunluğu görülmektedir. Hasta 2, MNH'de JAK2V617F heterozigot karakterde olmasına karşın izole gruplarda yabancı tip allel yoğunluğunun mutant allele göre daha fazla olduğu görülmüştür. Hasta 4 ve hasta 5 MNH'de JAK2V617F heterozigot olarak görülürken, izole gruplarda mutant allel yoğunluğunun daha fazla olduğu görülmüştür. Hasta 6 MNH 'de heterozigot olarak görülen JAK2V617F, CD133-CD34+ hücrelerde diğer gruplara göre mutant allel dominantlığı gözlenmiştir. Mutasyon taşımayan diğer hastaların MNH'de ve izole gruplarda JAK2V617F görülmemiştir. Yapılan bu analizler; immünofenotipine göre ayrılmış hasta hücre gruplarının, seçilmemiş hücrelere göre farklı mutasyon karakteri taşıdığını göstermiştir. Özellikle kök hücre potansiyeli olan CD133-CD34+ hücre grubunda mutasyonun daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu MPN'lerin kök hücre orijinli olduğunu destekler niteliktedir. Bu çalışma sınırlı sayıda hasta ile yapılmıştır, daha fazla hastada tekrarlanması gerekmektedir.

Comparison of JAK2V617F Mutation Between Mononuclear Cells and Cancer Stem Cells

Uslu İldeniz¹, Hekimoğlu Hilal¹, Örnek Cemre¹, Yavuz Akif Selim², Sözer Tokdemir Selçuk¹

¹Research Institute of Experimental Medicine (DETAE), Department of Genetics, Istanbul University, Istanbul, Turkey

²Istanbul Faculty of Medicine, Internal Medicine Division, Department of Hematology, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Myeloproliferative neoplasms (MPN) is a stem cell disease which leads to high blood cell number and associated with high risk of thrombosis. 50% to 98% of MPN patients carry JAK2V617F. The aim of this study is to compare JAK2V617F status both in hematopoietic stem and mononuclear cells (MNC) of Polycythemia Vera (PV) patients. MNC's were isolated from peripheral blood of 9 patients who were diagnosed with PV. The cells were stained and sorted according to their cell surface markers. Initially, CD45+ were excluded and CD133+CD34-, CD133-CD34+, CD133+CD34+, CD133-CD34- were sorted. JAK2V617F was investigated in MNC's and sorted cells using allele specific nested PCR. MNCs of Patient1 demonstrated JAK2V617F heterozygote allele, but sorted cells demonstrated intensive homozygous mutant alleles. MNCs of

Patient2 carried JAK2V617F heterozygote allele, on the other hand sorted cells demonstrated more wild-type allele intensity. In Patient4 and 5, JAK2V617F in MNC were observed as heterozygous allele, but more mutant allele intensity were detected in sorted cells. While JAK2V617F was observed as heterozygous allele in Patient6 MNC, mutant allele was dominant in CD133-CD34+ compartment. JAK2V617F was not observed in MNC and sorted cells of other patients who don't carry this mutation. As a result; comparative analysis of JAK2V617F between hematopoietic stem cells and MNC of PV patients demonstrated different character. Especially, this mutation was observed in CD133-CD34+ compartment that have stem cell feature. This finding also supports the idea of MPN being stem cell origin. This study was performed with limited patient number which needs to be increased.

PS-01 11

Endotel Hücrelerinde Lentivirus Kullanarak JAK2V617F Mutasyonu Oluşturulması

Hekimoğlu Hilal, Uslu İldeniz, Örnek Cemre, Sözer Tokdemir Selçuk
 İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul

Janus Kinaz 2 geni bir tirozin kinaz olan JAK2'yi kodlar. JAK2 hematopoietik hücrelerde sinyal transdüksiyonunda önemli rol oynar ve JAK-STAT sinyal yolağında görev alır. JAK2'nin 617. amino asiti Valin'den Fenil Alanin'e dönüşür ve JAK2V617F mutasyonu oluşur. Bu mutasyon MPN hastalarının yaklaşık olarak üçte ikisinde belirlenmiştir. Bu çalışmada amaç; endotel hücrelerinde JAK2V617F mutasyonu oluşturmaktır. Bunun için gen aktarımında kullanılan lentiviral vektörler kullanıldı. E.coli DH5α ırkı JAK2 yabancı tipi, GFP (Green Fluorescent Protein), viral paketleme için gereken plasmidler (pCl-VSVG, pCPRDenv) ya da JAK2V617F mutasyonunu taşıyan lentiviral vektörler ile transforme edildi. Transforme olan koloniler LB medyası içinde üretildi. Büyüyen bakterilerden plasmid DNA'lar izole edildi ve enzim restriksiyonu ile agaroz jel elektroforezde konfirme edildi. Daha sonra bu plazmit DNA'lar HEK-293T (İnsan Embriyonik Böbrek) endotel hücrelerine transfeke edildi. %40 ve daha yüksek transfeksiyon verimi JAK2 yabancı tipi, JAK2V617F mutantı ve GFP için akım sitometrisi cihazı ile saptandı. Transfeke edilen hücrelerden salgılanan virüsler supernatantlardan toplanarak HUVEC (Human umbilical vein endotel hücreleri) 'e enfekte edildi. JAK2 yabancı tipi, JAK2V617F mutant ve GFP için başarılı enfeksiyon verimi saptandı. Bu çalışmada lentiviral vektör plazmitleri başarılı bir şekilde E.coli hücrelerine klonlandı. Ayrıca lentiviral partiküller 293T hücrelerinde üretildi ve endotel hücrelerine enfekte edildi. Bu metod JAK2V617F mutasyonunun endotel hücrelerindeki etkilerini görmek için olanak sağlar. Ayrıca burada oluşturulan bu metod JAK2V617F mutasyonunun herhangi bir hücre üzerindeki olası etkilerini anlamaya yardımcı olabilir.



Introducing JAK2V617F Mutation to Endothelial Cells By Lentiviruses

Hekimoğlu Hilal, Uslu İldeniz, Örnek Cemre, Sözer Tokdemir Selçuk
İstanbul University, Institute of Experimental Medicine, Genetics
Department, İstanbul

The Janus Kinase 2 gene (JAK2) codes for a tyrosine kinase (JAK2) that is associated with the signal transduction in hematopoietic cells. Signaling via JAK2 activation leads to cell growth and differentiation. BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms frequently harbor a single nucleotide mutation in JAK2, characterized as V617F. In this study, it is aimed to produce endothelial cells (EC) carrying JAK2V617F mutation using lentiviral vectors. In order to achieve this goal, E.coli DH5 α strain was transformed with lentiviral vectors that were carrying wild type (wt) JAK2 or JAK2V617F addition to GFP (Green Florescent Protein) gene by electroporation. Transformed colonies were selected individually, grown in LB medium and DNAs were isolated. The confirmation of plasmid DNAs were performed by restriction enzyme digestion following agarose gel electrophoresis. Next, DNAs were transfected to HEK-293T (Human Embryonic Kidney) cells by lipofectamine. 40% and more transfection efficiency were detected by flow cytometry for JAK2wt, JAK2V617F and GFP. After 36-72 hours of incubation, the viral particles that were secreted into the supernatants were collected by ultracentrifugation and infected into HUVEC (Human Umbilical Vein EC). The efficiency of infection was analyzed by flow cytometry and immunfluorescence microscopy. Encouraging results were achieved for JAK2wt, JAK2V617F and GFP. In this study, we have successfully cloned the JAK2wt, JAK2V617F lentiviral vectors, produced lentiviral particles and achieved to infect EC. Further studies, might be helpful to understand the role of JAK2V617F mutation on EC. Also, this method provides opportunity to test the effects of JAK2V617F mutation on any type of cells.

Epidemiyolojik çalışmalar, bu bileşiklerce zengin yiyeceklerin tüketilmesinin bazı kanser türlerinin oluşum riskini azaltabildiğini ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmada, *C. siliqua*'dan elde edilen metanol ve etanol yaprak ekstratlarının insan kolon kanseri (COLO-205) hücre hattında hücre canlılığını azaltabilme yeteneklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Metanol ve etanol ekstratları, hem genç hem de olgun *C. siliqua* ağaçlarından toplanan yapraklardan hazırlandı. Tüm ekstratların total fenolik ve flavonoid içerikleri spektrofotometrik analizle belirlendi. Hücre canlılığının belirlenmesi için, COLO-205 hücreleri 6-48 saat farklı ekstre konsantrasyonları (12.5-400µg/mL) ile muamele edildi ve hücre canlılığı MTT deneyi ile belirlendi. Tüm ekstratların fenolik bileşiklerce zengin oldukları ve COLO-205 hücrelerinin canlılığını doza ve zamana bağlı bir şekilde azalttıkları belirlendi. Genç ağacın yapraklarından elde edilen etanol ekstresi en yüksek total fenolik ve flavonoid içeriğe sahip olup, inkübasyondan 6 saat sonra hücre canlılığını 400µg/mL dozda azaltarak en güçlü etkiyi gösterdi. Genç ve olgun ağaçlardan elde edilen etanol ekstratları, hücre canlılığını inkübasyondan 12 saat sonra 400µg/mL dozda azalttılar. Tüm ekstratların, inkübasyondan 24 saat sonra 400µg/mL dozda ve inkübasyondan 36 ve 48 saat sonra da 200µg/mL dozda hücre canlılığını güçlü bir şekilde azalttıkları görüldü. Sonuçlarımız, fenolik bileşiklerin bir kaynağı olarak *C. siliqua* yaprak ekstratlarının tümör hücre gelişimine karşı yeni tedavi edici ajanların geliştirilmesinde klinik öneme sahip olduklarını göstermektedir.

In vitro inhibition of tumor cell growth by carob tree (*Ceratonia siliqua*) leaf extracts in human colon cancer (COLO-205) cell line

İmamoğlu Nalan¹, Ünsal Rukiye Nur²

¹Department of Pharmaceutical Basic Science, Faculty of Pharmacy, Erciyes University, Kayseri, TURKEY

²Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, TURKEY

Carob (*Ceratonia siliqua*) is a tree widely grown in Mediterranean region. Carob leaves are rich in phenolic compounds and have high antioxidant activities. Epidemiological studies revealed that consumption of foods rich in these compounds could reduce the risk for certain types of cancer. The aim of this study is to investigate the ability of methanol and ethanol leaf extracts from *C. siliqua* to decrease cell viability in human colon cancer (COLO-205) cell line. Methanol and ethanol extracts were prepared from *C. siliqua* leaves collected from both young and mature trees. Total phenolic and flavonoid contents of all extracts were determined by spectrophotometric assays. For the cell viability determination, COLO-205 cells were treated with different concentrations of extracts (12.5–400 µg/mL) for 6–48 h, and cell viability was determined by the MTT assay. All extracts were rich in phenolic compounds and decreased the viability of COLO-205 cells in a dose- and time-dependent manner. The ethanol extract from young tree leaves had the highest total phenolic and flavonoid contents and

PS-01 12

İnsan kolon kanseri (COLO-205) hücre hattında keçiboynuzu ağacı (*Ceratonia siliqua*) yaprak ekstreleri tarafından tümör hücre gelişiminin in vitro inhibisyonu

İmamoğlu Nalan¹, Ünsal Rukiye Nur²

1Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Keçiboynuzu (*Cetatonia siliqua*) büyük ölçüde Akdeniz bölgelerinde yetişen bir ağaçtır. Keçiboynuzu ağacının yaprakları fenolik bileşiklerce zengindir ve yüksek antioksidan aktivitelere sahiptir.

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG ATTCAG TATCGA CTGCTC CCGTAC TACTGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTTCTA AGGCGG GGCTAG CCGTGAA AAGGCA TTTA AACGGG AGCTGT GGACAG ATTCAG TATCGA CTGCTC CCGTAC TACTGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTTCTA AGGCGG GGCTAG AGTG TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG ATTCAG TATCGA CTGCTC CCGTAC TACTGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTTCTA AGGCGG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



showed the strongest effect by decreasing cell viability even at 400µg/mL dose after 6h of incubation. The ethanol extracts from young and mature trees reduced cell viability at 400µg/ml dose after 12h of incubation. All extracts strongly decreased cell viability at 400µg/mL dose after 24h of incubation and even at 200µg/mL dose after 36 and 48h of incubations. Our results indicate that C. siliqua leaf extracts possess clinical importance in development of novel therapeutic agents as a source of phenolic compounds against tumor cell growth.

PS-01 13

Juglon-askorbat kombinasyonunun PANC-1 pankreas kanseri hücrelerindeki sitotoksik ve apoptotik etkilerinin araştırılması

Arıkoğlu Hilal¹, Erkoç Kaya Dudu¹, Aşık Aycan¹, Avcı Ebru¹, Dursunoğlu Duygu², Menevşe Esma³

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Konya

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Konya

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Konya

Yüksek agresiflik ve malignite sergileyen pankreas kanseri, erken tanısının zor olması ve hızlı metastaz kabiliyeti ile ölüm oranı yüksek olan ciddi bir hastalıktır. Kemoterapik ve radyoterapik uygulamalara karşı kanser hücrelerinde oluşan direnç tedaviyi başarısız kılmaktadır. Önemli bir fitokimyasal bileşik olan juglonun çeşitli kanser hücrelerinde sitotoksik ve apoptotik etkileri gösterilmiştir. Hem antioksidan hem de prooksidan özellik gösteren askorbatın bazı kemoterapötik ilaçların anti-tümör etkilerini arttırdığı, bazılarınıninkini ise azalttığı, mesane kanseri hücrelerinde de juglonun sitotoksik etkisini arttırdığı gösterilmiştir. Önceden gerçekleştirdiğimiz bir çalışmada PANC-1 hücrelerinde juglonun sitotoksik ve apoptotik etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmada juglon-askorbat kombinasyonunun PANC-1 hücreleri üzerindeki sitotoksik ve apoptotik etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Amacımız doğrultusunda juglon-askorbat kombinasyonunun sitotoksik etkisini belirlemek için 1 mM askorbat varlığında çeşitli konsantrasyonlarda juglon uygulamaları gerçekleştirilerek MTT testi yapılmış ve 24 saat için IC50 değeri 15,38 µM olarak bulunmuştur. Apoptotik hücreler, Annexin V/FITC yöntemi ile belirlenmiştir. Gen ifade analizi için qPCR yöntemi kullanılmıştır. Analiz sonucunda apoptotik moleküller olan kaspaz-3 ve apaf-1 gen ifadelerinde en yüksek dozda anlamlı azalma olduğu görülmüştür (p<0.05). SOD2 Human ELISA Kit ile, mitokondriyal antioksidan enzim MnSOD düzeyi ölçülmüş ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur (p<0.05). Bu çalışma ile askorbatın, juglonun PANC-1 hücrelerindeki sitotoksik etkisini arttırdığı ancak apoptotik etkisini azalttığı gösterilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar, askorbat ile artmış olan juglon kaynaklı sitotoksitenin, PANC-1 hücrelerinde apoptoz dışı hücre ölümüne yol açmış olabileceğini düşündürmektedir.

Investigation of juglon-ascorbate combination's cytotoxic and apoptotic effects on PANC-1 pancreatic cancer cells

Arıkoğlu Hilal¹, Erkoç Kaya Dudu¹, Aşık Aycan¹, Avcı Ebru¹, Dursunoğlu Duygu², Menevşe Esma³

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Selçuk University, Konya, Türkiye

²Department of Histology-Embryology, Faculty of Medicine, Selçuk University, Konya, Türkiye

³Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Selçuk University, Konya, Türkiye

Pancreatic cancer exhibiting high aggressiveness and malignancy, is a serious disease with high mortality because of early diagnosis difficulty and rapid metastasis capability. The resistance occurring in cancer cells against chemotherapeutic and radiotherapeutic applications makes treatment failed. Juglon, an important phytochemical compound, has been shown to have cytotoxic and apoptotic effects on several cancer cells. Ascorbate, which have both antioxidant and oxidant features, has been reported to enhance antitumoral effect of chemotherapeutic drugs while reducing others and also shown to enhance cytotoxic effect of juglone in bladder carcinoma cells. In our previous study, we demonstrated the cytotoxic and apoptotic effects of juglone on PANC-1 cells. In this study, we aimed to investigate the apoptotic and cytotoxic effects of juglone-ascorbate combination on PANC-1 cells. To this end, MTT assay was done to determine cytotoxic effect of juglone-ascorbate by treating various concentrations of juglone in the presence of 1 mM ascorbate, and IC50 value was found as 15.38 µM for 24 hours. Apoptotic cells was determined with Annexin V/FITC method. qPCR was used for gene expression analysis. We found significant decreases in expressions of casp-3 and apaf-1 genes at the highest dose. Mitochondrial antioxidant enzyme MnSOD levels were measured by SOD2 Human ELISA Kit and found a significant increase compared to control. With this study, we showed that ascorbate increased the cytotoxic effect of juglone but decreased its apoptotic effect on PANC-1 cells. This result suggests that ascorbate-driven cytotoxicity of juglone may cause a cell death except from apoptosis in PANC-1 cells.

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
AGTGT TTTA AGTGT TTTA AGTGT TTTA
GGACAG ATTACG AGCGG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCACG TATCCA CTGCTC
CGGTAC TACG CACG CGGTAC TACG
ACACCATCT CAGTTG ACACCA CCATCT
ATAAGGTG AAGAGATAGAA AGGTT CAGTTG
AAGAGATAGAA AGGTT CAGTTG
CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCGG TGGGT TAGAGC
GGCTAG TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-01 14

Meme Kanserinde GATA3 ve miRNA29b İfadelerinin Araştırılması

Işın Mustafa¹, Işın Hüsniye¹, Talu Canan Kelten², Trabulus Didem³, Karaçetin Didem⁴, Dalay Nejat¹

¹İ. Ü. Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji A.B.D.

²Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Birimi

³Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Birimi

⁴Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Birimi

Amaç : GATA3 meme luminal epitel hücrelerinin farklılaşmasını sağlayan transkripsiyon faktörüdür ve GATA3'ün kaybı meme kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. Bununla birlikte, düşük GATA3 düzeyleri kötü prognozla ilişkilidir. Birtakım fare meme kanseri modellerinde GATA3 ifadesinde azalmanın, tümör büyümesi ve metastazla ters ilişkili olduğu ayrıca GATA3 kaybının hücre farklılaşmasını ortadan kaldırdığı ve adenomdan karsinoma geçişe yol açtığı bilinmektedir. GATA3 geninin mutasyonları, meme kanserlerinin % 10'dan fazlasında mutasyonu görülen 3 genden birisidir. miRNA-29b'nin tümör baskılayıcı etki gösterdiği ve çeşitli kanserlerde ifade düzeylerinin azaldığı bilinmektedir. MikroRNA-29b'nin ifadesini GATA3 transkripsiyon faktörü düzenlemektedir. Ayrıca, yapılan hücre çalışmalarında miRNA29'un c-myc, NF-κβ gibi onkogenik transkripsiyon faktörlerinin mRNA'larına bağlanarak etkisizleştirdiği bilinmektedir. Çalışmamızın amacı, meme kanserinde GATA3 ile miRNA29b ifade düzeylerinin tümör ve eşlik eden sağlıklı meme dokularında belirlenmesidir.

Materyal ve Metod : GATA3 ve miRNA29b ifade düzeylerinin belirlenebilmesi için 45 meme kanseri hastasına ait tümör ve normal doku örneklerinden RNA izole edilmiştir. Elde edilen toplam RNA örneklerinden mRNA ve mikroRNA için cDNA sentezleri yapılmıştır. GATA3 ve miRNA29b'ye özgü primerler kullanılarak gerçek zamanlı PCR yöntemiyle ifade düzeyleri belirlenmiştir.

Bulgular : Çalışmamızda, 45 meme kanseri hastasının tümör ve normal dokuları arasında miRNA29b ifade düzeylerinde anlamlı bir fark gözlenmiştir. Bununla birlikte, GATA3 gen ifadesinin de anlamlı olma eğiliminde olduğu saptanmıştır. Ayrıca, tümör ve normal meme dokularında miRNA29b ve GATA3 ifadelerinin ilişkili olduğu ve ilgili genlerin ifade düzeylerinin tümör evresi ile de ilişkili olduğu saptanmıştır.

Sonuç : Çalışmamızdan elde edilen veriler neticesinde GATA3 ve miRNA29b'nin meme kanseri gelişiminde birlikte yer aldıkları gözlemlenmiştir. GATA3 gen mutasyonlarından elde edilecek veriler de konunun aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

Investigation of GATA3 and miRNA29b Expressions in Breast Cancer

Işın Mustafa¹, Işın Hüsniye¹, Talu Canan Kelten², Trabulus Didem³, Karaçetin Didem⁴, Dalay Nejat¹

¹İ. Ü. Oncology Institute, Basic Oncology Dept.

²Istanbul Training and Research Hospital, Pathology Dept.

³Istanbul Training and Research Hospital, General Surgery Dept.

⁴Istanbul Training and Research Hospital, Radiation Oncology Dept.

Background : GATA3 is a transcription factor playing role in the differentiation of luminal epithelial cells of the breast and its loss confers to malignancy. It is well known that decrease in the expression of GATA3 give rise to tumor growth, metastasis and abolish differentiation and lead to a shift from adenoma to carcinoma in several mouse mammary tumor models. GATA3 is one of the three genes which mutations are observed more than 10% of breast cancer cases. miRNA29b displays a tumor suppressive effect and its expression is regulated by GATA3 and miRNA29b binds to oncogenic transcription factors like c-myc, NF-κβ and render them silent. In our study, we aimed to investigate the expression levels of GATA3 and miRNA29b in tumor and healthy breast tissues.

Materials and Methods : We isolated total RNA from 45 breast cancer patients' tumor and normal tissue samples and synthesized cDNA samples. Expression level were analyzed with real-time PCR method.

Results : We observed a significant difference in the expression levels of miRNA29b between tumor and normal breast tissues and the expression levels of GATA3 were tending to be significant. In addition, a correlation between the expression of GATA3 and miRNA29b in normal and tumor tissues where the expression levels were also correlated with tumor stages was observed.

Conclusion : In the light of our findings, it's been observed that GATA3 and miRNA29b both take place in the development of breast cancer. Elucidation of GATA3 DNA mutations will improve our knowledge of the present issue.



PS-01 15

Ruxolitinib, Kronik Miyeloid Hücrelerinde Umut Veren HDAC İnhibitörüdür

Göker Bakiye¹, Çalışkan Kurt Cansu¹, Özalp Özgün¹, Mutlu Zeynep¹,
Saydam Güray², Gündüz Cumhur¹, Biray Avcı Çığır¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

Philadelphia kromozomu ve BCR-ABL füzyon proteininin anormal tirozin kinaz aktivitesiyle karakterize olan kronik miyeloid lösemi (KML), hematopoietik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır. Miyelofibroz tedavisinde kullanılan ilk ajan olan ruxolitinib, Janus kinaz (JAK) 1 ve 2'nin güçlü inhibitörüdür. BCR-ABL sinyali yolağının hedeflerinden olan JAK tirozin kinazları normal hematopoiez için zorunludur. Bu tirozin kinazların anormallikleri pek çok hematopoietik neoplazm ile ilişkilendirilmiştir. Histon deasetilazlar (HDAC) ve histon asetiltransferazları (HAT) içeren histon modifikasyonları epigenetik mekanizmalar içinde yer almaktadır. HDAC üyeleri anormal sinyal yollarının aktivasyonu aracılığıyla çok sayıda malignitede temel rol oynamaktadır. HDAC inhibitörleri lösemilerin de içinde yer aldığı çeşitli kanser tiplerinin tedavisinde güncel olarak yer almaktadır. Bu çalışmanın amacı, K-562 insan KML hücrelerinde ruxolitinib uygulamasına bağlı olarak lösemi oluşumu ile ilişkili HDAC genlerinin ekspresyon seviyelerinde meydana gelen değişiklikleri belirlemektir. Ruxolitinibin K-562 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi WST-1 testi ile zaman ve doz bağımlı şekilde belirlenmiştir. Ruxolitinib uygulanan ve uygulanmayan hücrelerden RNA izolasyonları ve cDNA sentezi protokole uygun şekilde gerçekleştirilmiş ve gen ekspresyon değişimleri RT-qPCR aracılığıyla belirlenmiştir. Ruxolitinibin IC50 dozu uygulanan K-562 hücrelerinde, hsp90 şaperonu aracılığıyla hücre proliferasyonunu destekleyen HDAC6 geninin ekspresyon seviyesi kontrole göre 6.50 kat azalmıştır. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bulgular güçlü JAK inhibitörü olan ruxolitinibin, HDAC inhibitör etkisiyle kronik miyeloid lösemi tedavisinde umut veren bir ajan olabileceğini öngörmektedir.

Ruxolitinib: Promising HDAC Inhibitor in Chronic Myeloid Leukemia Cells

Göker Bakiye¹, Çalışkan Kurt Cansu¹, Özalp Özgün¹, Mutlu Zeynep¹,
Saydam Güray², Gündüz Cumhuri¹, Biray Avcı Çığır¹

¹Department of Medical Biology, School of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

²Department of Hematology, School of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

Chronic myeloid leukemia (CML), characterized with Philadelphia

chromosome and abnormal tyrosine kinase activity of BCL-ABL fusion protein, is a clonal disorder of hematopoietic stem cells. Ruxolitinib, first agent used for the treatment of myelofibrosis, is an effective inhibitor of Janus kinases (JAK) 1 and 2. Down-stream targets of the BCL-ABL signaling pathway JAK tyrosine kinases are essential to normal hematopoiesis. Their aberrations have been associated with several types of hematopoietic neoplasms. Histone modifications which contain histone deacetylases (HDAC) and histone acetyltransferases (HAT) are parts of epigenetic mechanisms. HDACs play pivotal roles in various human malignancies via activation of aberrant signaling pathways. HDAC inhibitors have become novel therapeutic targets for different types of human cancers including leukemia. The aim of this study is to determine the expression changes of leukemogenesis-related HDACs with the treatment of ruxolitinib in K-562 CML cells. The cytotoxic effect of ruxolitinib on K-562 cells was determined in time and dose dependent manner by using WST-1 analysis. Total RNA was isolated from K-562 cells treated with ruxolitinib and untreated control cells. Reverse transcription procedure was performed for cDNA synthesis and gene expressions were detected by RT-qPCR. The expression level of HDAC6 gene that supports cell proliferation through the hsp90 chaperone was down-regulated 6.50 folds in K-562 cells treated with IC₅₀ dose of ruxolitinib, according to control. Our current findings suggest that potent JAK inhibitor ruxolitinib may be a hopeful agent in treatment of chronic myeloid leukemia by HDAC inhibitory effect.

PS-01 16

Erken Yaş Meme Kanserli Hastalarda CHEK2 Genindeki Genetik Varyasyonların Değerlendirilmesi

Tezcan Havva¹, Aksoy Fuat², Güney Eskiler Gamze¹, Çeçener
Gülşah¹, Egeli Ünal¹, Tunca Berrin¹, Gökğöz Şehsuvar²

¹Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Bursa

²Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa

BRCA1, BRCA2 ve PALB2 genlerinde mutasyon belirlenmeyen erken yaş ve/veya ailesel meme kanserli hastalarda; diğer popülasyonlarda meme kanserine genetik yatkınlıkla ilişkilendirilen CHEK2 genindeki 1100delC mutasyonunun lokalize olduğu 10. ekzonun araştırılması amaçlanmaktadır. Mevcut çalışmada erken yaş sporadik ve/veya aile öyküsüne sahip meme kanserli 95 hasta ve 30 sağlıklı kontrol bireyden elde edilen DNA'lar, fenol-kloroform ekstraksiyon yöntemi ile izole edildi. İzole edilen DNA'lardan CHEK2 geninin 10. ekzonu PCR ile çoğaltıldı. Heterodublex analizi ile örnekler incelendi ve farklı bant özelliği gösteren örneklerin DNA dizi analizleri yapıldı. Analiz edilen örneklerle ait elde edilen CHEK2 geninin ilgili ekzonunun nükleotid dizisi, Ensembl'da (<http://www.ensembl.org/index.html>) yer alan normal dizisi ile karşılaştırıldı. Belirlenen değişimin hastalıkla ilişkisini ifade eden patojenite derecesi UMD-Predictor yazılımı kullanılarak analiz edildi. Hasta ve

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AGCTGT AAGGCA TTITA AAGCGG AAGGCA AAGGCA
 GGACAG ATTACG AGCG AGCG AGCG AGCG
 TATCCA CTGCTC CAGTGT TATCCA CTGCTC CAGTGT
 CAGTGT TATCCA CTGCTC CAGTGT TATCCA CTGCTC CAGTGT
 ACACCATCT CAGTGT TATCCA CTGCTC CAGTGT TATCCA CTGCTC CAGTGT
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 CTTCTAC CTTCTAC CTTCTAC CTTCTAC CTTCTAC
 CTTCTAC CTTCTAC CTTCTAC CTTCTAC CTTCTAC
 AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



sağlıklı kontrol bireylerde CHEK2 geninin 10.ekzonunda yapılan mutasyon analizlerinde; diğer toplumlarda sıklıkla belirlenen 1100delC mutasyonu belirlenmedi. Aile hikayesi olan meme kanserli bir hastada patojenik etkiye sahip heterozigot c.1103A>G (p.Asp368Gly) mutasyonu saptandı. Kontrol örneklerinde bu değişim belirlenmedi. CHEK2 geninin 10. ekzonunda belirlenen patojenik özellikle 1103A>G (p.Asp368Gly) değişiminin, diğer toplumlarda sıklıkla belirlenen CHEK2 1100delC'den farklı olarak belirlenmiş olması, Türk toplumunda CHEK2 genine ait yeni ve farklı değişimlerin önemli olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, literatürde c.1103A>G (p.Asp368Gly) değişimi farklı kanser türlerinde belirlenmiş olmasına rağmen, mevcut çalışmada meme kanserli hastalarda ilk kez belirlenmiştir. Elde edilen bulgular ışığında, CHEK2 geninin ve mevcut çalışmada belirlenen değişimin erken yaş meme kanserli Türk hastalarında klinik öneminin ve anlamlılığının belirlenebilmesi için genin tüm ekzonlarının tarandığı ve hasta sayısının artırıldığı kapsamlı ileri çalışmalar planlanmaktadır.

Evaluation of Genetic Variations in CHEK2 Gene in Patients with Early Onset Breast Cancer

Tezcan Havva¹, Aksoy Fuat², Güney Eskiler Gamze¹, Çeçener Gülşah¹, Egeli Ünal¹, Tunca Berrin¹, Gökgez Şehsuvar²

¹Uludağ University, Faculty of Medicine, Medical Biology Department, Bursa

²Uludağ University, Faculty of Medicine, General Surgery Department, Bursa

The aim of the study was to investigate the 10th exon of CHEK2 gene with 1100delC mutation which was related to genetic susceptibility in patients with early onset and/or hereditary breast cancer without mutations in their BRCA1, BRCA2 ve PALB2 genes.95 patients with early-onset breast cancer and 30 healthy controls were included in the study. Patients' DNAs were isolated by phenol-chloroform extraction method and 10th exon of CHEK2 gene were amplified from DNA by PCR method. Samples were analyzed by heterodublex analysis and DNA sequencing. Web-based programmes were used for determining the mutation and pathogenicity rate. Mutation analyses were performed in the 10th exon of CHEK2 gene for 95 patients and could not be identified 1100delC mutation that may be observed commonly in other populations in similar cases. Heterozygote c.1103A>G (p.Asp368Gly) mutation with pathogenetic effect was identified in one patient with breast cancer and have familial history. In the present study, c.1103A>G variation was identified in the CHEK2 gene instead of 1100delC mutation that are commonly observed in the other populations. This may be a clue for the possibility of new and different variations may be significant for Turkish population. The mutation for c.1103A>G has not been previously reported and this variation identified for the first time in Turkish population with breast cancer. In the lights of our findings, we planned to increase the number of patients and to study on clinical significance of

CHEK2 gene in Turkish patients with early-onset breast cancer.

PS-01 17

K562 Hücre Serilerinde Imatinib'e Karşı Gelişen Dirençte Rol Oynayan Mekanizmalardaki Gen İfade Değişimlerinin Saptanması

Hekmatshoar Yalda¹, Özkan Tülin¹, Altınok Buket², Karadağ Aynur¹, Sunguroğlu Asuman¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,Tıbbi Biyoloji AD, Ankara

²Ankara Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, Ankara

Amaç: Kronik myeloid lösemi(KML),t(9;22)(q34;q11)sonucunda oluşan BCR-ABL genlerinin füzyonu ile sonuçlanan malign hematopoietik kök hücre hastalığıdır.Imatinib mesilat(IM),BCR-ABL tirozin kinazın seçici inhibitörü olarak tasarlanan terapötik ajandır.IM ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri(TKI)KML hastalığının tedavisinde kullanılarak hayatta kalma şansını artırmaktadır,ancak bazı hastalarda özellikle IM'e karşı direnç gelişmekte ve hastalığın yeniden nüks etmesine neden olmaktadır.KML'de ilaç direncinden sorumlu mekanizmalar;Kinaz Domain mutasyonları ve BCR-ABL'den bağımsız diğer mekanizmalardır(apoptoz,otofaji,tamir).Buradan yola çıkarak çalışmamızda invitro IM direnci gelişimi süresince,BCR-ABL'den bağımsız yollardaki genlerin ifade değişimleri incelenerek moleküler mekanizmaların aydınlatılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Bu çalışmada invitro ortamda insan KML hücre serisi olan K562'ye(K562s/IM duyarlı)artan dozlarda IM uygulanarak 5µM IM'e karşı dirençli(K562r)hale getirilmiştir.Her iki hücre serisinde gen ifade düzeyleri qRT-PCR yöntemi ile analiz edilmiştir.Buna ilaveten hücrelerin DNA yapısında,IM dozunun artmasıyla mutasyon oluşup oluşmadığı dizi analiz yöntemi ile incelenmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada apoptoz ve otofaji yollarındaki gen ifade değişimleri en etkin olarak Bcl-2 ve Beclin1'de gözlenmiştir(p<0.05).Buna ilaveten DNA onarım genlerinden MLH1 ve MSH2 gen ifadelerinin K562r'de K562s'e göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir(p<0.05).K562s,K562r(0.06µM) ve K562r(5µM)hücrelerinin hiçbirinde Kinaz Domain mutasyonlarına raslanmamıştır.

Tartışma: Çalışmada hücrelere uygulanan IM dozunun artmasıyla,Bcl-2 geninin ifadesi azalmış ve Beclin1 genin ifadesi artmıştır.Yapılan diğer çalışmalara uygun olarak otofaji inhibitörü olarak bilinen Bcl-2'nin ifadesindeki azalma Beclin1'in serbest kalmasına neden olmuş,ayrıca otofaji belirteci olan Beclin1 ifadesinin istatistiksel olarak anlamlı artışı nedeniyle otofajinin tetiklendiği anlaşılmıştır.MLH1 ve MSH2 ifadelerinin artması nedeniyle IM'e karşı gelişen dirençte MMR'de(mismatch repair=yanlış eşleşme onarımı)rol oynayan genlerin ifadesindeki

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGCA TTITA AACGGG CGTGAA
AGCTGT CAACAG TTITA AACGGG CGTGAA
GGACAG ATTACG AGCGG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCACG TATCCA CTGCTC
CGGTTACG CAGG CAGG CAGG CAGG
ACACCATCT CAGG CAGG CAGG CAGG
GAGGTTG AATAAGGTG AATAAGGTG AATAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGTTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCGG TGGGT TAGAGC TGGGT TAGAGC
GGCTAG TGGGT TAGAGC TGGGT TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



artışın hücreleri apoptozdan koruyucu bir mekanizma olarak çalıştığı ve dirençten sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç: IM dozunun artmasıyla dirençli hücrelerde otofaji ve DNA onarım genlerinin rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır.

Determining Gene Expression Changes of Mechanisms playing role in resistance to imatinib of K562 Cell Lines

Hekmatshoar Yalda¹, Özkan Tülin¹, Altınok Buket², Karadağ Aynur¹, Sunguroğlu Asuman¹

¹Ankara University School of Medicine Department of Medical Biology

²Ankara University Vocational School of Health Services

Introduction: Chronic myeloid leukemia(CML),t(9;22)(q34,q11) resulting from the Philadelphia(Ph)chromosome is characterized by the presence of fusion of the BCR-ABL genes,resulting in malignant haematopoietic stem cell disease.Imatinib mesylate(IM),the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor selectively designed as an effective therapeutic agent.It is used in the treatment of CML with other TKIs,but the chances of survival of patients with IM decreased because of resistance to IM.The mechanisms responsible for drug resistance in CML are Kinase Domain mutations and BCR-ABL independent mechanisms(apoptosis,autophagy,DNA repair). In the present study we aimed to demonstrate gene expression changes,playing role in BCR-ABL independent mechanisms,during resistance to IM in an in vitro model.

Materials-Methods: K562 cells(K562s/IM sensitive)are obtained by increasing doses of IM to 5µM so IM-resistant(K562r)has been made.Changes in the expression levels of genes were analyzed with qRT-PCR in cells.In addition both cell lines were examined for mutations by sequence analysis with increasing doses of IM.

Results: In this study,we found the most effective gene expression changes in Bcl-2 and Beclin1 genes(p<0.05).In addition MLH1 and MSH2 were overexpressed in K562r cells in compared with K562s cells(p<0.05).The kinase domain mutations were not found in any of the cells(K562s, K562r).

Discussion: In accordance to other studies,overexpressing Beclin1 decreased the level of the autophagy inhibitor known as Bcl-2,induced autophagy in K562r compared to K562s.Overexpression of MLH1,MSH2 genes playing role in mismatch repair(MMR) pathways are thought to be responsible for the IM resistance as a protective mechanism of apoptosis.According to these results autophagy and DNA repair currently gain importance as a target pathway in IM resistant cell lines.

PS-01 18

Stachys pumila'nın diklorometan ve metanol ekstraktlarının MCF7, HeLa ve A549 kanser hücre hatları üzerine anti-kanser ve hücrel antioksidan aktiviteleri

Yumrutaş Önder¹, Öztuzcu Serdar², Bozgeyik İbrahim¹, Pehlivan Mustafa³, Sökmen Münevver⁴, Çevik M. Özgür⁵, Temiz Ebru², Yumrutaş Pınar⁶, Arslan Ahmet²

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

³Gaziantep Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye

⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Trabzon, Türkiye

⁵Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

⁶Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Solunum Biyolojisi Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Bu çalışmada, çoğunlukla çay olarak tüketilen *S. pumila*'nın semipolar ve polar ekstraktlarının farklı kanser türlerinde anti-kanser ve hücrel antioksidan özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç için diklorometan ve metanol ekstraktlarının antiproliferatif etkileri MTT metodu ile belirlenmiştir. Apoptoz analizleri propidium iodide boyaması kullanılarak FACS cihazında belirlenmiştir. Ayrıca, aynı hücreler üzerinde hücrel antioksidan aktiviteler test edilmiştir. Fenolik asit içeriklerinin belirlenmesi HPLC analiziyle yapılmıştır. Yapılan analizler sonucunda diklorometan ve metanol ekstraktlarının MCF7, HeLa ve A549 hücreleri üzerine önemli antiproliferatif etkilerinin olduğu belirlenmiştir. A549 hücrelerinde diklorometan ekstraktları zayıf erken apoptotik ve nekrotik etkiler gösterirken, metanol ekstraktları etki göstermemiştir. MCF7 hücreleri üzerine ise metanol ekstraktları etki göstermezken, diklorometan ekstraktları zayıf nekrotik etkiler sergilemiştir. Diklorometan ve metanol ekstraktlarının uygulaması sonrasında HeLa hücrelerinde erken apoptozdaki hücre sayıları (%26 ve %23, sırasıyla) artmıştır. Ayrıca bu ekstraktların test edilen tüm hücre gruplarında yüksek hücrel antioksidan aktiviteler sergiledikleri gözlenmiştir. Son olarak HPLC analizlerinde, metanol özütlünde Prokateşik asit, klorojenik asit, kafeik asit, benzoik asit ve kuersetin tespit edilmiştir. Sonuç olarak, ekstraktların HeLa ve MCF7 hücre hatları üzerinde güçlü antikanser aktivitelerinin olduğu, ancak A549 hücrelerinde zayıf etkiler sergiledikleri ortaya konmuştur. Bununla birlikte, ekstraktların kanser hücreleri üzerinde güçlü antioxidant etkilere sahip oldukları ortaya konulmuştur. Bu bilgiler ışığında, bu ekstraktların HeLa ve MCF7 üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması için aktif bileşenlerin izole edilip test edilmesi

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA TTITA
AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTACG GGACAG ATTACG GGACAG ATTACG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGAC TGC CGGTGAC TGC CGGTGAC TGC CGGTGAC TGC
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



gerektiğini düşünmekteyiz.

*Bu çalışma 112S572 nolu TUBİTAK projesi tarafından desteklenmektedir

Anti-cancer and cellular antioxidant activities of dichloromethane and methanol extracts of *Stachys pumila* on MCF7, HeLa and A549 cancer cell lines

Yumrutaş Önder¹, Öztuzcu Serdar², Bozgeyik İbrahim³, Pehlivan Mustafa³, Sökmen Münevver⁴, Çevik M. Özgür⁵, Temiz Ebru², Yumrutaş Pınar⁶, Arslan Ahmet²

¹University of Adiyaman, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Adiyaman, Turkey

²University of Gaziantep, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Gaziantep, Turkey

³University of Gaziantep, Faculty of Arts and Sciences, Department of Biology, Gaziantep, Turkey

⁴Karadeniz Technical University, Faculty of Science, Department of Chemistry, Trabzon, Turkey

⁵University of Adiyaman, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetic, Adiyaman, Turkey

⁶University of Gaziantep, Faculty of Medicine, Department of Respiratory Biology, Gaziantep, Turkey

The present study was aimed to determine anti-cancer and antioxidant activities of polar and semi-polar extracts of *S.pumila* on various cancers. Anti-proliferative effects of dichloromethane and methanol extracts were assessed by MTT assay. Apoptosis were analyzed by Propidium iodide staining in FACS. Cellular antioxidant activities of extracts were also determined in these cells. Additionally, phenolic acid contents were determined by HPLC analysis. As a result, dichloromethane and methanol extracts showed significant anti-proliferative effects on MCF7, HeLa and A549 cancer cell lines. While dichloromethane extracts weakly induced early apoptosis and necrosis in A549, methanol extracts had no effect. In MCF7 cells, methanol extracts did not show any effect and dichloromethane extracts showed weak necrotic effects. Early apoptosis was increased in HeLa cells upon dichloromethane and methanol extracts treatment (26 % and 23 %, respectively). Additionally, these extracts showed strong antioxidant activities in all cell lines. In the HPLC analysis, protocatechuic acid, chlorogenic acid, caffeic acid, benzoic acid and quercetin were identified in methanol extracts. In conclusion, the present study investigated that extracts had strong anti-cancer activities on HeLa and MCF7 cells, and weak anticancer activity on A549 cells. Additionally, strong antioxidant activities of extracts on cancer cells were demonstrated. In the light of these findings, the active compounds of these extracts should be isolated and tested to understand more about their anticancer activities.

*This work was supported by TUBİTAK project no: 112S572

PS-01 19

MTUS1 ve MTUS1 düzenleyici miRNA'larının kolorektal kanserdeki rolü

Özcan Önder¹, Kara Murat², Yumrutaş Önder³, Bozgeyik Esra⁴, Bozgeyik İbrahim³, Çelik Özgür İlhan⁵

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

³Adiyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Adiyaman, Türkiye

⁴Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

⁵Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

Kolorektal kanser (KRK) dünya genelinde sık görülen bir kanser türüdür. mikroRNA'ların (miRNA) anormal bir şekilde ifade edildiği KRK'nında içerisinde olduğu birçok kanser çeşidinde rapor edilmiştir. miRNA'lar, tümör baskılayıcı genleri ve onkogenleri düzenleyerek tümör gelişiminde önemli rol oynamaktadırlar. Bu çalışmada, KRK hastalarında MTUS1 (microtubule associated tumor suppressor 1) geninin ifade seviyesinin gösterilmesi, bu geni hedef alabilecek potansiyel miRNA'ların belirlenmesi ve KRK'de miRNA profilinin yapılması amaçlanmıştır. MTUS1 geni ile ilişkili miRNA'ları belirlemek için 5 tane veritabanı kullanılmıştır ve en az üç tanesinde ortak bulunan miRNA'lar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada, 54 KRK hastası ve 42 kontrol kullanılmıştır. Parafin blok halindeki doku örneklerinden RNA izolasyonu yapılmıştır. Fluidigm BioMark cihazı ile qPCR deneyleri gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda, MTUS1 geninin KRK'de ciddi bir şekilde düşük ifade edildiği bulunmuştur ($p < 0.0001$). MTUS1 genini hedef alan miRNA'ların gen ifadelerine bakıldığında, KRK'de miR-135b-5p ekspresyon seviyesinin ~120 kat arttığı, miR-373-3p, 183-5p, 142-5p, 200c-3p, 19a-3p gibi bazı miRNA'ların gen ifadelerinin 10 kattan fazla arttığı bulunmuştur. Aksi yönde, let-7a-5p, 7e-5p, 7f-5p, miR-125a-5p, 125b-5p gibi miRNA'ların ise düşük ifade edildiği bulunmuştur. KRK'de ~120 kat artış gösteren miR-135b-5p, MTUS1 genini hedef alarak KRK patojenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. İleriki çalışmalarda, miR-135b-5p'nin mimik ve inhibitörleri verilerek MTUS1 geni ile ilişkisi ve bunların KRK'deki rollerinin ortaya konulması planlanmaktadır.

TCCACG AAGCGG AGCTCT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TCC CACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA CAACGG AGCTCT AGCGG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TCC CACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG AGTG TTTA AGCGG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TCC CACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG TCCACG AAGCGG AGCTCT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCTAC TCC CACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



The role of MTUS1 and its regulatory miRNAs in colorectal cancer

Özcan Önder¹, Kara Murat², Yumrutaş Önder³, Bozgeyik Esra⁴,
Bozgeyik İbrahim³, Çelik Özgür İlhan⁵

¹Mugla Sıtkı Kocman University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Mugla,Turkey

²Mugla Sıtkı Kocman University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Mugla,Turkey

³University of Adıyaman, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Adıyaman, Turkey

⁴University of Gaziantep, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Gaziantep, Turkey

⁵Mugla Sıtkı Kocman University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Mugla, Turkey

Colorectal cancer (CRC) is a common type of cancer worldwide. Abnormal expressions of microRNAs (miRNAs) were reported in several types of cancers including CRC. miRNAs play significant roles in tumor development by orchestrating oncogenes and tumor suppressor genes. Thus, the aim of the present study is to determine the expression levels of MTUS1 (microtubule associated tumor suppressor 1) gene and miRNAs that potentially target MTUS1 gene in CRC. Five different databases were used to predict MTUS1 targeting miRNAs and miRNAs that predicted at least three of the databases were included in the study. Totally, 54 CRC and 42 healthy controls were included in the study. FFPE tissues samples of patients and controls were used to isolate total RNA. qPCR experiments were held in Fluidigm BioMark Real-Time PCR. As a result, MTUS1 gene was found to be highly downregulated in CRC ($p < 0.0001$). Among MTUS1 targeting miRNAs, miR-135b-5p expression was found to be increased ~120 fold in CRC. Also, expressions of miR-373-3p, 183-5p, 142-5p, 200c-3p, and 19a-3p miRNAs ~10 fold or higher. In contrast, let-7a-5p, 7e-5p, 7f-5p, miR-125a-5p, and 125b-5p miRNAs were downregulated in CRC. Consequently, ~120 fold increase of miR-135b-5p can explain MTUS1 downregulation, thus in turn, play significant role in CRC pathogenesis. Further studies are planned to conduct mimicry and inhibitor assays to reveal the role of MTUS1-miR-135b-5p axis in CRC.

PS-01 20

Kafeik asit fenetil esterin meme adenokarsinoma (MCF7) ve prostat karsinoma (DU 145) hücre hatları üzerine “in vitro” sitotoksik etkilerinin incelenmesi

Altaylı Ertan¹, Çoban Zehra Dilşad¹, Sarper Meral², Sadır Serdar³,
Karslıoğlu Yıldırım², Güran Şefik¹

¹GATA Tıbbi Biyoloji A.D.Bşk.lığı

²GATA Araştırma ve Geliştirme Merkez Başkanlığı

³GATA Fizyoloji A.D.Bşk.lığı

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Prostat kanseri ise dünya genelinde en yaygın ikinci kanser türüdür. Her ikisinin görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde artmaktadır. Bu kanserlerde genel tedavi yaklaşımı hormon tedavisi, kemoterapi, radyoterapi, cerrahi veya bunların kombinasyonudur. Ancak etkin ve yan etkisi olmayan yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi önem arz etmektedir. CAPE, geleneksel tıpta da kullanılan arı kovanı ekstresinin aktif komponentlerinden birisidir. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda CAPE'nin antibakteriyel, antiviral, antiinflamatuvar, antitümöral ve sitotoksik etkileri gösterilmiştir. Çalışmamızda CAPE'nin, MCF7 ve DU 145 hücre dizilerine sitotoksik etkisinin olup olmadığını incelemeyi, varsa bu etki sırasında apoptozun uyarılıp uyarılmadığını göstermeyi amaçladık. MCF7 ve DU 145 hücre hatları ATCC'den (ABD) satın alındı. Her iki hücre hattına CAPE, 24 ve 48 saat süreyle uygulandı ve sitotoksik etki MTT testiyle belirlendi. CAPE'nin MCF7 ve DU 145 hücreleri üzerine doza ve zamana bağımlı bir şekilde sitotoksik etkili olduğu belirlendi ($p < 0.5$). MCF7 IC50 217 μ M, DU 145 IC50 199 μ M hesap edildi. Çalışmamızın bundan sonraki kısmında CAPE'nin apoptotik yolağı kullanıp kullanmadığını belirlemek üzere Annexin V ve caspaz 3 değerlendirmesi yapılacaktır. CAPE'nin MCF7 ve DU 145 hücrelerine sitotoksik etkisinin gösterilmesi meme ve prostat kanserlerinin tedavisinde alternatif tedavi yöntemleri geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

In vitro investigation of the cytotoxic effects of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid) phenethyl ester on MCF7 and DU 145 cell lines

Altaylı Ertan¹, Çoban Zehra Dilşad¹, Sarper Meral², Sadır Serdar³,
Karslıoğlu Yıldırım², Güran Şefik¹

¹Department of Medical Biology, Gülhane Military Medical Academy

²Research and Development Center, Gülhane Military Medical Academy

³Department of Physiology, Gülhane Military Medical Academy

Breast cancer is the most common cancer in women. On the other hand prostate cancer is the second most common type of cancer worldwide. Both the incidence is increasing in developed



countries. General treatment of these cancers is hormone therapy, chemotherapy, radiotherapy, surgery, or a combination thereof. However, it is important to develop side effects with no and effective new therapies. CAPE is one of the active components of the beehive extract used in traditional medicine. Several studies in recent years CAPE antibacterial, antiviral, anti-inflammatory, antitumor and cytotoxic effects are shown. In our study, we aimed to investigate whether the cytotoxic effect of CAPE MCF7 and DU 145 cell lines and cause apoptosis. MCF7 and DU 145 cell lines from ATCC (USA) were purchased. CAPE was administered on MCF7 and DU 145 cell lines at different doses for 24 and 48 hours and cytotoxic effect was determined by MTT test. CAPE cytotoxic effect was dose and time dependent manner on the MCF7 and DU 145 cell lines ($p < 0.5$). MCF7 IC50 value of 217 μ M and DU 145 IC50 value of 199 μ M were calculated. In the next part of our study, to determine if CAPE is using apoptotic pathway Annexin V and caspaz 3 evaluations will be made. Demonstration of cytotoxic effects of CAPE on MCF7 and DU 145 cells can cause the development of new alternative treatment in question cancers.

PS-01 21

FGFR2 gen polimorfizmleri ile postmenopozal meme kanseri arasındaki ilişki

Özgöz Asuman¹, Yükseltürk Ayşegül¹, Şamlı Hale², Başkan Zuhale³, Hekimler Öztürk Kuyaş⁴, Mutlu İçduygu Fadime⁴, Bacaksız Mehmet⁵

¹Kastamonu Üniversitesi Fazıl Boyner Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kastamonu.

²Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Bölümü, Bursa.

³Acıbadem Bursa Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

⁴Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.

⁵Alanya Çıplaklı Aile Sağlığı Merkezi, Alanya-Antalya.

Fibroblast büyüme faktörü reseptörleri ailesine ait olan FGFR2'nin, bu reseptörün mitojenik ligandları olan FGF'lerle etkileşmesiyle downstream sinyaller kaskadı aktive edilir. Bu kaskadın aktive olması ise anjiyogenez, yara iyileşmesi, nöral gelişimde hücre migrasyonu ve embriyonik gelişim gibi prosesleri etkiler. Düşük penetranslı yatkınlık genleri içinde FGFR2, GWAS'larda meme kanseriyle en fazla asosiasyon gösteren lokusta bulunan SNP'leriyle önemli hale gelmiştir. Postmenopozal meme kanserinde FGFR2 polimorfizmlerinin etkisini araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmada, periferik kan örneklerinden DNA izolasyonunu takiben, 102 postmenopozal meme kanserli olgu ve 100 kontrol grubu olmak üzere toplam 202 olguda FGFR2 geni rs1219648, rs2981579, rs2981582 genotipleri MALDI-TOF MS-temelli SNP analiziyle tespit

edilmiştir. Olgu grubunda rs1219648 genotip frekansları %23,5 AA, %26,5 GG, %50 AG, kontrol grubunda %32 AA, %27 GG, %41 AG ($p=0,331$); rs2981579 genotip frekansları olgu grubunda %20,6 CC, %30,4 TT, %49 CT, kontrol grubunda %27 CC, %30 TT, %43 CT ($p=0,529$); rs2981582 genotip frekansları olgu grubunda %26,5 CC, %23,5 TT, %50 CT, kontrol grubunda %35 CC, %23 TT, %42 CT ($p=0,386$) olarak bulunmuştur. Daha fazla olgu sayısı ile yaptığımız mevcut çalışma sonuçlarımız bu konuda yaptığımız önceki çalışma sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir. Buna göre FGFR2 rs2981582 CT genotipi, rs1219648 AG genotipi ve Türk toplumunda ilk defa çalışılan rs2981579'un CT genotipi olgu grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmakla birlikte gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Relationship between FGFR2 gene polymorphisms and postmenopausal breast cancer

Özgöz Asuman¹, Yükseltürk Ayşegül¹, Şamlı Hale², Başkan Zuhale³, Hekimler Öztürk Kuyaş⁴, Mutlu İçduygu Fadime⁴, Bacaksız Mehmet⁵

¹Department of Nutrition and Dietetics, Fazıl Boyner School of Health, Kastamonu University, Kastamonu, Turkey.

²Department of Genetics, Faculty of Veterinary Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey.

³Department of Medical Oncology, Acıbadem Bursa Hospital, Bursa, Turkey.

⁴Department of Medical Genetics, School of Medicine, Afyon Kocatepe University, Turkey.

⁵Alanya Çıplaklı Family Health Center, Alanya-Antalya, Turkey.

A downstream signalling cascade is activated by interaction of FGFR2 and its mitogenic ligands FGFs; therefore angiogenesis, wound healing, cell migration in neural development and embryonic development are affected. FGFR2 became important recently among low penetrant susceptibility genes, as its SNPs detected by GWAS are the mostly associated SNPs with breast cancer risk. In the current study that we aimed to investigate the effects of FGFR2 polymorphisms in postmenopausal breast cancer, following DNA isolation from peripheral blood samples, FGFR2 rs1219648, rs2981579, rs2981582 genotypes were detected by MALDI-TOF MS-based SNP analysis from 102 postmenopausal breast cancer and 100 control cases. Rs1219648 genotype frequencies in the case and control groups respectively were; 23,5% AA, 26,5% GG, 50% AG and 32% AA, 27% GG, 41% AG ($p=0,331$); rs2981579 genotype frequencies in the case and control groups respectively were 20,6% CC, 30,4% TT, 49% CT and 27% CC, 30% TT, 43% CT ($p=0,529$); rs2981582 genotype frequencies in the case and control groups respectively were 26,5% CC, 23,5% TT, 50% CT and 35% CC, 23% TT, 42% CT ($p=0,386$). The results of the current study performed with larger sample size than before were correlated with our previous study. According to this, although differences between groups were not statistically significant, FGFR2 rs2981582 CT, rs1219648 AG genotypes and AG genotype of rs1219648 polymorphism that is

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACAG AGCG AGCTGT CAACAG
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAG TATCCA CTGCTC
CGGTAC TACG CAGT CAGT
ACACCATCT CAGT
GAGTTG AAGAGTAAAG
AAGAGATAGAA AAGAGTAAAG
AGGCTT CAGCTT CAGCTT
CTCTAC GAACCA CAGCTT
CTCTCA CATTAT CAGCTT
AGGCCG TGGGT TAGAGC
GGCTAG TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



studied for the first time in Turkish population were found to be in higher frequencies than in the control group.

PS-01 22

MAP3K1 polimorfizmi meme kanserine yatkınlığı artırabilir

Özgöz Asuman¹, Yükseltürk Ayşegül¹, Şamlı Hale², Başkan Zuhal³, Hekimler Öztürk Kuyaş⁴, Mutlu İçduygu Fadime⁴, Bacaksız Mehmet⁵

¹Kastamonu Üniversitesi Fazıl Boyner Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kastamonu.

²Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Bölümü, Bursa.

³Acıbadem Bursa Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

⁴Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.

⁵Alanya Çıplaklı Aile Sağlığı Merkezi, Alanya-Antalya.

Postmenopozal meme kanserli hastalarda MAP3K1 rs889312 polimorfizminin sıklığını ve bu polimorfizmin hastalık gelişim riskiyle ilişkisini araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmada, 102 postmenopozal meme kanserli ve 100 kontrol grubu olmak üzere toplam 202 olguda MAP3K1 rs889312 genotipleri MALDI-TOF MS-temelli SNP analiziyle belirlenmiştir. Olgu grubunda rs889312 genotip frekansları %15,7 CC, %31,4 AA, %52, 9 AC olarak bulunurken; kontrol grubunda %9 CC, %46 AA, %45 AC olarak tespit edilmiştir. Mitojen aktive edilmiş protein 3 kinaz 1 (MAP3K1) geni, MAPK sinyal yolağında görev alan bir serin/treonin protein kinazdır. MAPK sinyal transdüksiyonu c-Myc, c-Elk1, c-Jun, c-Fos gibi önemli kanser genlerinin transkripsiyonunu düzenler. Yapılan GWAS çalışmalarında MAP3K1 rs889312 polimorfizminin meme kanseri riskiyle olan asosiasyonu gösterilmiş ve daha sonra yapılan çalışmalarda da bu ilişki doğrulanmıştır. Türk toplumunda ilk defa MAP3K1 rs889312'nin meme kanseriyle asosiasyonunun incelendiği çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak rs889312 CC genotip sıklığı östrojen reseptör + (ER+) postmenopozal meme kanserli olgularda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur (p=0,072). MAP3K1 rs889312 polimorfizminin diğer yatkınlık genleriyle birlikte meme kanseri riskini belirlemede önemli bir marker olarak yer alabileceği düşünülmektedir.

MAP3K1 polymorphism may increase susceptibility to breast cancer

Özgöz Asuman¹, Yükseltürk Ayşegül¹, Şamlı Hale², Başkan Zuhal³, Hekimler Öztürk Kuyaş⁴, Mutlu İçduygu Fadime⁴, Bacaksız Mehmet⁵

¹Department of Nutrition and Dietetics, Fazıl Boyner School of Health, Kastamonu University, Kastamonu, Turkey.

²Department of Genetics, Faculty of Veterinary Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey.

³Department of Medical Oncology, Acıbadem Bursa Hospital, Bursa, Turkey.

⁴Department of Medical Genetics, School of Medicine, Afyon Kocatepe University, Turkey.

⁵Alanya Çıplaklı Family Health Center, Alanya-Antalya, Turkey.

In the current study that we aimed to investigate the genotype frequencies of MAP3K1 rs889312 polymorphism in postmenopausal breast cancer and its relationship with risk of disease development MAP3K1 rs889312 genotypes were detected by MALDI-TOF MS-based SNP analysis from totally 202 cases as being 102 postmenopausal breast cancer cases and 100 control cases. Rs889312 genotype frequencies in the case and the control groups respectively were; 15,7% CC, 31,4% AA, 52,9% AC and 9% CC, 46% AA, 45% AC. Mitogen-activated protein 3 kinase 1 (MAP3K1) gene is a serine/threonine protein kinase take place in MAPK signaling pathway that regulates transcriptions of important cancer genes such as c-Myc, c-Elk1, c-Jun, c-Fos. In GWAS performed, MAP3K1 rs889312 was demonstrated to be associated with breast cancer risk and this was verified by the further studies. In our study that for the first time MAP3K1 rs889312 polymorphism and breast cancer association was investigated in a Turkish population, in line with the literature, MAP3K1 rs889312 CC genotype frequency was found to be higher in postmenopausal ER+ breast cancer cases. Together with the other susceptibility gene polymorphisms, MAP3K1 rs889312 might be an important marker in detecting breast cancer risk.

PS-01 23

Meme kanserli hastalarda TOX3 geni rs3803662 polimorfizminin araştırılması

Özgöz Asuman¹, Yükseltürk Ayşegül¹, Şamlı Hale², Başkan Zuhal³, Hekimler Öztürk Kuyaş⁴, Mutlu İçduygu Fadime⁴, Bacaksız Mehmet⁵

¹Kastamonu Üniversitesi Fazıl Boyner Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kastamonu.

²Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Bölümü, Bursa.

³Acıbadem Bursa Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG
 AACGGG AAGGCA TTGA AGTG
 AGCTGT CAACCG AGCTGT
 GGACAG ATTGAG AGCG
 TATCCA CTGCTC CCAC
 CGGTAT TAC TGC CAGTGT
 ACACCATCT GAGTGT
 ATAAGGTTG AAGAGATAGAA
 AAGGTT CACCT CTCTAC
 CTCTCA GAACCA CATTAT
 AAGGCC CAGCT TGGGCT
 GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Bilim Dalı, Bursa.

⁴Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.

⁵Alanya Çıplaklı Aile Sağlığı Merkezi, Alanya-Antalya.

TNRC9 veya CAGF9 olarak da bilinen TOX3 geninin bir adet 3-nükleotid tekrar motifi ve yüksek mobilite (HMG) grubu kutusu bulunmaktadır. TOX3 proteini kalsiyum bağımlı transkripsiyonun düzenlenmesinde görev almakta ve cAMP-cevap-elemanı-bağlayan protein (CREB) ve CREB-bağlayan protein (CBP) ile etkileşmektedir. TOX3 geninin 8 kb upstreamindeki yer alan ve C'nin T'e transisyonuna neden olan rs3803662 polimorfizmi GWAS'lara tanımlanmış meme kanseri riskiyle ilişkili önemli varyantlardan biridir. Postmenopozal meme kanserinde TOX3 rs3803662 polimorfizminin etkisini araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmada, periferik kan örneklerinden DNA izolasyonunu takiben, 102 post-menapozal meme kanserli ve 100 kontrol grubu olmak üzere toplam 202 olguda TOX3 rs3803662 genotipleri MALDI-TOF MS-temelli SNP analiziyle tespit edilmiştir. Olgu grubunda rs3803662 genotip frekansları %44,1 CC, %16,7 TT, %39,2 CT olarak bulunurken; kontrol grubunda %48 CC, %7 TT, %45 CT olarak belirlenmiştir. Rs3803662 polimorfizminin meme kanseri riski ile ilişkisinin araştırıldığı Avrupa, Afrikalı-Amerikan ve Doğu Asya popülasyonlarında yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Çalışma sonuçlarımız rs3803662 polimorfizmi TT genotipinin meme kanserli olgu grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek olması açısından GWAS'lara benzerlik göstermiş, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,103$). Türk popülasyonunda meme kanserine yatkınlık ve TOX3 rs3803662 polimorfizmi arasında ilişkiyi değerlendirebilmek için sonuçlarımızın karşılaştırılabileceği daha fazla olgu sayılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Investigating TOX3 gene rs3803662 polymorphism in breast cancer patients

Özgöz Asuman¹, Yükseltürk Ayşegül¹, Şamlı Hale², Başkan Zuhall³, Hekimler Öztürk Kuyaş⁴, Mutlu İçduygu Fadime⁴, Bacaksız Mehmet⁵

¹Department of Nutrition and Dietetics, Fazıl Boyner School of Health, Kastamonu University, Kastamonu, Turkey.

²Department of Genetics, Faculty of Veterinary Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey.

³Department of Medical Oncology, Acıbadem Bursa Hospital, Bursa, Turkey.

⁴Department of Medical Genetics, School of Medicine, Afyon Kocatepe University, Turkey.

⁵Alanya Çıplaklı Family Health Center, Alanya-Antalya, Turkey.

TOX3 gene that is also known as TNRC9 or CAGF9 has one trinucleotide repeat motive and a high mobility group (HMG)-box; takes place in arranging calcium dependent transcription and

interacts with cAMP-response-element-binding protein CREB and CBP (CREB-binding protein). Transition of C into T that take place in 8 kb upstream of TOX3 gene is one of the important polymorphisms associated with breast cancer risk detected by GWAS. In the current study that we aimed to investigate the effects of TOX3 rs3803662 in postmenopausal breast cancer, following DNA isolation from peripheral blood samples, TOX3 rs3803662 genotypes were detected by MALDI-TOF MS-based SNP analysis from 102 postmenopausal breast cancer and 100 control cases. Rs3803662 genotype frequencies in the case and the control groups respectively were; 44,1% CC, 16,7% TT, 39,2% CT and 48% CC, 7% TT, 45% CT. In some European, American-African and East Asia populations contradictory results were reported. Our results were similar to those of GWAS in terms of higher TT genotype frequency in cases compared to controls, but difference did not reach the statistical significance ($p=0,103$). Further studies evaluating large number of cases are needed to compare our results and determine the association between TOX3 rs3803662 polymorphism and susceptibility of breast cancer.

PS-01 24

Türk popülasyonunda SLC4A7 geni rs4973768 polimorfizmi ile meme kanserinin ilişkisi: olgu kontrol çalışması

Özgöz Asuman¹, Yükseltürk Ayşegül¹, Şamlı Hale², Başkan Zuhall³, Hekimler Öztürk Kuyaş⁴, Mutlu İçduygu Fadime⁴, Bacaksız Mehmet⁵

¹Kastamonu Üniversitesi Fazıl Boyner Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kastamonu.

²Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Bölümü, Bursa.

³Acıbadem Bursa Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

⁴Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.

⁵Alanya Çıplaklı Aile Sağlığı Merkezi, Alanya-Antalya.

Kanser hücrelerinin gelişimi ve yaşamı için yüksek pH gerekiyken, yayılımı ve invazivliği için düşük ekstraselüler pH gereklidir. Yapılan bir çalışmada yüksek SLC4A7 aktivitesinin kanser hücrelerindeki pH'ı yükseltip, ekstraselüler pH'ın düşmesine neden olduğu öne sürülmüştür. SLC4A7'nin pH değişimi üzerine olan bu etkisi kanserleşmedeki rolünü açıklamaya katkıda bulunmaktadır. Postmenopozal meme kanserinde SLC4A7 rs4973768 polimorfizminin etkisini araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmada, 102 postmenopozal meme kanserli ve 100 kontrol grubu olmak üzere toplam 202 olguda SLC4A7 rs4973768 genotipleri MALDI-TOF MS-temelli SNP analiziyle tespit edilmiştir. Olgu grubunda rs4973768 genotip frekansları sırasıyla %14,7 CC, %35,3 TT, %50 TC olarak bulunurken; kontrol grubunda %18 CC, %34 TT, %48 TC olarak belirlenmiştir. Özellikle sigara içenlerde ve postmenopozal



olgularda SLC4A7 rs4973768 polimorfizminin meme kanseri riskini artırdığı bulgusu literatürde yer almaktadır. Yapılan bağımsız GWAS çalışmalarında SLC4A7 rs4973768 polimorfizminin Avrupa, Çin, Kore ve Japon popülasyonlarında meme kanseriyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Buna rağmen mevcut çalışmada rs4973768 polimorfizminin genotip dağılımı olgu ve kontrol grupları arasında farklılık göstermemiştir ($p=0,818$). Türk toplumunda ilk defa yapılan bu çalışma, SLC4A7 rs4973768 polimorfizminin post menopozal meme kanseri riskiyle ilişki göstermediğine işaret etmekle birlikte, yapılacak yeni çalışmalarla bu durum daha net ortaya koyulabilmektedir.

The relationship of SLC4A7 gene rs4973768 polymorphism and breast cancer in a Turkish population: a case control study

Özgöz Asuman¹, Yükseltürk Ayşegül¹, Şamlı Hale², Başkan Zuhall³, Hekimler Öztürk Kuyaş⁴, Mutlu İçduygu Fadime⁴, Bacaksız Mehmet⁵

¹Department of Nutrition and Dietetics, Fazıl Boyner School of Health, Kastamonu University, Kastamonu, Turkey.

²Department of Genetics, Faculty of Veterinary Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey.

³Department of Medical Oncology, Acıbadem Bursa Hospital, Bursa, Turkey.

⁴Department of Medical Genetics, School of Medicine, Afyon Kocatepe University, Turkey.

⁵Alanya Çıplaklı Family Health Center, Alanya-Antalya, Turkey.

High pH is necessary for cancer cell development and low extracellular pH is necessary for their migration and invasiveness. In a study it is suggested that high SLC4A7 activity increases pH of cancer cells whereas decreases extracellular pH. The role of SLC4A7 on cancer development can be explained by its effect on the pH change. In the current study that we aimed to investigate the effect of SLC4A7 rs4973768 in postmenopausal breast cancer, genotypes were detected by MALDI-TOF MS based SNP analysis from 102 postmenopausal breast cancer and 100 control cases. Rs4973768 genotype frequencies in the case and the control groups respectively were; 14,7% CC, 35,3% TT, 50% TC and 18% CC, 34% TT, 48% TC. It is reported in the literature that especially in smokers and postmenopausal cases, rs4973768 increased breast cancer risk. SLC4A7 rs4973768 polymorphism was found to be associated with breast cancer in European, Chinese, Korean and Japan populations in independent GWAS. However in the current study performed for the first time in a Turkish population rs4973768 genotype distribution was not different between the case and control groups ($p=0,818$). Our findings suggest that there is no association between SLC4A7 rs4973768 polymorphism and risk of breast cancer susceptibility in Turkish population. It should be verified by new studies in our population.

PS-01 25

LSP1 geni polimorfizmlerinin meme kanseri gelişimindeki rolü

Özgöz Asuman¹, Yükseltürk Ayşegül¹, Şamlı Hale², Başkan Zuhall³, Hekimler Öztürk Kuyaş⁴, Mutlu İçduygu Fadime⁴, Bacaksız Mehmet⁵

¹Kastamonu Üniversitesi Fazıl Boyner Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kastamonu.

²Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Bölümü, Bursa.

³Acıbadem Bursa Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

⁴Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.

⁵Alanya Çıplaklı Aile Sağlığı Merkezi, Alanya-Antalya.

Bu çalışmada postmenopozal dönemde olan ve östrojen reseptör pozitif (ER+) olarak değerlendirilen meme kanserli hastalarda, LSP1 polimorfizmlerinin sıklığı ve bu polimorfizmler ile meme kanserine yatkınlık riski arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır. Bunun için toplam 202 olguda (102 hasta, 100 kontrol) LSP1 rs3817198 ve rs909116 polimorfizmleri MALDI-TOF MS-temelli SNP analiziyle genotiplendirilmiştir. Rs3817198 polimorfizmi için hasta grubunun genotip frekansları %12,7 CC, %35,3 TT, %52 TC olarak bulunurken; kontrol grubunda %15 CC, %45 TT, %40 TC olarak; hasta grubunda rs909116 genotip frekansları %20,6 CC, %28,4 TT, %51 TC olarak bulunurken; kontrol grubunda %12 CC, %39 TT, %49 TC olarak saptanmıştır. Lenfosit-spesifik protein 1 (LSP1) geni, fibroze, dolayısıyla mamografik yoğunluğa sebep olabilecek meme bezi gelişimi ve involüsyonuyla ilgili bazı proseslerde görev alabilen önemli bir düşük penetranslı yatkınlık genidir. Toplam 22 çalışmadan yaklaşık 23 bin olgunun yer aldığı 3 basamaklı bir GWAS'da LSP1 rs3817198 polimorfizminin ailevi meme kanseri riskiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu konuda yapılan başka bir araştırmada rs909116 polimorfizminin meme kanseriyle ilişkisinin rs3817198 polimorfizminden daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Mevcut çalışmada, rs3817198 TC genotipi ($p=0,230$) ve rs909116 CC genotiplerinin ($p=0,136$) sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte meme kanserli grupta kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu çalışma Türk toplumunda bu polimorfizmler ile meme kanserine yatkınlık arasındaki ilişkinin araştırıldığı ilk çalışma olduğu için sonuçlarımızın karşılaştırılabileceği yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

The role of LSP1 gene polymorphisms in breast cancer development

Özgöz Asuman¹, Yükseltürk Ayşegül¹, Şamlı Hale², Başkan Zuhall³, Hekimler Öztürk Kuyaş⁴, Mutlu İçduygu Fadime⁴, Bacaksız Mehmet⁵

TCCACG AAGGGA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA AGTG AACGGG CGTGAA
AGCTGT CAACGG AGTG AACGGG CGTGAA
GGACAG ATTCAG AGTG AACGGG CGTGAA
TATCGA CTGCTC AGTG AACGGG CGTGAA
CGGTATCTG AGTG AACGGG CGTGAA
ACACCATCT AGTG AACGGG CGTGAA
CGAGTTG AGTG AACGGG CGTGAA
ATAAAGGTG AGTG AACGGG CGTGAA
AAGAGATAGAA AGTG AACGGG CGTGAA
AGGCTT CACCT AGTG AACGGG CGTGAA
CTCTAC GAACCA AGTG AACGGG CGTGAA
CTCTCA CATTAT AGTG AACGGG CGTGAA
AGGCGG TGGGT AGTG AACGGG CGTGAA
GGCTAG TAGAGC AGTG AACGGG CGTGAA

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



¹Department of Nutrition and Dietetics, Fazıl Boyner School of Health, Kastamonu University, Kastamonu, Turkey.

²Department of Genetics, Faculty of Veterinary Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey.

³Department of Medical Oncology, Acıbadem Bursa Hospital, Bursa, Turkey.

⁴Department of Medical Genetics, School of Medicine, Afyon Kocatepe University, Turkey.

⁵Alanya Çıplaklı Family Health Center, Alanya-Antalya, Turkey.

In the current study, we aimed to determine the genotype frequencies of LSP1 polymorphisms in estrogen receptor positive (ER+) and postmenopausal breast cancer cases and investigate the relationship between polymorphisms and risk of breast cancer susceptibility. Due to this LSP1 rs3817198 and rs909116 genotypes were detected by MALDI-TOF MS based SNP analysis from 102 postmenopausal breast cancer and 100 control cases. Rs3817198 genotype frequencies in the case and the control groups respectively were; 12,7% CC, 35,3% TT, 52% TC and 15% CC, 45% TT, 40% TC; rs909116 genotype frequencies in the case and the control groups respectively were 20,6% CC, 28,4% TT, 51% TC and 12% CC, 39% TT, 49% TC. Lymphocyte-specific protein 1 (LSP1) is an important low penetrant susceptibility gene that may take place in processes including mammary gland development and involution which could cause fibrosis and so mammographic density. In a 3-stage GWAS including 23.000 cases from 22 different studies, LSP1 rs3817198 was significantly associated with familial breast cancer risk. In addition it was reported that there is a higher association of rs909116 than rs3817198 in breast cancer risk. In our study we investigated association between LSP1 polymorphisms and risk of breast cancer susceptibility in Turkish population for the first time and found that LSP1 rs3817198 TC (p=0,230) and rs909116 CC (p=0,136) genotype frequencies were found to be higher in the case group but differences were not statistically significant. Because this is the first study in a Turkish population, further studies are needed to compare our results.

PS-01 26

ADIPOQ geni rs2241766 polimorfizminin meme kanserli hastalardaki etkisi ve BMI artışıyla korelasyonu

Özgöz Asuman¹, Yükseltürk Ayşegül¹, Şamlı Hale², Başkan Zuhal³, Hekimler Öztürk Kuyaş⁴, Mutlu İçduygu Fadime⁴, Bacaksız Mehmet⁵, Tütüncü İlknur¹

¹Kastamonu Üniversitesi Fazıl Boyner Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kastamonu.

²Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Bölümü, Bursa.

³Acıbadem Bursa Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

⁴Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.

⁵Alanya Çıplaklı Aile Sağlığı Merkezi, Alanya-Antalya.

Meme kanseriyle alakalı olarak adipöz dokunun sentezlediği pek çok proteinle ilgilenilmiş ve bu adipokinlerden biri olan adiponektinin meme kanseri riskiyle birlikteliği yeni bir durum olarak ortaya konmuştur. ADIPOQ geni tarafından kodlanan adiponektin, endojen insülin sensitizörü olarak görev yapar ve obez ve diabetik olgularda sirküle seviyeleri azaltılır. Post-menapozal meme kanserinde ADIPOQ geninin etkisini araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmada, periferik kan örneklerinden DNA izolasyonunu takiben, 102 Post-menapozal meme kanserli ve 100 kişilik kontrol grubu olmak üzere 202 olguda ADIPOQ geni rs1501299, rs2241766 polimorfizmleri MALDI-TOF MS-temelli SNP genotipleme yöntemiyle tespit edilmiştir. Post-menapozal meme kanserli olgu grubunda rs1501299 genotip frekansları sırasıyla %49 CC, %46,1 CA, %4,9 AA kontrol grubunun genotip frekansları %48 CC, %34 CA, %18 AA bulunmuş; olgu grubunda rs2241766 genotip frekansları sırasıyla %74,5 TT, %21,6 GT, %3,9 GG kontrol grubunun genotip frekansları %59 TT, %37 GT, %4 GG bulunmuştur. Literatürde ADIPOQ geni polimorfizmleri rs1501299 ve rs2241766'nin meme kanseri riskiyle birlikteliği gösterilmiştir. Bizim çalışma sonuçlarımız değerlendirildiğinde, ADIPOQ rs1501299 AA genotipinin kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek bulunması (p=0,009), bu genotipin Türk toplumunda meme kanserinden koruyucu etki gösterdiğini düşündürmektedir. ADIPOQ rs2241766 TT genotipi ise bizim çalışmamızda postmenopozal meme kanserli olgularda literatürle uyumlu olarak yüksek bulunmuştur (p=0,051) ayrıca bu genotip BMI'deki artışla anlamlı derecede korelasyon göstermiştir (p=0,049). Bizim çalışmamızla ilk defa ortaya konan bir bulgu olarak, ADIPOQ geni polimorfizmleri Türk toplumunda meme kanseri riskinin değerlendirilmesinde diğer yatkınlık oluşturan genlerle birlikte değerlendirilebileceği öngörülmektedir.

Effects of ADIPOQ gene rs2241766 polymorphism in breast cancer patients and its correlation with BMI

Özgöz Asuman¹, Yükseltürk Ayşegül¹, Şamlı Hale², Başkan Zuhal³, Hekimler Öztürk Kuyaş⁴, Mutlu İçduygu Fadime⁴, Bacaksız Mehmet⁵, Tütüncü İlknur¹

¹Department of Nutrition and Dietetics, Fazıl Boyner School of Health, Kastamonu University, Kastamonu, Turkey.

²Department of Genetics, Faculty of Veterinary Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey.

³Department of Medical Oncology, Acıbadem Bursa Hospital, Bursa, Turkey.

⁴Department of Medical Genetics, School of Medicine, Afyon Kocatepe University, Turkey.

⁵Alanya Çıplaklı Family Health Center, Alanya-Antalya, Turkey.

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGG AACGCA TTGA AACGGG AACGCA TTGA
AGCTGT CAACGG AGCGT AGCGT AGCGT AGCGT
GGACAG ATTCAG AGCG AGCG AGCG AGCG
TATCCA CTGCTC CCAC CCAC CCAC CCAC
CGGTAC TGC ACACATCT GAGT GAGT GAGT
ACACATCT GAGT GAGT GAGT
ATAAGGTG AAGAGATAGAA AGGTT CACCT CTTC
CTCTAC GAACCA CTTC
CTCTCA CATTAT AGGG
AGGCCG TGGGT TAGAGC TCGT
GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Related to the breast cancer, proteins synthesized by adipose tissue were investigated and association of adiponectin with breast cancer was revealed as being a new situation. Adiponectin encoded by ADIPOQ gene is an endogenous insulin sensitizer and its circulating levels are lowered in obese and diabetic cases. In our study we aimed to investigate the effects of ADIPOQ gene in post-menopausal breast cancer, following DNA isolation from peripheral blood samples, ADIPOQ gene rs1501299, rs2241766 were detected by MALDI-TOF MS-based SNP genotyping from 102 post-menopausal breast cancer and 100 control cases. rs1501299 genotype frequencies in post-menopausal breast cancer cases and in the control group respectively were; 49% CC, 46,1% CA, 4,9% AA and 48% CC, 34% CA, 18% AA; rs2241766 genotype frequencies in post-menopausal breast cancer cases and in the control group respectively were 74,5% TT, 21,6% GT, 3,9% GG and 59% TT, 37% GT, 4% GG. In the literature ADIPOQ gene rs1501299 and rs2241766 polymorphisms were reported to be associated with breast cancer risk. In our study, ADIPOQ rs1501299 AA genotype was significantly higher in the control group ($p=0,009$) suggesting AA genotype may have a protector effect in breast cancer in Turkish population. ADIPOQ rs2241766 TT genotype frequency was higher in the breast cancer cases in line with the literature ($p=0,051$), furthermore it was significantly correlated with BMI increase ($p=0,049$). As it is revealed for the first time, ADIPOQ gene polymorphisms seem to be important together with the other susceptibility genes in evaluating breast cancer risk in Turkish population.

PS-01 27

Çeşitli spesifik NFkB inhibitörlerinin H1299 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre hattında TNF α uyarımlı NFkB aktivitesi ve hücrel migrasyon üzerine karşılaştırmalı etkileri

Akgün Şakir, Küçüksayan Hakan, Akça Hakan

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Metastaz, kanserin en tehlikeli durumudur. Metastazın en kritik adımı olan invazyon çeşitli sinyal yolları ve molekülleri ile uyarılabilmektedir. Daha önceki çalışmamızda, PI3K/Akt/NFkB yolağının invaziv karaktere sahip olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hücrelerinde sürekli aktif olduğunu göstermiştik. Böylelikle PI3K/Akt/NFkB yolağının inhibisyonu KHDAK hücrelerinin migrasyon yeteneklerini azaltabilmektedir. Bu çalışmada, çeşitli NFkB inhibitörlerinin karşılaştırmalı olarak TNF α uyarılması ile NFkB aktivasyonunun inhibisyonu ve KHDAK hücre migrasyonu üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada yaygın olarak kullanılan spesifik NFkB inhibitörleri (BAY11-7082, LY294002, Triptolide) seçildi. NFkB aktivitesi lusiferaz

ve EMSA metodu ile ölçüldü. H1299 KHDAK hücrelerinin migrasyon yetenekleri yara iyileşme deneyi ve migrasyon chamberlar kullanılarak gerçekleştirildi. Spesifik NFkB inhibitörleri olan BAY11-7082, LY294002, Triptolide arasında sadece BAY11-7082'in H1299 KHDAK hücrelerinde TNF α ile indüklenmiş NFkB'nin, transkripsiyonel aktivite, DNA'ya bağlanma ve hücrel migrasyonu güçlü ve spesifik şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir.

The comparatively inhibitory effects of several specific NFkB inhibitors on TNF α induced NFkB activity and cellular migration on H1299 non-small cell lung cancer cell lines

Akgün Şakir, Küçüksayan Hakan, Akça Hakan

Pamukkale University School of Medicine, Medical Biology Department, Denizli, Turkey

Metastasis is the most dangerous event of cancer and invasion is a critical step of metastasis can induced by several signal pathways and molecules. In our previously study, we demonstrated that PI3K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) / Akt /NFkB (Nuclear Factor kappa B) pathway is constantly active in non-small cell lung cancer which has more invasive character in cancer. Therefore, the inhibition of PI3K/Akt/NFkB pathway can decrease migration ability of NSCLC cells. In this study we want to comparatively examined the potential specific NFkB inhibitors and their inhibition activity on TNF α induced NFkB activity through NSCLC cell migration. We used specific NFkB inhibitors such as BAY11-7082, LY294002, Triptolide for specifically inhibit NFkB activity. NFkB activity measured by Luciferase Assay and EMSA method, migration was determined with wound healing assay and transwell migration chamber. Our results indicated that among specific NFkB inhibitors BAY11-7082, LY294002, Triptolide only BAY11-7082 can specifically and strongly inhibit TNF α related inhibition of NFkB transcriptional and DNA binding activity and cellular migration on H1299 NSCLC cell lines.

PS-01 28

KHDAK hücrelerinde SATB2 ekspresyonunun baskılanması EMT'nin indüklenmesi için kritiktir

Küçüksayan Hakan, Akça Hakan

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı Denizli/ Türkiye

EMT, kanser hücrelerinin invazyonunda kilit bir olaydır. Birçok düzenleyici protein EMT'nin indüklenmesinden sorumlu olsa da altında yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. SATB2, osteoblastik farklılaşma ve yüz-kafatası gelişimi olaylarına karışan epigenetik bir düzenleyicidir. Ancak, SATB2'nin akciğer kanser hücrelerinin EMT sürecinde oynadığı rol hala belirsizdir.



Bu çalışmada, KHDAK hücrelerinin EMT ve invazyon süreçlerinde SATB2 rolünü moleküler mekanizmalarıyla açıklamayı amaçladık. KHDAK hücrelerinin invazyon ve EMT süreçlerinde SATB2'nin etkilerini değerlendirmek için A549 ve H1650 hücrelerini kullandık. Bu çalışmada, Western blot analizi, siRNA aracılı gen susturulması, geçici gen overekspresyonu, invazyon deneyleri gerçekleştirilmiştir. Sonuçlarımız, SATB2 ekspresyonunun siRNA aracılı susturulmasının KHDAK hücrelerinde fibroblast benzeri gibi morfolojik değişimlere, Twist ve Zeb1 ekspresyonlarının upregülasyonları aracılığıyla EMT ve invazyonun indüklenmesine yol açtığını ilk kez göstermiştir. TGF- β muamelesi A549 hücrelerinde SATB2 ekspresyonunu önemli ölçüde baskımlarken, H1650 hücrelerinde baskılayamamıştır. SATB2'nin baskılanması, A549 ve H1650 hücrelerinde EMT ve invazyonu indüklemiştir. Ayrıca; Akt ve p38 arasındaki ters ilişki, EMT sürecini SATB2 ekspresyonunu regüle ederek yönetmektedir. Dahası, KHDAK hücrelerinde SATB2'nin baskılanmasının, CD44 ve Sox-2 gibi kök hücre belirteçlerinin artan ekspresyonlarına neden olduğunu ilk kez gösterdik. Bulgularımız, KHDAK hücrelerinde SATB2 ekspresyonunun baskılanmasının, TGF- β ile indüklenen EMT ve invazyon sürecinde kritik bir role sahip olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak; KHDAK hücrelerinin EMT, invazyon ve kök hücre özellikleri üzerine SATB2'nin kilit bir düzenleyici olabileceği, sonuçlarımızla ilk kez belirtilmiştir.

Suppression of SATB2 expression is critical for induction of EMT in NSCLC cells

Küçüksayan Hakan, Akça Hakan

*Pamukkale University School of Medicine Medical Biology Department
Denizli/Turkey*

EMT is a key event in invasion of cancer. There are lots of regulator proteins responsible for induction of EMT, but underlying mechanisms are still unknown. SATB2 is a epigenetic regulator that is involved in osteoblastic differentiation and craniofacial patterning. Role of SATB2 in EMT of lung cancer is still unclear. In this study, we aimed to explain roles of SATB2 with underlying molecular mechanisms in EMT and invasion of NSCLC cells. We used A549 and NCI-H1650 to evaluate the effects of SATB2 EMT and invasion of NSCLC cells. Western blot analysis, siRNA-mediated gene knockdown, transient gene over-expression and invasion assay were performed in this study. Our results firstly indicated that siRNA-mediated knockdown of SATB2 leads to morphological changes such as fibroblast-like morphology, induction of EMT and invasion by upregulation of Twist and Zeb1 expression in NSCLC cells. TGF- β treatment significantly suppress SATB2 expression in A549 cells, but not in H1650 cells. Downregulation of SATB2 induced TGF- β -induced EMT and invasion in A549 and H1650 cells. Furthermore, crosstalk between Akt and p38 mediates EMT by regulating SATB2 expression. In addition, we firstly showed that knockdown of SATB2 result in enhanced expression of stemness markers such as CD44 and Sox-2 in NSCLC cells. Our findings demonstrated that suppression of SATB2 expression has

a critical role for TGF- β -induced EMT and invasion in NSCLC cells. Consequently, our results firstly indicated that SATB2 could be a key regulator on EMT, invasion and stemness properties of NSCLC cells.

PS-01 29

Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Tanılı Hastalarda EGFR ve KRAS mutasyonlarının analizi ve Erlotinib ile yanıt ilişkisi

Demiray Aydın, Bağcı Gülseren, Yaren Arzu, Demiray Atike Gökçen, Karagenç Nedim, Karagür Ege Rıza, Tokgün Onur, Elmas Levent, Küçüksayan Hakan, Akgün Şakir, Akça Hakan

Pamukkale Üniversitesi

Akciğer kanserleri, Dünya genelinde kanser nedeni ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Akciğer kanserlerinde Epidermal Büyüme Faktör Reseptöründe (EGFR) meydana gelen mutasyonlar özellikle tirozin kinaz bölgesi mutasyonlarıdır. Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) tümörleri özellikle Asyalı, beyaz ve sigara içmeyen bayanlarda daha sık görülmektedir. Bu çalışma da KHDAK hastalarında EGFR- Kirsten Ras Sarcoma (KRAS) mutasyon profilleri, erlotinib ilişkisi araştırılmıştır. KHDAK tanılı 250 hastaların parafine gömülü dokularından DNA izolasyonu Qiagen kit kullanılarak gerçekleştirilmiş. Sekans analiz pyrosequencing yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. EGFR mutasyonuna sahip 90 hastanın 34'ünde delE746-A750, 18'ünde L861Q, 12'inde L747-T751 ins P, 9'unda L858R, 10'unda G719A, 5'inde del E746-T751 ins P, 3'ünde T790M, 3'ünde G719S, 3'ünde del E746-A750 ins I, 3'ünde L747-P753 ins S, 1'inde delE746-A750 IP, 1'inde G719C, 1'inde L747-T751 ins Q tespit edilmiştir. KRAS mutasyonuna sahip 52 hastanın 6'sında G12V, 10'unda G12S, 8'inde G12C, 6'sında G12D, 10'unda Q61R, 12'sinde Q61H, 1'inde G12A, 1'inde G13D tespit edilmiştir. EGFR ve KRAS mutasyonun ikisini birden sahip 16 hasta (%6.4) tespit edilmiştir. EGFR mutasyonları demografik olarak kadın (%51.6 kadın, %31.9 erkek), sigara içmeyen (sigara içmeyen %51.6, sigara içen %31.6) ve adenokarsinomlu (adenokarsinoma %37.8, skuamöz %26.8) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu hastalarda EGFR mutasyonu daha sık tespit edilmiştir. Bu hastalardan sağkalım oranı EGFR-TKI tedavisi alan hastaların almayanlara göre tüm sağkalımı oranı istatistiksel olarak anlamlıdır (146 $\pm$ 22, 84 $\pm$ 12(hafta) p:0.020). Bizim çalışmamızda KRAS mutasyonları KHDAK hastaları için yeni bir prognostik faktör olabilir. Ayrıca EGFR mutasyonlu hastalarda erlotinib tedavisi hedefe yönelik ajan olarak literatürle uyumlu olarak sağkalımı artırmaktadır.

TCCACG AAGGGA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA AGTG TCCACG CGTGAA
AGCTGT CAACGG AGTG TCCACG CGTGAA
GGACAG ATTCAG AGTG TCCACG CGTGAA
TATCCA CTGCTC AGTG TCCACG CGTGAA
CGGTAC TACGTC AGTG TCCACG CGTGAA
ACACCATCT AGTG TCCACG CGTGAA
CGAGTTC AGTG TCCACG CGTGAA
ATAAGGTT AGTG TCCACG CGTGAA
AAGAGATAGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AGGTTT CACCTT AGTG TCCACG CGTGAA
CTCTAC GAACCA AGTG TCCACG CGTGAA
CTCTCA CATTAT AGTG TCCACG CGTGAA
AGGCCG TGGGTT AGTG TCCACG CGTGAA
GGCTAG TAGAGC AGTG TCCACG CGTGAA

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Patients with Non-Small Cell Cancer EGFR and KRAS mutations analysis and investigation of the response relationships of erlotinib

Demiray Aydın, Bağcı Gülseren, Yaren Arzu, Demiray Atike Gökçen, Karagenç Nedim, Karagür Ege Rıza, Tokgün Onur, Elmas Levent, Küçüksayan Hakan, Akgün Şakir, Akça Hakan

Pamukkale University

Lung cancer is the leading cause of cancer death in the World. Mutations in the EGFR gene are critical determinants of treatment with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. DNA was isolated from the formalin-fixed paraffin- embedded 250 Turkish NSCLC patients and their EGFR and KRAS mutation status was examined by pyrosequencing. EGFR mutations were detected in 90 of the 250 patients (36%); 34 patients with delE746-A750, 18 patients with L861Q, 12 patients with L747-T751 ins P, 9 patients with L858R, 10 patients with G719A, 3 patients with T790M, 3 patients with G719S, 2 patients with delE746-T751 ins I. Kirsten Ras Sarcoma (KRAS) mutations were detected in 52 of the 250 patients (20.8%); 10 patients with G12S, 8 patients with G12C, 6 patients with G12D, 6 patients with G12V, 12 patients with Q61H, 10 patients with Q61R and 1 patients with G12A. EGFR and KRAS mutations both detected in 16 patients (%6.4). EGFR mutations were associated with gender (51% in females vs. 31.9% in males; $p < 0.001$), non-smoker status (51.6% vs 31.1%; $p < 0.001$), adenocarcinoma (37.8% vs 26.8%). EGFR mutations was EGFR mutation status objective response to erlotinib ($P < 0.05$). Over-all survival time was significantly longer in the patients with EGFR mutations than in the patients without EGFR mutations (146 vs 84 week, $0=0.020$). We concluded that KRAS mutations can be candidate as a new prognostic marker for NSCLC patients. EGFR mutation with NSCLC treated with erlotinib increases overall survival.

PS-01 30

TNF α uyarımıyla gerçekleşen NFkB aktivasyonu mikroRNA ifadesini düzenleyerek küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) invazyonunu indükleyebilir

Akgün Şakir, Küçüksayan Hakan, Karagür Ege Rıza, Tokgün Onur, Can Özge, Akça Hakan

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Akciğer kanseri, tüm dünyada kanser ilişkili ölümlerde birinci sırada gelmektedir. Akciğer kanseri hastalarının ölüm sebebinin yaklaşık %90'ı metastazdan dolayıdır. İnvazyon, kanser hücrelerinin metastaz

yapması için kritik ve önemli adımdır. Önceki çalışmamızda KHDAK'de, Akt/NFkB yolğunun sürekli aktif olduğunu ve hücrel invazyonu uyardığını göstermiştik. Bu çalışmada, genlerin düzenlenmesinde önemli role sahip miRNA'ların, KHDAK'de TNF α uyarımlı NFkB aracılığı ile ifadelerinin düzenlenerek hücrel invazyondan sorumlu olanlarının tespit edilmesi amaçlanmıştır. TNF α uyarımlı NFkB aracılı miRNA ekspresyonlarının belirlenmesi için H1299, PC3 ve PC14 hücre hatları kullanılarak Kromatin İmmunopresipitasyon (ChIP) deneyi gerçekleştirildi. ChIP sonucu örnekler ChIP sekans ile dizilendi ve bölgeler insan genomuna göre belirlendi. Belirlenen kromozom bölgeleri IGV Tools, UCSC Genome Browser, TRANSFAC (BioBase) gibi biyoenformatik araçlarla analiz edildi. Bu bölgelere 100 kb uzaklıktaki miRNA'lar tespit edildi. Bu bölgelerde düzenlendiği düşünülen miRNA'lar qRT-PCR kullanılarak ekspresyon seviyerleri tespit edildi. Biyoenformatik analizleri sonucunda TNF α tarafından indüklenen NFkB ile düzenlendiği tahmin edilen bazı mikroRNA'lar tespit edildi. Bu miRNA'lardan hsa-miR-X'in qRT-PCR analizleri sonucunda her üç hücre hattında (H1299, PC3, PC14) TNF α ile indüklenen NFkB aktivasyonu ile ekspresyonunun arttığı, spesifik NFkB inhibitörü olan BAY11-7082 ile muamelesi sonucu ekspresyon seviyesinin azaldığı tespit edildi. qRT-PCR analizlerine göre hsa-miR-X'in TNF α uyarımlı NFkB tarafından indüklendiği gözükmetedir. hsa-miR-X'in invazyon ile ilişkisi daha sonra yapılacak invazyon deneyleri ile tespit edilecektir.

TNF α stimulated NFkB activation can induce non-small cell lung cancer (NSCLC) invasion by regulating microRNA expression

Akgün Şakir, Küçüksayan Hakan, Karagür Ege Rıza, Tokgün Onur, Can Özge, Akça Hakan

Pamukkale University School of Medicine, Medical Biology Department, Denizli, Turkey

Lung Cancer is the leading cause of cancer related deaths in the world and approximately 90% patients with lung cancer ultimately die from metastatic disease. Metastasis is the most dangerous step of cancer. In our recently published work showed that Akt/NFkB pathway is continuously active and induces cellular invasion. In this study we aimed to show TNF α induced NFkB mediated induction of miRNA expression can responsible for inducing NSCLC invasion. We used Chromatin Immunoprecipitation (ChIP) Assay for detection of TNF α induced NFkB mediated miRNA expression on H1299, PC3 and PC14 cell lines. Chromatin fragments obtained by ChIP read with Chip Sequencing. Chromatin regions, reading with Chip-Seq, were analysed using bioinformatic tools (IGV Tools, UCSC Genome Browser, TRANSFAC (BioBase)). We performed a bioinformatic search for transcription factor binding sites in human genomic sequence. To investigate the correlation of regions with the annotated miRNA, 100 kb upstream of miRNAs Transcription Starting Site and 100 kb downstream of miRNA Transcription End Site were defined as miRNA gene region. Expression level

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
 AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
 GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
 TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
 CCGTAC CTGCTC CCGTAC CTGCTC CCGTAC CTGCTC
 ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
 CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
 ATAAAGTG ATAAAGTG ATAAAGTG ATAAAGTG ATAAAGTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
 CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
 AGGCCG TGGGCT AGGCCG TGGGCT AGGCCG TGGGCT
 GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



of detected miRNAs was confirmed by qRT-PCR. According to bioinformatic analysis, miRNAs predicted regulating by TNF α induced NFkB were determined. Expression level of hsa-miR-X was detected to increase at TNF α stimulated H1299, PC3 and PC14 cell lines. However, hsa-miR-X expression level were detected to decrease at cells treated with specific NFkB inhibitors, BAY11-7082. qRT-PCR analysis showed that hsa-miR-X was regulated by TNF α mediated NFkB activation. It was determined whether hsa-miR-X is related to invasion at the future experiments.

PS-01 31

Meme kanserinde potasyum kanalları ve oksidan sistem

Öner Çağrı¹, Çolak Ertuğrul², Turgut Coşan Didem¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.D., ESKİŞEHİR/TÜRKİYE

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Biyoinformatik A.D., ESKİŞEHİR/TÜRKİYE

Çalışmamızda meme kanser hücrelerinin farklılaşmasında ve çoğalmasında etkili olduğu bilinen voltaj kapılı potasyum kanallarının (VGPC) inhibisyonunun antioksidan sistem üzerindeki etkilerini belirlemek amaçlandı. Madde/ilaç uygulandığında oksidan cevap artmakta olup, hücre homeostazını korumak için antioksidan seviyesinde de artış gözlenir. Oksidan miktarı kadar antioksidan miktarı artmazsa oksidatif stres oluşur. MCF-7 ve MDA-MB-231 meme kanser hücrelerine potasyum kanalı inhibitörlerinden tetraetilamonyum (TEA), 4-aminopridin (4-AP), margatoksine ve astemizol uygulandı. Uygulama sonucunda antioksidan ve oksidan seviyeleri belirlenip oksidatif stres indeksi hesaplandı. MCF-7 hücrelerinde antioksidan ve oksidan verileri kullanılarak yapılan oksidatif stres indeksine göre kontrol grubuna (-0.13) göre TEA (0.96), 4-AP (0.34), margatoksine (0.32) ve astemizol (1.65) uygulamalarında oksidatif stres seviyelerinin arttığı gözlemlendi. MDA-MB-231 hücrelerinde oksidatif stres indeksi kontrol grubuna (-1.64) göre TEA (0.08), 4-AP (2.21), margatoksine (0.58) ve astemizol (0.42) grubunda arttı. Her iki hücre dizisinde de tüm gruplar arasında fark belirlendi ($p < 0.001$). Çalışmamızda kullanılan kanal inhibitörlerinin kanser hücrelerinde antioksidan-oksidan dengesini bozduğu ve oksidatif stresi arttırdığı gözlemlendi. Tüm kanal inhibitörleri hücrelerde oksidatif stres indeksini arttırmış olup, özellikle zayıf invaziv karakterli meme kanser hücresi MCF-7'de voltaj kapılı kalsiyum kanallarıyla birlikte çalışan voltaj kapılı potasyum kanalını inhibe eden TEA ve özellikle Kv 11.1 potasyum kanalını inhibe eden astemizol; güçlü invaziv karakterli meme kanser hücresi MDA-MB-231'de ise seçici olmayan genel potasyum kanalı inhibitörü 4-AP etkili olmuştur. Araştırmalarda bu durum göz önünde bulundurulabilir.

Potassium channels and oxidative system in breast cancer

Öner Çağrı¹, Çolak Ertuğrul², Turgut Coşan Didem¹

¹Eskişehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, ESKİŞEHİR/ TURKEY

²Eskişehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Biostatistics and Bioinformatics, ESKİŞEHİR/ TURKEY

In this study, we aimed to determine the effects of potassium channel inhibitors on antioxidant system during inhibition of voltage gated potassium channels which are known to be effective in differentiation and proliferation of breast cancer cells. Antioxidant level increases to protect cell homeostasis when oxidant response is increased by drug/inhibitor treatment. If amount of antioxidant level didn't increase as the amount of oxidant level, oxidative stress will occurs. Tetraethyl ammonium (TEA), 4- amino pyridine (4-AP), margatoxin and astemizole were treated to MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells. After treatment, antioxidant and oxidant levels were determined and oxidative stress index was calculated. According to control group (-0.13), treatment of TEA (0.96), 4-AP (0.34), margatoxin (0.32) and astemizole (1.65) were increased oxidant stress index, calculated by using antioxidant and oxidant levels, in MCF-7 cells. Oxidative stress index was increased in treatment of TEA (0.08), 4-AP (2.21), margatoxin (0.58) and astemizole (0.42) according to control group (-1.64) in MDA-MB-231 cells. The differences between groups were determined in both cell lines ($p < 0.001$). It was determined that channel inhibitors used in our study disrupted antioxidant-oxidant balance and also were increased oxidative stress in cancer cells. All of inhibitors increased oxidative stress index in cells, TEA, inhibitor of voltage gated potassium channels coordinate with calcium channel and astemizole, inhibitor of Kv11.1, were the most effective inhibitors in weak invasive MCF-7 breast cancer cells. 4-AP, non-selective potassium channel inhibitor, was the most effective inhibitor in strong invasive breast cancer cell line MDA-MB-231.

PS-01 32

Palladyum(II) Kompleksinin Prostat Kanseri Hücrelerindeki Sitotoksik Etkisi

Hale Şamlı¹, Murat Şamlı², Nazlıhan Aztopal³, Buse Vatansever³, Zeynep Özlem Doğan Şığva¹, Deniz Dinçel¹, Cumhur Gündüz⁴

¹Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Bursa

²Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Bursa

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Prostat kanseri, erkek üreme sisteminin önemli bir üyesi olan prostatta görülen maling değişikliklerdir ve ileri yaş erkeklerde en sık rastlanan kanserlerden birisidir. Erkeklerde görülen kanserlerinin %11'ini prostat kanseri oluşturmakta ve erkekler arasındaki tüm kanser ölümlerinin %9'unun sebebi olmaktadır (6). Az sayıda çalışmada palladyum türevli anti-kanser ilaçları kanser tedavisinde etkili oldukları, palladyum komplekslerinin kanser hücrelerinde hücre ölümünü artırarak apoptozise neden oldukları gösterilmiştir. Çalışmamızda Yılmaz ve ark. tarafından sentezlenen Palladyum(II) kompleksinin, $[PdCl(terpy)](sac) \cdot 2H_2O$ ($terpy=2,2':6,6''$ -terpyridine ve $sac=sakkarinat$ anyonu), prostat kanseri hücre hatları olan "androjen bağımsız" PC-3 ve DU-145, "androjen bağımlı" VCaP, normal prostat dokusu PNT1A üzerindeki sitotoksik/apoptotik etkileri incelendi. Palladyum(II) kompleksinin $(Pd(II))$ kültür media ortamında çözünerek artan farklı dilüsyonlarında (0,1-100 μ M) hücre kültüründe, 24, 48 ve 72 saatlik uygulamaları yapıldı. Sulforhodamine-B (SRB) canlılık testi ile elde edilen IC50 değerlerine bakıldığında $Pd(II)$ kompleksinin zaman ve doza bağlı olarak kullanılan hücreler üzerinde büyümeyi ciddi anlamda baskıladığı tespit edilmiştir (Tablo-1). $Pd(II)$ kompleksinin yol açtığı hücre ölüm modunu belirlemek amacıyla Hoechst 33342 ve Annexin-V-FITC floresan boyama yöntemi (12-24h) kullanıldı. $Pd(II)$ kompleksi uygulanmış hücrelerde tipik olarak apoptozis sürecinde gözlenen piknotik nükleus ve nuklear fragmentasyon varlığı ve buna ilaveten hem erken dönem apoptotik hücreler (Annexin-V-FITC + / PI -) hem de geç dönem apoptotik hücrelerin (Annexin-V-FITC + / PI +) varlığı gösterildi. Sonuç olarak, $Pd(II)$ kompleksinin prostat kanseri hücreleri üzerine potansiyel sitotoksik ve apoptotik etkileri dikkate alındığında umut vaat edici bir bileşik olduğu kanaatindeyiz. Yapılacak olan genomik çalışmalarla bu bileşiğin etki mekanizmasının aydınlatılması planlanmaktadır.

*Not: Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi tarafından
OUAP(V)-2013/3 no'lu proje tarafından desteklenmiştir.*

Cytotoxic effects of Palladium (II) Complex on Prostate Cancer Cells

Hale Şamlı¹, Murat Şamlı², Nazlıhan Aztopal³, Buse Vatansever³,
Zeynep Özlem Doğan Sığıva¹, Deniz Dincel¹, Cumhuri Gündüz⁴

¹Department of Genetics, Faculty of Veterinary Medicine, University of Uludağ, Bursa.

²Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Acibadem, Istanbul.

³Department of Biology, Institute of Sciences, University of Uludag, Bursa.

⁴Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, University of Ege, İzmir.

whole cancer types in men and 9% of deaths were from prostate cancer. According to few study results, the drugs derived from palladium were showed to be effective in cancer therapy and the palladium complexes caused cell death by means of apoptosis. In our study, cytotoxic/apoptotic effects of Palladium(II) complex (Pd(II)), [PdCl(terpy)](sac)•2H₂O (terpy=2,2':6',2''-terpyridine and sac=saccharinate anion), which was synthesized by Yilmaz et al, in androgen independent PC-3 and DU-145, and androgen dependent VCaP, PNT1A (normal prostate tissue) cell lines were investigated. Palladium (II) complex (Pd(II)) was dissolved in culture media with different molar dilutions (0,1-100µM) and treatment of cell lines with these dilutions were done in 24, 48 and 72 hour periods. The IC₅₀ values, detected with Sulforhodamine-B (SRB) viability test, showed that Pd(II) complex suppressed the growth of cells, depending on exposure time and molar concentration of the complex (Table-1). Hoechst 33342 and Annexin-V-FITC fluorescence method (12-24h) were used to determine the mode of cell death. Not only the presence of pyknotic nuclei and nuclear fragmentation that was typically observed in apoptosis process, but also both early apoptotic cells (Annexin-V-FITC+/PI-) and late apoptotic cells (Annexin-V-FITC+/PI+) were demonstrated. As a result, considering the potential cytotoxic and apoptotic effects of Pd(II) complex on prostate cancer cells, we believe that this compound is a promising anti-cancer agent. It is planned to carry out genomic studies to clarify the mechanism of action of these compounds.

Tablo-1: Prostat kanseri hücre hatlarında Pd(II) kompleksi uygulaması sonrasında SRB yöntemiyle belirlenen IC50 değerleri

Hücre	IC50 (µM/ml)	IC50 (µM/ml)	IC50 (µM/ml)
Saat	24h	48h	72h
PC-3	77,38	19,99	<1,56
DU-145	81,58	4,14	<1,56
VCAP	81,95	24,01	18,49
PNT1A	>100	19,36	1,56

Table-1: IC50 values of prostate cancer cell lines after Pd(II) complex practice by SRB method

Cell Lines	IC50 (μM/ml)	IC50 (μM/ml)	IC50 (μM/ml)
Hour	24h	48h	72h
PC-3	77,38	19,99	<1,56
DU-145	81,58	4,14	<1,56
VCAP	81,95	24,01	18,49
PNT1A	>100	19,36	1,56

Prostate cancer is among the most common cancers in male reproductive system. Prostate cancer constitutes about 11% of



PS-01 33

Rosmarinus officinalis L. bitkisinin prostat ve akciğer kanseri hücre hatlarındaki sitotoksik etkisi

Vatansever Buse¹, Malyer Hulusi², Şamlı Hale³, Tümen Gülendamar⁴

¹Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı, Bursa

³Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Bursa

4Balıkesir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı,
Balıkesir

Prostat ve akciğer kanserleri, Türkiye’de ve dünyada en sık görülen kanser türleridir. Kullanıma giren birçok kanser ilacına rağmen bu kanserlerin tedavisinde tam bir başarı elde edilememiştir. Bu nedenle, son çalışmalar tıbbi bitkilerden elde edilen anti-kanser bileşiklerin yeni bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılması üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu çalışmada, Türkiye’de doğal olarak yetişen ve Lamiaceae (Labiatae) familyasına ait *Rosmarinus officinalis* L. (biberiye) bitkisinin farklı çözücüler (etanol ve su) ile hazırlanmış ekstralarının insan prostat ve akciğer kanseri hücre hatları (VCaP ve Calu-1) üzerindeki sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır. Bu amaçla, *R. officinalis* L. bitkisi Bursa/Görökle Yerleşkesi’ndeki kültür örneklerinden toplandı ve tanımlandı. Bitkinin kurutulmasına ardışık olarak yapılan ekstraksiyon işleminden sonra liyofilize edildi. *R. officinalis* L. etanol ve su ekstralarının VCaP ve Calu-1 hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri, Gerçek Zamanlı Hücre Analiz Sistemi (xCELLigence RTCA) kullanılarak değerlendirildi. 6,25 - 400 µg/ml doz aralığındaki ekstralar ile 24, 48 ve 72 saatlik kültür sonucunu, her iki hücre hattı için IC50 değerleri belirlendi. Yapılan incelemelerde, *R. officinalis* L. etanol ekstresinin doza bağımlı olarak her iki hücre hattında da canlılığı azaltarak sitotoksik etkiye neden olduğu tespit edilmiştir. *R. officinalis* L. su ekstresinin ise, daha yüksek dozlarda her iki hücrenin de büyümesini doza bağımlı olarak baskıladığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar, etanol ekstresinin su ekstresine kıyasla daha güçlü bir sitotoksik etkiye neden olduğunu göstermektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar; *R. officinalis* L. ekstralarının, kanser tedavisindeki büyüme baskılayıcı etkisinden sorumlu olan etken maddelerinin ve etki mekanizmasının araştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

The cytotoxic effect of *Rosmarinus officinalis* L. plant on the prostate and lung cancer cell lines

Vatansever Buse¹, Malyer Hulusi², Şamlı Hale³, Tümen Gülendamar⁴

¹Department of Biology, Institute of Sciences, University of Uludag, Bursa

²Department of Biology, Faculty of Arts and Sciences, University of Uludag,
Bursa

³Department of Genetics, Faculty of Veterinary Medicine, University of Uludağ, Bursa

⁴Department of Biology, Faculty of Arts and Sciences, University of Balikesir,

Balıkesir

Prostate and lung cancers are the most common type of cancer in the world and Turkey. Despite the use of many cancer drugs, it couldn't be obtained a complete success in the treatment of these cancers. Therefore, the recent studies focuses on the use of anti-cancer compounds which derived from the medical plants as a new therapeutic approach. In this study, cytotoxic activity of extracts (ethanol and water) of *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary), naturally a plant grown in Turkey and belonging to Lamiaceae/Labiatae family, is tested against human prostate and lung cancer cell lines (VCAp and Calu-1). The culture samples of *R. officinalis* was collected from Gorukle Campus/Bursa and identified. The plant was lyophilized after extraction that performed consecutively to dried plant. The cytotoxic effects of ethanol and water extracts of *R. officinalis* on the VCAp and Calu-1 cells was evaluated by using xCELLigence RTCA. IC50 values was determined for both cells after 24, 48 and 72 hour culture with extracts between 6,25-400 µg/ml dose range. According to our analysis, ethanol extracts of *R. officinalis* caused cytotoxic effect by reducing the growth in a dose-dependent manner in both cell lines. It was determined that the higher doses of water extracts of *R. officinalis* inhibited the growth of both cell lines in a dose-dependent manner. This results suggests that ethanol extracts lead to more powerful cytotoxic activity compared to water extracts on both cells. Our results has been revealed the necessity of investigation of active agents and their mechanism of action, being responsible for growth inhibitory effect of the extracts of *R. officinalis* in the treatment of cancer.

Rosmarinus officinalis L. ekstreleri (etanol ve su) uygulanan Calu-1 hücrelerinin IC50 değerleri

Calu-1 Hücre Hattı	Etanol Ekstresi	Etanol Ekstresi	Etanol Ekstresi	Su Ekstresi	Su Ekstresi	Su Ekstresi
Uygulama Süresi	24h	48h	72h	24h	48h	72h
IC50 (µg/ml)	145	133	137	278	183	161

IC50 values of Calu-1 cells that applied Rosmarinus officinalis L. extracts (ethanol and water)

Calu-1 Cell Line	Ethanol Extract	Ethanol Extract	Ethanol Extract	Water Extract	Water Extract	Water Extract
Applica- tion Time	24h	48h	72h	24h	48h	72h
IC50 (µg/ ml)	145	133	137	278	183	161

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Rosmarinus officinalis L. ekstreleri (etanol ve su) uygulanan VCaP hücrelerinin IC50 değerleri

VCaP Hücre Hattı	Etanol Ekstresi	Etanol Ekstresi	Etanol Ekstresi	Su Ekstresi	Su Ekstresi	Su Ekstresi
Uygula- lama Süresi	24h	48h	72h	24h	48h	72h
IC50 (µg/ ml)	172	101	54,8	211	187	96,4

IC50 values of VCaP cells that applied Rosmarinus officinalis L. extracts (ethanol and water)

VCaP Cell Line	Etanol Ekstresi	Etanol Ekstresi	Etanol Ekstresi	Su Ekstresi	Su Ekstresi	Su Ekstresi
Applica- tion Time	24h	48h	72h	24h	48h	72h
IC50 (µg/ ml)	172	101	54,8	211	187	96,4

PS-10 34

Proteazom ve HDAC inhibisyonunun androjenden-bağımsız PC-3 hücre hattında bcl-2, bcl-xl, bim ve bik proteinlerinin ifadelenme düzeylerini değiştirmesi

Kılıçcıoğlu İlker¹, Konaç Ece¹, Varol Nuray², Bilen Cenk Y.³

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Besevler, 06510, Ankara, Türkiye

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, 03200, Afyon, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Sıhhiye, 06100, Ankara, Türkiye

Prostat kanseri, batı ülkelerindeki erkeklerde kanser-ilişkili ölümlerin % 10'unu oluşturduğu tahmin edilen, en sık görülen kanserdir. Androjen-bağımlı formdan metastatik androjenden-bağımsız faza geçiş, kanser hücreleri tarafından terapiye verilen bozulmuş apoptotik yanıtın bir sonucudur. Bcl-2 ailesi üyeleri, apoptotik yanıtın en önemli düzenleyicileridir. Bu çalışmada, proteazom ve histon deasetilaz (HDAC) inhibitörlerinin, bazı Bcl-2 ailesi genlerinin ifade değişiklikleri üzerine etkisini protein düzeyinde araştırdık. PC-3 hücrelerine, bortezomib ve TSA'nın tekli ve kombine farklı konsantrasyonları uygulanmadan önce kültüre edildi. Kontrol ve ilaç uygulanmış hücrelerden protein izolasyonu sonrasında, tüm hücre lizatı Bcl-2, Bcl-XL, Bim ve Bik proteinlerini western blot yöntemi ile belirlemek için kullanılmıştır. Hücrelere ilaç uygulamasının ardından pro-apoptotik Bim ve Bik proteinlerinin ekspresyon seviyelerinin arttığını ve anti-apoptotik Bcl-2 ve Bcl-XL proteinlerinin ekspresyon seviyelerinin azaldığı gözlemlenmiştir. Sonuçta bu ilaçlar arasındaki sinerji, apoptozisin

indüksiyonuna yol açmıştır. Bulgularımız, bortezomib ve TSA'nın düşük doz kombinasyonlarının uygulanması, apoptotik yanıtta yeterli olabileceğini göstermiş olup; ileri evre prostat kanseri araştırmaları için önemli olabilir.

Proteasome and HDAC inhibition changes the expression levels of bcl-2, bcl-xl, bim and bik proteins in androgen- independent PC-3 cell line

Kılıçcıoğlu İlker¹, Konaç Ece¹, Varol Nuray², Bilen Cenk Y.³

¹Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Besevler, 06510, Ankara, Turkey

²Afyon Kocatepe University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, 03200, Afyon, Turkey

³Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Urology, Sıhhiye, 06100, Ankara, Turkey

Prostate cancer is the most common cancer observed and it is estimated to have caused 10% of all cancer-related deaths in men in western countries. Transition from androgen-dependent form to metastatic androgen-independent phase is a consequence of deranged apoptotic response by the cancer cells to therapy. Bcl-2 family members are important modulators of apoptotic response. In this study, we investigated the effects of proteasome and histone deacetylase (HDAC) inhibitor treatment on the expression changes in some Bcl-2 family genes at protein level. PC-3 cells were cultured in plate before being exposed to different concentrations of unaccompanied bortezomib and TSA as well as bortezomib – TSA combination. After the protein isolation from control and treated cells, whole cell lysate was used for determining Bcl-2, Bcl-XL, Bim and Bik proteins with western blotting method. We observed that after the drug treatment, expression levels of pro-apoptotic Bim and Bik proteins have increased and those of anti-apoptotic Bcl-2 and Bcl-XL proteins have decreased. Synergy between bortezomib and TSA induces apoptosis. Our results showed that application of low doses of bortezomib and TSA combination may be sufficient for apoptotic response. Our findings may come in handy for the advanced prostate cancer research.

PS-01 35

Metformin ve dikloroasetat kombinasyonu ile PC-3 insan prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunun inhibisyonu ve içsel apoptotik yolağın uyarımı

Kılıçcıoğlu İlker¹, Konaç Ece¹, Albayrak Gülşah¹, Dönmez Çiğdem¹, Bilen Cenk Y.²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Besevler, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Sıhhiye, 06100, Ankara, Türkiye

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AGCTGT AAGGCA TTITA AGCTGT AAGGCA TTITA
 GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG ATTCAG AGCG
 TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC CCAC
 CGGTGT TACATC CACC CGGTGT TACATC CACC
 ACACATCT GAGTGT TAAAGGTG AAGAGATAGAA
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 CTCTAC GAACCA CATTAT TGGGT TAGAGC
 CTCTCA CATTAT TGGGT TAGAGC
 GGCTAG CATTAT TGGGT TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserlerden biri olup, akciğer kanserinden sonra erkek kanser ölümlerinde ikinci sıradadır. Apoptozun aktivasyonu prostat kanserinin üstesinden gelmek için önemli bir aşamadır. Bu çalışmada, insan prostat kanseri hücre hattı olan PC-3 hücrelerinde metformin ve dikloroasetatin (DCA) sinerjistik anti-proliferatif ve apoptotik etkileri araştırılmıştır. PC-3 hücreleri, metformin ve DCA'nın tekli ve kombine farklı konsantrasyonları uygulanmadan önce kültüre edildi. Hücre proliferasyon ve canlılığı WST-1 yöntemi ile analiz edildi. Kontrol ve ilaç uygulanmış hücrelerden protein izolasyonu sonrasında, kaspaz-3, -8 ve -9 aktivasyonuna western blot yöntemi ile bakıldı. Sonuçlarımız, ilaçların her ikisinin de hücre proliferasyonu inhibisyonunda oldukça etkili olduğunu göstermiştir. Bu inhibisyon etkisi, düşük doz metformin (2.5mM) ve DCA'nın (30mM) birlikte uygulanması ile dikkate değer bir şekilde artmıştır. Western blot sonuçlarımız, bu ilaçların kombinasyonu sonrasında kaspaz-3 ve -9 aktivasyonunun arttığını fakat kaspaz-8 aktivasyonunun olmadığını göstermiştir. Bu sonuç, ilaçların hücrelerde içsel apoptoz yolğını aktive ettiğini işaret etmektedir. PC-3 prostat kanser hücrelerinde metformin ve DCA kombinasyonunun büyümeyi inhibe edici etkisi, hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve kaspaz aktivasyonu aracılı apoptozu artırma yolu ile gözlenmiştir. Bu ilaçların kombine dozlarının uygulanması ile hücrelerin canlılık ve proliferasyonunun inhibisyonu daha düşük dozda elde edilmiştir. Prostat kanseri için terapötik ve adjuvan tedavi olarak bu ajanların kullanılması için daha ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Inhibition of proliferation and inducing intrinsic apoptotic pathway in PC-3 human prostate cancer cells by the combination of metformin and dichloroacetate

Kılıcıoğlu İlker¹, Konaç Ece¹, Albayrak Gülşah¹, Dönmez Çiğdem¹, Bilen Cenk Y.²

¹Department of Medical Biology and Genetics, Faculty of Medicine, Gazi University, Besevler, Ankara, Turkey

²Department of Urology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Sıhhiye, 06100, Ankara, Turkey

Prostate cancer is one of the most common cancers in men and is the second leading cause of male cancer deaths after lung cancer. Activation of apoptosis is an important process to overcome prostate cancer. In this study, we investigated the synergistic anti-proliferative and apoptotic effects of metformin and dichloroacetate (DCA) in human prostate cancer cell line PC-3. PC-3 cells were cultured before being exposed to different concentrations of unaccompanied metformin and DCA as well as metformin and DCA combination. Cell proliferation and viability were investigated with WST-1 assay. After the protein isolation from control and treated cells, whole cell lysate was used for determining caspase-3, -8 and -9 activation by western blotting method. Our results demonstrated that both drugs were found effective for inhibiting cell proliferation. This inhibition effect was markedly enhanced with a low-dose metformin (2.5mM)

plus 30mM DCA combination treatment. Our western blot results showed that caspase-3 and -9 were activated after the combination treatment, but caspase-8 was not activated, which suggests that intrinsic apoptosis pathway was activated by DCA and metformin in PC-3 cells. Metformin and DCA combinations demonstrated growth inhibiting effects on PC-3 prostate cancer cells with inhibition of cell proliferation and increased apoptosis by caspase activation. By the application of combined doses of these drugs, inhibition of viability and proliferation occurred at lower dose in cells. Further research work should be performed in order to further investigate these promising agents as therapeutics and adjuvant substances for prostate cancer.

PS-01 36

Germline BRCA mutasyonu taşıyan meme kanserli hastalarda miR-125b ekspresyonunun değerlendirilmesi

Çeçener Gülşah¹, Ertürk Elif², Tezcan Gülçin³, Egeli Ünal¹, Tunca Berrin¹, Gökğöz Şehsuvar⁴, Tolunay Şahsine⁵, Taşdelen İsmet⁴

¹Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

²Uludağ Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Bursa, Türkiye

³Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

⁴Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

⁵Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Meme kanseri, dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser tipidir. Ailesel ve/veya erken yaş meme kanserlerinin oluşumunda etkili genetik mekanizmalar arasında BRCA gen mutasyonları önemli rol oynamaktadır. Meme kanser gelişiminde BRCA mutasyon varlığı ve miRNA ekspresyon düzeyleri arasındaki farklılıklar üzerine elde edilen bulgular sınırlıdır. Planlanan çalışmada; BRCA mutasyonu taşıyan ailesel ve/veya erken yaş meme kanserli hastalarda miR-125b ekspresyonunun prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilirliği araştırılacaktır. BRCA mutasyonu belirlenen meme kanserli 23 hastanın ve mutasyon belirlenmeyen 37 hastanın tümör ve normal dokularında RT-PCR yöntemi kullanılarak miR-125b'nin ekspresyon analizi gerçekleştirildi. Her bir hastanın miR-125b ekspresyon seviyelerini ifade eden fold change değerleri Delta Delta Ct metodu kullanılarak hesaplandı. miR-125b ekspresyon farklılıkları ile hastalara ait klinik özellikler arasındaki ilişki istatistiksel olarak SABiosciences Data Analiz programında değerlendirildi. miR-125b ekspresyonunun; BRCA mutasyonu belirlenmiş vakalarda 10.34 kat yüksek olduğu belirlendi (p=0.11). Aile hikayesi olan BRCA mutasyonu taşıyan hastalarda taşımayanlara göre 1.6 kat yüksek eksprese olduğu

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT
 AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA TTITA
 AGCTGT CAACGG AGCGT AGCTGT CAACGG AGCGT AGCTGT CAACGG AGCGT
 GGACAG ATTGAG AGCGT GGACAG ATTGAG AGCGT GGACAG ATTGAG AGCGT
 TATCGA CTGCTC AGCGT TATCGA CTGCTC AGCGT TATCGA CTGCTC AGCGT
 CAGTAC TACGTC AGCGT CAGTAC TACGTC AGCGT CAGTAC TACGTC AGCGT
 ACACATCT AGCGT ACACATCT AGCGT ACACATCT AGCGT ACACATCT AGCGT
 GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT
 AAGAGTAA AAGAGTAA AAGAGTAA AAGAGTAA AAGAGTAA AAGAGTAA
 AAGAGTAA AAGAGTAA AAGAGTAA AAGAGTAA AAGAGTAA AAGAGTAA
 CAGTAC CAGTAC CAGTAC CAGTAC CAGTAC CAGTAC CAGTAC CAGTAC
 CAGTAC CAGTAC CAGTAC CAGTAC CAGTAC CAGTAC CAGTAC CAGTAC
 AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



belirlendi ($p=0.98$). Elde edilen bulgular; BRCA mutasyonu taşıyan kötü prognoza sahip erken yaş ve/veya aile hikâyesi bulunan meme kanserli vakalarda miR-125b'nin, kötü prognozun belirlenmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini öngörmektedir. Literatürde ilk ve önbulgu niteliğinde olan bu bulguların desteklenmesi için, BRCA mutasyonu taşıyan hasta sayısının artırıldığı ileri çalışmalar planlanmaktadır.

Evaluation of miR-125b expression in breast cancer patients with germline BRCA mutations

Çeçener Gülşah¹, Ertürk Elif², Tezcan Gülçin³, Egeli Ünal¹, Tunca Berrin¹, Gökgöz Şehsuvar⁴, Tolunay Şahsine⁵, Taşdelen İsmet⁴

¹Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Bursa, Turkey

²Uludağ University, Vocational School of Health Services, Bursa, Turkey

³Uludağ University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biology, Bursa, Turkey

⁴Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Bursa, Turkey

⁵Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Bursa, Turkey

Breast cancer is the most common type of cancer among women in the world. BRCA gene mutations play an important role among effective genetic mechanisms in the formation of familial and/or early age breast cancer. In breast cancer development, findings on the differences between the existence BRCA mutation and miRNA expression levels are limited. In this study, the usability of miR-125b expression as a prognostic biomarker with familial BRCA mutation and/or early onset breast cancer patients will be investigated. The expression analysis of miR-125b was performed using RT-PCR method on tumor and normal tissues of 23 breast cancer patients of identified BRCA mutation and of 37 patients without mutation. Each patient's fold change values that representing the miR-125b expression levels were calculated with using Delta Delta Ct method. The relationship between clinical features of the patients and miR-125b expression differences was evaluated statistically on SABiosciences Data Analysis program. miR-125b expression was found to be higher as 10.34 fold in cases with identified BRCA mutation ($p=0.11$). Patients that have a BRCA mutation with a family history were found to be 1.6 fold higher BRCA expression to patients that don't have mutation ($p=0.98$). The findings anticipates the usability of miR-125b as a biomarker for determining poor prognosis in poor prognostic early age and/or family history of breast cancer cases that have BRCA mutation. To support these findings that are the first and the preliminary in the literature, further studies which increasing the number of patients with BRCA mutation are being planned.

PS-01 37

Radyoterapinin Normal Hücreler, Kanser Kök Hücreleri ve Kanser Hücreleri Üzerindeki Diferansiyel Etkileri

Yılmaz Süslüer Sunde¹, Balcı Tuğçe¹, Hoca Sinan², Tavlayan Emin², Kayabaşı Çağla¹, Özmen Yelken Besra¹, Olacak Nezahat², Anacak Yavuz², Olukman Murat³, Anacak Yavuz², Kamer Serra²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Radyoterapi kanser tedavisi için önemli bir yöntemdir. Radyasyon onkolojisinde hücre kültürü yöntemleri gibi preklinik modeller kanser araştırmaları için gereklidir. Bu amaçla, insan baş ve boyun kök hücre hattı (HNSC), baş ve boyun hücre hattı (FADU) ve kontrol grubu olarak, epitel hücre hattı (WSS-1) çalışılmıştır. Doz aralıkları, hücre proliferasyonu, DNA çift zincir kırık analizi, apoptozu analizi, hücre döngüsü analizi ve klonojenik yöntemlerle saptanmıştır. Tüm hücre hatları, değişken hücre sayılarında 0,2,4,6,8 ve 10 Gy doza maruz bırakılmıştır. Radyoterapinin HNSC ve FADU üzerine etkinliği değerlendirildiğinde, klonojenik yöntem sonuçlarına göre benzer olduğu, doz ile survi arasında anlamlı ilişki olduğu ve %10 survi 8 Gy'ye yakın olarak belirlenmiştir ($p= 2,16E-4$) ve WSS-1'de %10 survi 4 Gy'ye yakın olarak belirlenmiştir. Apoptotik aktiviteye göre, HNSC'de 48. saatte 2-10Gy'lerde, FADU'da 72. saatte 4-10 Gy'lerde ve WSS-1'de 24.-72. saatlerde 8 ve 10Gy'lerde apoptozun kontrole göre indüklendiği belirlenmiştir. HNSC ve FADU'da 48. saatte 2-8 Gy arası kontrole göre DNA çift zincir kırıkları sonrasında γ H2AX odaklarının oluşumunda belirgin bir artış saptanmıştır. WSS-1'de ise DNA çift zincir kırık oluşumu saptanmamıştır. Hücre döngüsü üzerine etkinliği değerlendirildiğinde HNSC ve FADU'da 2-10 Gy arası kontrole göre G2/M evresinde durduğu belirlenmiştir. WSS-1'de 24.72. saatlerde 2-10 Gy arası kontrole göre S ve G2/M evrelerinde durduğu belirlenmiştir. Radyoterapi normal hücrelerle karşılaştırıldığında kanser kök hücreleri ve kanser hücreleri üzerinde diferansiyel etkiler göstermektedir.

Differential Effects of Radiotherapy on Normal Cell, Cancer Stem Cells and Cancer Cells

Yılmaz Süslüer Sunde¹, Balcı Tuğçe¹, Hoca Sinan², Tavlayan Emin², Kayabaşı Çağla¹, Özmen Yelken Besra¹, Olacak Nezahat², Anacak Yavuz², Olukman Murat³, Anacak Yavuz², Kamer Serra²

¹Ege University Medical Faculty Department of Medical Biology

²Ege University Medical Faculty Department of Radiation Oncology

³Ege University Medical Faculty Department of Pharmacology

Radiotherapy is an important method for treatment of cancer. In radiation oncology preclinical models such as cell culture methods

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT
 AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
 AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT
 GGACAG ATTACG GGACAG ATTACG GGACAG ATTACG GGACAG ATTACG
 TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
 CCGTAC TACGGC CCGTAC TACGGC CCGTAC TACGGC CCGTAC TACGGC
 ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
 GGAGTG AATAAGGTG GGAGTG AATAAGGTG GGAGTG AATAAGGTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
 CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
 AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



are necessary for cancer research. For this purpose, human head and neck stem cell line (HNSC), head and neck cell line (FADU), and as control group, epithelial cell line (WSS-1) have been studied. Dose ranges determined by using clonogenic assay, cell proliferation assay, DNA double break analysis, apoptosis analysis and cell cycle analysis. All cell lines were exposed to 0, 2, 4, 6, 8 and 10 Gy and cell amount were variable for each. When evaluated the effectiveness of radiotherapy on HNSC and FADU, they were similar according to the clonogenic assay results, there was a significant relationship between dose and survival and 10% survival was close to 8 Gy and there was a significant relationship between dose and survival ($p = 2,16E-4$) and 10% survival was close to 4 Gy on WSS-1. According to the apoptotic activity, for HNSC, apoptosis at 48 hours was induced compared to control between 2-10 Gy, for FADU, at 72 hours, 4-10 Gy and for WSS-1, between 24-72 hours at 8 and 10 Gy. A significant increase was detected in the formation of γ H2ax foci after DNA double strand breaks in HNSC and FADU at 48 hours, between 2-8 Gy, compared to control and there was no DNA double strand breaks in WSS-1. On the effect of cell cycle, in HNSC and FADU, arrested at G2/M between 2-10 Gy and in WSS-1, arrested at S and G2/M between 24-72 hours. Radiotherapy shows differential effects on normal tissue compared with cancer stem cells and cancer cells.

PS-01 38

Ferulik asidin insan meme ve prostat kanseri hücrelerinde oksidatif stres ilişkili apoptotik ve antikanserojen etkileri

Doğanlar Oğuzhan¹, Doğanlar Zeynep Banu², Meraklı Meryem Ayşenur², Serttaş Rıza², Üstünol Emre²

¹Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Edirne; Trakya Üniversitesi, Teknoloji Araştırma ve Geliştirme Merkezi (TUTAGEM), Edirne

²Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Edirne

Yapılan çalışmada antioksidan ve antiproliferatif olduğu bilinen ferulik asidin (4-hidroksi-3- methoxycinnamic acid), MCF-7 (meme kanseri) ve DU-145 (prostat kanseri) hücrelerinde antioksidan sistem ve bazı apoptoz yolağı genlerinin anlatımına etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada MCF-7 ve DU-145 hücre hatlarına farklı konsantrasyonlarda 24 ve 48 saat ferulik asit uygulanarak MTT testi yapıldı ve IC50 değerleri belirlendi (MCF-7: 50 μ M, DU-145: 200 μ M). Uygulama süresinin sonunda DNA polimorfizmi RAPD-PCR ile belirlendi. Ayrıca qRT-PCR ile bazı antioksidan enzimlerin (süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz) ve bazı apoptoz yolağı genlerinin (survivin, bcl-2, bax, apaf, kaspaz3, kaspaz9, sitokrom c ve tn α) ifadeleri saptandı. Çalışma sonucunda, 24 saat süre ile ferulik asit uygulamasının, MCF-7 hücre hattında antioksidan ve apoptoz yolağı genlerinin ifadelerinde artışa neden olurken en belirgin artışın sitokrom

c (kontrole göre 55.22 kat) gen ifadesinde olduğu saptandı. DU-145 hücresinde ise 24 saatte antioksidan ve bazı apoptoz yolağı genlerinin ifadelerinin kontrole göre arttığı, 48 saatte ise sadece sitokrom c geninin anlatımında artış olduğu görüldü (kontrole göre 8.27 kat). En belirgin artış 24 saat 200 μ M ferulik asit uygulamasında bax geninin anlatımında görüldü (kontrole göre 139 kat). RAPD sonuçlarına göre belirgin bir DNA hasarı saptanmadı. Sonuç olarak ferulik asitin, MCF-7 (50 μ M) ve DU-145 (200 μ M) hücre hatlarında 48 saatte %50 ölüm oluşturduğu belirlendi. Yapılan qRT-PCR verileri doğrultusunda oluşan bu ölümün apoptotik yoldan kaynaklandığı ve uygulanan ferulik asidin meme kanseri ve prostat kanseri hücre hatları üzerinde antikanserojen ve apoptotik etkisinin olduğu belirlendi.

Oxidative stress mediated apoptotic and anticarcinogenic effect of ferulic acid on breast and prostate cancer cells

Doğanlar Oğuzhan¹, Doğanlar Zeynep Banu², Meraklı Meryem Ayşenur², Serttaş Rıza², Üstünol Emre²

¹Trakya University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Edirne; Trakya University, Technology Research and Application Center (TUTAGEM), Edirne

²Trakya University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Edirne

Ferulic acid is known to have antioxidant and antiproliferative properties. The aim of this study was to investigate the possible effects of ferulic acid (4-hydroxy-3- methoxycinnamic acid) on expressions of key genes in antioxidant system and apoptotic pathway in MCF-7 (breast cancer) and DU-145 (prostate cancer) cells. MCF-7 and DU-145 cells were incubated with different concentrations of ferulic acid for 24 and 48 hours and IC50 values were determined by MTT assay (MCF-7: 50 μ M, DU-145: 200 μ M). At the end of the incubation period, DNA polymorphisms was determined using RAPD-PCR technique. Additionally, mRNA transcription levels of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase) and certain apoptotic pathway genes (survivin, bcl-2, bax, apaf, caspase 3, caspase 9, cytochrome c and tn α) were determined by qRT-PCR analysis. Transcription levels of antioxidant and apoptotic pathway genes were increased following 24 h treatment with ferulic acid in both MCF-7 and DU-145 cells and the highest increase was detected in the expression of cytochrome c (55.2 fold compared to control) and bax (139 fold compared to control) in MCF-7 and DU-145 cells, respectively. Following the 48 h treatment only expression of cytochrome c (8.27 fold compared to control) was increased in DU-145 cells. According to RAPD analysis there was no significant DNA damage. It's indicated that ferulic acid can induce the expression of numerous apoptotic genes that can contribute to the activation of apoptotic pathway and caused death of 50% of MCF-7 (50 μ M) and DU-145 (200 μ M) cells at the 48 h.



PS-01 39

Küçük müdahaleci RNA (siRNA)-aracılığı ile FOXM1'in susturulması epiteliyal yumurtalık kanser hücrelerinde proliferasyonu, klonojeniteyi ve migrasyonu baskılar

Hamurcu Zuhal¹, Özpolat Bülent²

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Betül-Ziya Eren, Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri /TÜRKİYE; Teksas Üniversitesi, MD Anderson Kanser Merkezi, Deneysel Terapötik Departmanı, Houston, Texas/USA

²Teksas Üniversitesi, MD Anderson Kanser Merkezi, Deneysel Terapötik Departmanı, Houston, Texas/USA

Forkhead Box M1 (FOXM1), hücre farklılaşması ve çoğalmasından sorumlu genlerin düzenlenmesinde rol oynayan transkripsiyon faktörüdür ve agresif insan kanserlerinin birçoğunda aşırı eksprese edilir. Bu çalışmanın amacı, insan epitelial yumurtalık kanserinde FOXM1'in rolünün araştırılmasıdır. Çalışmada, epitelial yumurtalık kanser hücre hattı olarak SKOV3 kullanıldı. SKOV3 hücrelerinde FOXM1'in işlevini belirlemek amacıyla bir seri in vitro çalışmalar yapıldı. Hücreler iki farklı spesifik küçük müdahale RNA (siRNA) (FOXM1 # 1 ve FOXM1 # 2) ve kontrol siRNA ile transfeke edildi. Kontrol siRNA ile transfeke edilmiş hücreler, negatif kontrol olarak kullanıldı. Çalışmamızda, iki farklı FOXM1 siRNA ile FOXM1'in ekspresyonun baskılanması, SKOV3 hücrelerinin çoğalmasını/canlılığı ve klon gelişimini önemli ölçüde azaltmıştır. Ayrıca, susturulmuş FOXM1 önemli ölçüde epitelial yumurtalık kanser hücrelerinde migrasyonu baskılamıştır. Bizim sonuçlarımız FOXM1'in over-ekspresyonunun epitelial yumurtalık kanser gelişimi ve ilerlemesinde önemli roller oynadığını göstermektedir. FOXM1 ekspresyonu epitelial yumurtalık kanser hücrelerinde potansiyel prognostik faktör olup epitelial yumurtalık kanser hastalarında yeni bir tedavi hedefi olabilir.

Small interfering RNA (siRNA)-mediated downregulation of FOXM1 suppresses proliferation, clonogenicity and migration of epithelial ovarian cancer

Hamurcu Zuhal¹, Özpolat Bülent²

¹Erciyes University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Genome and Stem Cell Center, Kayseri /TURKEY; Department of Experimental Therapeutics The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA,

²Department of Experimental Therapeutics The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA,

The Forkhead box M1 (FOXM1), an important regulator of cell differentiation and proliferation, is overexpressed in a number of aggressive human carcinomas. The purpose of this study was

investigate the role of FOXM1 in human epithelial ovarian cancer development. In vitro studies were performed to determine the function of FOXM1 using SKOV3 cell line. The cells were transfected using two different-specific small interfering RNA (siRNAs) (FOXM1#1 and FOXM1#2) or non-silencing control siRNA. Non-silencing control siRNA-transfected cells were used as negative controls. Down-regulation of FOXM1 expression by two different FOXM1 siRNAs decreased cell proliferation/viability and clonogenic formation of SKOV3 cells. Also, it significantly suppressed epithelial ovarian cancer migration. Our results suggest that FOXM1 expression is likely to play important roles in epithelial ovarian cancer development and progression. FOXM1 expression is a potential prognostic factor, and it could be a novel treatment target in epithelial ovarian cancer patients.

PS-01 40

İki ve üç boyutlu glioblastoma hücre kültürlerinde kabazitaksel'in hücresel etkilerinin karşılaştırılması analizi

Özer Özge¹, Uzunoğlu Selim²

¹Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji AD, Moleküler Biyoloji Programı, 45140, Muradiye Yerleşkesi, Manisa

²Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, 45010, Uncubozköy Yerleşkesi, Yunusemre, Manisa

Bu çalışmanın amacı, iki boyutlu (2B) ve üç boyutlu (3B) glioblastoma [GBM (T98G ve U-87MG)] hücre kültürlerinde Kabazitaksel'in (CTX) sitotoksik, apoptotik ve hücre döngüsüne etkilerini ortaya koymaktır. 3B sferoid kültür için asılı damla yöntemi (hanging-drop) kullanıldı. Her iki kültürde CTX'in IC50 değerleri XTT test verileri kullanılarak CalcuSyn2.1 yazılımında hesaplandı. CTX'in apoptozis ve hücre döngüsüne etkileri Muse®AnnexinV&Dead Cell Kit ve Muse™Cell Cycle Kit kullanılarak Muse Hücre Analiz cihazında belirlendi. Hücrelerin görüntülenmesinde faz-kontrast mikroskobu; grafiklerin çiziminde Graphpad Prism6.0; apoptozis ve hücre döngüsü sonuçlarının analizinde MuseSoft Analysis1.4 yazılımları kullanıldı. CTX'in IC50 değerleri 1µM (2B T98G, 48 saat), 13.98µM (3B T98G, 72 saat), 9.825µM (2B U-87MG, 72 saat), 92.4µM (3B U-87MG, 96 saat) olarak hesaplandı. 2B ve 3B hücre kültürlerinde CTX'in sitotoksik etkisinin apoptozis aracılı gerçekleştiği saptandı. Apoptotik hücre yüzdeleri, 42.75 (2B T98G), 45.56 (3B T98G), 45.56 (2B U-87MG), 27.07 (3B U-87 MG) olarak hesaplandı. CTX ile muamele edilen 2B ve 3B hücre kültürlerinde hücre döngüsü evrelerinin yüzdeleri; 2B T98G için 23.6 (G0/G1), 15.5 (S), 41.7 (G2/M), 3B T98G için 61.2 (G0/G1), 25.8 (S), 13 (G2/M); 2B U-87MG 24.3 (G0/G1), 9.4 (S), 60.8 (G2/M), 3B U-87MG için, 66.1 (G0/G1), 8.3 (S), 25(G2/M) olarak hesaplandı. Bu çalışmada CTX'in hücresel etkilerinin 2B ve 3B GBM kültürlerinde farklılaştığı ilk kez gösterildi. Bu farklılık in vitro 3B kültürlerle elde edilen verilerin in vivo'ya daha yakın olabileceği şeklinde yorumlandı.

TCCACG AACGGG AGTGT TCCACG AGTGT TCCACG AACGGG AGTGT TCCACG AACGGG AGTGT
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGTGT AGTGT AGTGT AGTGT AGTGT AGTGT AGTGT AGTGT AGTGT AGTGT
GGACAG ATTTCG GGACAG ATTTCG GGACAG ATTTCG GGACAG ATTTCG GGACAG ATTTCG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGTCTA CTGCTC CGTCTA CTGCTC CGTCTA CTGCTC CGTCTA CTGCTC CGTCTA CTGCTC
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
GGAGTGT GGAGTGT GGAGTGT GGAGTGT GGAGTGT GGAGTGT
ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGTTT CACCTT AGGTTT CACCTT AGGTTT CACCTT AGGTTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCGG TGGGCT AGGCGG TGGGCT AGGCGG TGGGCT AGGCGG TGGGCT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Comparative analysis of cabazitaxel's cellular effects in two- and three-dimensional glioblastoma cell cultures

Özer Özge¹, Uzunoğlu Selim²

¹Institute of Natural and Applied Sciences, Department of Biology, Section of Molecular Biology, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

²School of Medicine, Department of Medical Biology, Celal Bayar University, 45010, Uncubozkoy Campus, Yunussemre, Manisa, Turkey

The objective of this study was to investigate effects of Cabazitaxel (CTX) on cytotoxicity, apoptosis and cell cycle in two-dimensional (2D) and three-dimensional (3D) glioblastoma [GBM (T98G and U-87MG)] cell cultures. Hanging-drop technique was performed for 3D culture. CalcuSyn2.1 software was used for calculating IC50 values of CTX by using XTT assay data for both cell cultures. Apoptosis and cell cycle were assessed by Muse Cell Analyzer by using Muse®AnnexinV&Dead Cell and Muse™Cell Cycle Kits. GraphPad Prism6.0 software was used for drawing graphics and statistical analysis of XTT assay data. MuseSoft Analysis1.4 was used for analyzing the results of apoptosis and cell cycle results. IC50 values of CTX were calculated as 1µM (2B T98G, 48 hours), 13.98µM (3B T98G, 72 hours), 9.825µM (2B U-87MG, 72 hours), 92.4µM (3B U-87MG, 96 hours). The cytotoxic effect of CTX was mediated by apoptosis in 2D and 3D cultures. Apoptotic cell percentages were calculated as 42.75 (2B T98G), 45.56 (3B T98G), 45.56 (2B U-87MG), 27.07 (3B U-87MG). Percentages of cell cycle phases of cells treated with CTX were calculated as 23.6 (G0/G1), 15.5 (S), 41.7 (G2/M) for 2D T98G; 61.2 (G0/G1), 25.8 (S), 13 (G2/M) for 3D T98G; 24.3 (G0/G1), 9.4 (S), 60.8 (G2/M) for 2D U-87MG; 66.1 (G0/G1), 8.3 (S), 25(G2/M) for 3D U-87MG. In this study, it has shown for the first time that cellular effects of CTX differentiate in 2D and 3D GBM cultures. This differentiation is interpreted as data obtained from in vitro 3D cultures can be in vivo-like.

PS-01 41

Papiller Tiroid Karsinomda Serum ve İnce İğne Aspirasyon Örneklerinin miR-30a-5p İfade Seviyelerinin Karşılaştırılması

İğci Yusuf Ziya¹, Özkaya Mesut², Korkmaz Hakan², Bozgeyik Esra¹, Bayraktar Recep¹, Ulaşlı Mustafa¹, Erkilic Suna³, Eraydın Ayten², Öztuzcu Serdar¹

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

²Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Gaziantep

³Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İAB) tiroid nodüllerinin tanısında faydalı bir araçtır. Ancak, bazı kısıtlamalar mevcut olup, bu metod kullanılarak vakaların yaklaşık %25 kadarında ayırım yapılamamaktadır. Bu nedenle, papiller tiroid karsinom (PTK)

tanısının iyileştirilmesinde yeni tanısal belirteçlerin tespiti çok önemlidir. mikroRNalar (miRNA) tümör oluşumunu da içeren birçok biyolojik olayda rol alan küçük düzenleyici RNA molekülleridir. Dahası; prognostik, tanısal ve tedavi potansiyeli olan miRNA'ların belirlenmesi günümüzde oldukça revaçtadır. Bu çalışmada, PTK hastalarının serum ve İAB örneklerinde miR-30a-5p seviyeleri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 60 vaka dahil edilmiş olup; örnekler iyi huylu, malignite potansiyeli belirsiz (MPB), Hurthle-cell tip (HC) PTK içeren malin (HC-M) ve HC-PTK içermeyen malin grup (nHC-M) olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Periferik kan ve İAB örnekleri kullanılarak gruplararası miR-30a-5p seviyeleri karşılaştırılmıştır. miR-30a-5p seviyeleri real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) ile belirlenmiştir. Hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrasında ait tanıya göre; miR-30a-5p seviyeleri serum ve İAB örneklerinde HC-M ve nHC-M gruplarında (tüm malin vakalar) diğer gruplara nazaran anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu artış, nHC-M grubunda çok daha belirgindir (İAB örneklerinde p=0,0245; serum örneklerinde p=0,0166). Bu çalışmaya ait bulgular miR-30a-5p'nin PTK tanısında yeni aday bir tanısal belirteç olabileceğini göstermektedir. Bu olasılığı araştırmak için daha ileri çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

The Comparison of the Expression Levels of miR-30a-5p in Serum and Fine Needle Aspiration Biopsy Samples in Papillary Thyroid Carcinoma

İğci Yusuf Ziya¹, Özkaya Mesut², Korkmaz Hakan², Bozgeyik Esra¹, Bayraktar Recep¹, Ulaşlı Mustafa¹, Erkilic Suna³, Eraydın Ayten², Öztuzcu Serdar¹

¹University of Gaziantep, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Gaziantep

²University of Gaziantep, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology, Gaziantep

³University of Gaziantep, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Gaziantep

Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is a useful tool in the diagnosis of thyroid nodules. However, some limitations exist as approximately 25% of the cases cannot be distinguished with this method. Therefore, identification of novel diagnostic markers is very important in improving the papillary thyroid carcinoma (PTC) diagnosis. microRNAs (miRNAs) are small regulatory RNA molecules that have been involved in a variety of biological processes, including tumorigenesis. Moreover, determination of miRNAs with prognostic, diagnostic, and therapeutic potential is of a great interest today. In the present study, we evaluated the expression level of miR-30a-5p in serum and FNAB samples of PTC patients. A total of 60 cases were included in the study, with the patients subdivided into four groups; benign, atypical cells of undetermined significance (ACUS), malignant group, including Hurthle cell PTC (HC-PTC), and malignant without Hurthle cell PTC (non-HC-PTC). The serum and FNAB expression levels of miR-30a-

5p among the groups were compared by using peripheral blood and FNAB samples of the cases. The miR-30a-5p expression level was determined by using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). According to both pre- and postoperative pathological diagnosis, miR-30a-5p levels were significantly increased in both serum and FNAB samples of HC-PTC and non-HC-PTC groups (all malign cases) compared to other groups. This increase was more evident in the non-HC-PTC group ($p=0.0245$ for FNAB, $p=0.0166$ for serum). The results of this study suggest that miR-30a-5p might be a novel diagnostic marker candidate in PTC. Further studies are required to investigate this possibility.

de tespit edilmiştir. Bu verilere göre Hardaliyenin meme kanserini önlemede yardımcı bir gıda olabileceği düşünülmektedir.

Effect of the Hardaliye on MCF-7 Cell Line (Breast Cancer): Apoptosis and antioxidant related gene expressions and apoptosis analysis by Tali Image Based Cytometer

Kahraman Özge¹, Doğanlar Oğuzhan¹, Doğanlar Zeynep Banu²

¹Trakya University Technology Research and Development Center

²Trakya University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology

PS-01 42

Hardaliyenin MCF-7 (Meme Kanseri) hücre hattı üzerinde antikanser etkisi: Real-Time PCR ile apoptoz ve antioksidan ilişkili gen ekspresyonları ve Tali görüntü temelli sitometri ile apoptoz tayini

Kahraman Özge¹, Doğanlar Oğuzhan¹, Doğanlar Zeynep Banu²

¹Trakya Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Geliştirme Merkezi, Balkan Yerleşkesi, Edirne

²Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.B.D.,Balkan Yerleşkesi, Edirne

Çalışmada antioksidan kaynağı olduğu bilinen ve Trakya bölgesine özgü bir içecek olan Hardaliyenin antikanser aktivitesi incelenmiştir. Bu bağlamda, MTT yöntemi ile 7 farklı dozda Hardaliye uygulanan MCF-7 hücrelerinin 24. ve 48. saatte % canlılık oranları belirlenmiştir. Tali™ görüntü temelli sitometri cihazı ile Hardaliye uygulanan hücrelerin 24. ve 48. saatte % apoptoz oranları Annexin V-PI uygulaması ile ölçülmüştür. Uygulamanın 24. saatinde apoptoz (Bax, Bcl-2, Survivin, XIAP, CIAP1, DR4, DR5) ve antioksidan ilişkili (SOD, SOD2, GPx) gen ekspresyon seviyeleri Comparative CT metodu ($2^{-\Delta\Delta CT}$) kullanılarak belirlenmiştir. ICP-MS cihazı ile 17 adet element tayin edilmiştir. Çalışmalar en az 3 tekrarlı yapılmış ve JMP 12.0 kullanılarak one way ANOVA, Tukey-Kramer testi ile analiz edilmiştir, $p < 0.05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir. MTT denemesi sonucunda % canlılık oranı 24. Saatte % 28-% 57, 48. saatte bu oran % 23-% 42 arasında değişmiştir. Tali™ apoptoz analizine göre apoptotik hücre oranı 24. Saatte % 18, 48. Saatte % 22 oranında bulunmuştur. Gen ekspresyon sonuçlarına göre ölüm reseptörleri DR4 ve DR5, apoptoz mekanizmasını tetikleyen Bax artmış, apoptoz inhibitör aktiviteri kontrole göre (Bcl-2, Survivin, C-IP 1, XIAP) düşmüştür. Antioksidan gen ekspresyonları da kontrole göre düşük seviyede kalmıştır. Hardaliye hücrelerde apoptozu başlatmış ve antioksidan gen ekspresyonlarının artmamış olması sebebiyle hücrelerde oksidatif hasar oluşturmamıştır ya da var olan oksidatif hasarı antioksidan kapasitesi ile dengelemiştir. ICP-MS sonucuna göre Hardaliye en yüksek potasyum içermektedir ve antioksidan elementlerden biri olan 26 µg/L Selenyum içermiştir.

In this study, anticancer effect of the Hardaliye, which is known as antioxidant source and a beverage specific to the Thrace Region of Turkey, was determined. Viability % of MCF-7 cells treated with seven different doses of Hardaliye was analyzed after 24h and 48h of experiment by MTT method. Apoptosis % levels of cells were analyzed using Tali Image Based Cytometer. Apoptosis (Bax, Bcl-2, Survivin, XIAP, CIAP1, DR4, DR5) and antioxidant related gene expressions (SOD, SOD2, GPx) were determined after 24 h of treatment using Comparative Ct method ($2^{-\Delta\Delta CT}$). 17 elements were detected using ICP-MS. All experiment was repeated at least three times and statistical analyses were performed using JMP 12.0 software by one way ANOVA, Tukey-Kramer test. Differences were considered significant at $p < 0.05$. Viability % was between 28 %-57% and 23- 42 % after 24h and 48h of treatment. Percentages of apoptotic cells were 18 % and 22 % after 24h and 48h of treatment, respectively. Gene expression levels of DR4, DR5 and Bax increased while Bcl-2, Survivin, C-IAP 1, XIAP, inhibitors of apoptotic pathway, decreased. However, antioxidant related gene expression levels were lower compared to control. Hardaliye initiated apoptosis of MCF-7 cells and however, low antioxidant gene expression levels could imply that an oxidative damage did not occur or Hardaliye scavenged an existing oxidative stress by means of its antioxidant capacity. According to ICP-MS analysis, potassium was the highest element, and also 26 $\mu\text{g/L}$ Selenium has been detected which is an antioxidant element. According to these findings, Hardaliye can be a good supplementary food source to avoid breast cancer.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGA TTTA AACGGG AACGGA
AGCTGT CAACGG AGCTGT AACGGA
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGAC TGC CAGTGT TAC TGC
ACACCATCT CAGTGT TAC TGC
GAGTTG AAGAGGTG
AAGAGGTG AAGAGGTG
AGGCTT CACCTT CTTC
CTCTAC GAACCA CTTC
CTCTCA CATTAT AGGG
AGGCCG TGGGT TAGAGC TCGT

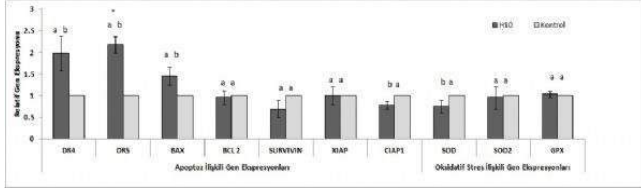
ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



MCF-7 hücre hattına uygulanan Hardaliyenin 24. Saatteki apoptoz ve antioksidan ilişkili gen ekspresyon seviyeleri.

Apoptosis and antioxidant related gene expression levels of MCF-7 cells treated with Hardaliye after 24h of experiment.

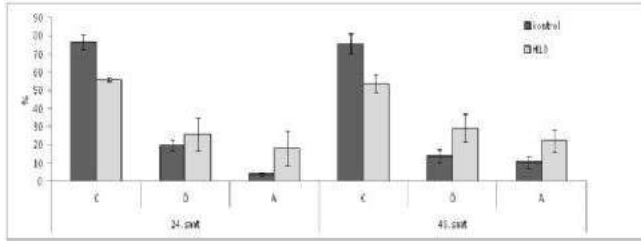


Sonuçlar en az 3 paralel çalışmanın ortalaması $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. Farklı harfler istatistiki olarak farkı yansıtmakta ve $*p<0.01$.

Results are the mean of at least three independent studies and indicated as

MCF-7 hücre hattına uygulanan Hardaliyenin Tali Görüntü Tabanlı Sitometre ile tayin edilen 24. ve 48. Saatteki % canlılık, % ölüm ve % apoptoz seviyeleri. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Viability %, Dead % and Apoptosis % analysis of MCF-7 cells treated with Hardaliye using Tali Image Based Cytometer after 24h and 48h of treatment.



Sonuçlar en az 3 paralel çalışmanın ortalaması $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. C: Canlı, Ö: Ölü, A: Apoptoz

Results are indicated as mean $\pm$ SD. C: Viable, Ö: Dead, A: Apoptotic

TCCACG AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTCAG GGACAG ATTCAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGT TACGGC CGGTGT TACGGC
ACACCATCT CACC CACC
GGAG GGAG
ATAAAGGTG TAAA
AAGAGATAGAA GAGA
AGGCTT CACCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCCG TAGAGC TAGAGC
GGCTAG TCGT TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Hardaliyenin ICP-MS ile tayin edilen metal içeriği.

Metal content of Hardaliye detected by ICP-MS

K
156656.73±1794
Mg
11476.99±261
Ca
3132.32±70
Na
2128.51±80
Fe
441.20±14
Al
234±3
Mn
190.03±5
Zn
131.41±3
Sr
67.20±4
Se
26.58±1
Ag
23.34±2
Cu
17.76±0
Cr
12.70±0
Ni
12.6±0
Sb
4.25±1
Co
2.38±0
Cd
0.48±0

K
156656.73±1794
Mg
11476.99±261
Ca
3132.32±70
Na
2128.51±80
Fe
441.20±14
Al
234±3
Mn
190.03±5
Zn
131.41±3
Sr
67.20±4
Se
26.58±1
Ag
23.34±2
Cu
17.76±0
Cr
12.70±0
Ni
12.6±0
Sb
4.25±1
Co
2.38±0
Cd
0.48±0

TCCACG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG
 AGCTCT AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG
 GGACAG ATTCTG ATTCTG ATTCTG ATTCTG ATTCTG ATTCTG ATTCTG ATTCTG ATTCTG
 TATCCA CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC
 CAGTCT TACCTC TACCTC TACCTC TACCTC TACCTC TACCTC TACCTC TACCTC TACCTC
 ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
 GAGTTC GAGTTC GAGTTC GAGTTC GAGTTC GAGTTC GAGTTC GAGTTC GAGTTC GAGTTC
 AATAAGGT AATAAGGT AATAAGGT AATAAGGT AATAAGGT AATAAGGT AATAAGGT AATAAGGT AATAAGGT
 AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA
 AGCTCT AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG
 CTCTAC CAATAT CAATAT CAATAT CAATAT CAATAT CAATAT CAATAT CAATAT CAATAT
 AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-01 43

Akciğer kanserinde EGFR mutasyon profili: AÜTF deneyimi

Boyacıgil Şenay¹, Çoşkun Öznur¹, Musayeva Melahet², Ceyhan Koray², Dizbay Sak Serpil²

¹Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara

²Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD, Ankara

Akciğer kanseri, en çok ölüme yol açan kanserdir. Adenokanserler başta olmak üzere küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin (KHDAK) %10-20'sinde EGFR mutasyonları bildirilmiştir. Bunların %90'ı ekzon 19 (delesyonlar) ve 21'de (nokta mutasyonları) gözlenmektedir. Bu mutasyonlar EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine (erlotinib/gefitinib) cevapla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, ülkemizdeki KHDAK'da EGFR mutasyon profilinin saptanması ve literatürle karşılaştırması amaçlanmıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet, DNA kalitesi, kullanılan materyal tipini içeren parametrelerle mutasyon durumu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bölümümüze başvurmış 436 KHDAK hastasına ait rezeksiyon, biyopsi ve aspirasyon materyalinden izole edilen DNA'lar kullanılmıştır. DNA degradasyon düzeyinin kontrolü için size ladder PCR yapılmıştır. Sanger sekanslama yöntemi ile EGFR ekzon 18, 19, 20 ve 21 bölgeleri taranmıştır. EGFR mutasyon analizi yapılan olguların % 92'sinde (n:401) analiz başarılı olmuştur. Bunların %67'si formalinle fikse edilmiş, parafine gömülmüş (FFPE) rezeksiyon, biyopsi veya hücre bloğu; % 33'ü yayma preparatlardan oluşmaktadır. Olguların % 12.2'sinde (FFPE materyalin % 13.4'ü, sitolojik materyalin % 9.8'i) mutasyon saptanmıştır. Analiz yapılan hastaların %75'i erkek ve %25'i kadın iken; mutasyonlu olguların % 40.8'i erkek, %59.2'si kadındır. 49 olguda izlenen toplam 52 mutasyonun % 3.8'i (n:2) ekzon 18, % 55.8'i (n:29) ekzon 19, % 7.7'si (n:4) ekzon 20, % 32.7'si (n:17) ekzon 21'dedir. İzlenen mutasyonlar arasında literatürde nadir olarak tanımlanan mutasyonların oranının %13.5 (n:7) olduğu dikkati çekmiştir. Olgularımızın %74.3'ünde (n:298) Q787Q SNP saptanmıştır. Serimizde sitolojik materyalde analiz başarısının FFPE materyale oranla daha yüksek (%95.7 vs. 90.3) olduğu saptanmıştır. İzlenen mutasyonlar ve cinsiyet dağılımı literatürle uyumlu olmakla birlikte; nadir mutasyonların varlığı, tüm değişiklikleri saptayan bir yöntem olan sekanslamanın EGFR analizinde en uygun yöntem olduğunu düşündürmektedir

EGFR mutation profile in lung cancer: AÜTF experience

Boyacıgil Şenay¹, Çoşkun Öznur¹, Musayeva Melahet², Ceyhan Koray², Dizbay Sak Serpil²

¹Ankara University, Biotechnology Institute, Ankara

²Ankara University, School of Medicine, Department of Medical Pathology, Ankara

Non-small cell lung cancer (NSCLC), adenocarcinoma in particular, carries EGFR mutations in 10-20% of cases. 90% of mutations are observed in exons 19&21. These mutations are associated with response to EGFR tyrosine kinase inhibitors (gefitinib/erlotinib). In this study, we aimed to detect EGFR mutation profile in our country and investigate the relationships between the mutation status and some parameters including age, gender, DNA quality, material type. We examined material (resection, biopsy, cytological) from 436 NSCLC patients for EGFR mutation status. Exons 18, 19, 20 and 21 were screened by Sanger sequencing. EGFR mutation analysis was successful in 92% (n:401) of the cases. 67% of our cases were formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) material and 33% was cytological material. Mutations were detected in 12.2% of cases (13.4% of FFPE, 9.8% of cytology material). Our patients consisted of 300 men and 101 women. Mutations were detected in 40.8% of male and 59.2% of female patients. We observed a total of 52 mutations in 49 patients [2 in exon 18 (%3.8), 29 in exon 19 (55.8%), 4 in exon 20 (7.7%) and 17 in exon 21 (32.7%),]. Rare mutations consisted 13.5% of mutations. In 77.2% of the cases, Q787Q SNP in exon 20 was detected. In this series, the yield of cytology was higher than that of FFPE material (95.7% vs. 90.3%). The mutation profile and gender distribution was consistent with the literature. However, presence of rare mutations suggests that sequencing, which can detect all alterations, is a suitable method for EGFR mutation analysis.

PS-01 44

Let-7c'nin Otofaji Üzerine Etkisinin MCF-7 Meme Kanseri Hücre Hattında Araştırılması

Demiral Seçil¹, Kırkbeş Sevil¹, Ulaşlı Mustafa¹, Gürses Serdar², Öztuzcu Serdar¹, Eroğlu Seçil¹, Camcı Celalettin³, Çakmak Ecir Ali¹, Arslan Ahmet¹

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim dalı, Gaziantep, Türkiye.

²Zirve Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim dalı, Gaziantep, Türkiye.

³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Anabilim dalı, Gaziantep, Türkiye.

Otofaji, uzun ömürlü proteinlerin, hasarlı organellerin ve katlanmamış proteinlerin oluşturduğu agregatların yıkımı için var olan lizozomal katabolik bir yoldur. Otofajinin, kanser, diyabet, otoimmün ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalıkta rol oynadığı bilinmektedir. miRNA lar, 21-25 nükleotid uzunluğunda kodlamayan RNA'lardır. Çeşitli kanser tiplerinde miRNA ifadesinde düzensizlikler olduğu gösterilmiş ve bu düzensizlikler, karsinogenez, ilaç direnci ve metastaz ile ilişkilendirilmiştir. Bu açıdan miRNA'lar tarafından düzenlenen hedef genlerin belirlenmesi, yeni kanser tedavileri geliştirmek açısından önemlidir. Yapılan ön çalışmada

let-7c ifadesinin MCF-7 hücrelerinde, hTERT-HME1 normal meme epitelyum hücre hattına göre, düşük olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada let-7c'nin, meme kanseri hücrelerinde, otofaji yolağındaki rolünün araştırılması amaçlanmıştır. MCF-7 hücre hattına mimik let-7c ve pEGFP-LC3 vektörü birlikte transfekte edilerek otofagozom sayısındaki değişim incelenmiştir. Ayrıca transfeksiyon sonrası let-7c ifade düzeyi Real Time-PCR ile analiz edilmiştir. Sonuç olarak Let7-c ekspresyon seviyesi transfekte edilen hücrelerde, edilmeyenlere göre 25 kat daha fazla bulunmuştur. Mimik let-7c ve pEGFP-LC3 birlikte verilen MCF-7 hücre hattında GFP-LC3 nokta (puncta) sayımı yapılmış ancak kontrole göre anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Let7c ve otofaji arasındaki ilişkinin daha iyi aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalar yürütülecektir.

Investigation of the effect of Let-7c on autophagy in MCF-7 breast cancer cell line

Demiral Seçil¹, Kırkbeş Sevil¹, Ulaşlı Mustafa¹, Gürses Serdar²,
Öztuzcu Serdar¹, Eroğlu Seçil¹, Camcı Celalettin³, Çakmak Ecir Ali¹,
Arslan Ahmet¹

¹Department of Medical Biology, University of Gaziantep, Gaziantep, Turkey

²Department of Medical Biology, University of Zirve, Gaziantep, Turkey

³Department of Oncology, University of Gaziantep, Gaziantep, Turkey

Autophagy is a lysosomal catabolic pathway of degradation of long-lived proteins, damaged organelles and unfolded protein aggregates. It has been known that autophagy plays a role in certain diseases such as cancer, diabetes, autoinflammatory diseases and neurodegenerative disorders. MiRNAs are noncoding RNAs, 21-25 nucleotides in length. It was revealed that miRNA expression levels were dysregulated in various types of cancer and associated with carcinogenesis, drug resistance and metastasis. Therefore it is important to identify target genes which are regulated by miRNAs in order to develop new cancer treatments. We found that expression level of let-7c was decreased in mcf-7 cell lines compared to hTERT-HME1, a normal human breast epithelial cell line in our preliminary study. In this study, we aimed to investigate whether let-7c is a regulator of autophagy in breast cancer cells. Mimic let-7c and pEGFP-LC3 were transfected to the MCF-7 cells. We examined the average number and size of GFP-LC3 puncta per cell to measure autophagy. Let-7c gene expression level was analyzed by using Real Time-PCR after transfection. Let-7c expression level was found 25 fold higher in mimic transfected MCF-7 cells compared to untreated cells. The number of GFP-LC3 puncta was counted in miR-96 mimic and pEGFP-LC3 cotransfected cells but were not significantly different compared to the control. Further studies need to be conducted to better clarify the relationship between Let7c and autophagy.

PS-01 45

Meme kanseri ve fibroadenom olgularında apoptoz ve antiapoptoz ile ilişkili genler ve bunları hedef alan miRNA ekspresyon seviyelerinin belirlenmesi

Yumrutaş Önder⁴, Kara Murat², Özcan Önder³, Bozgeyik Esra⁴,
Bozgeyik İbrahim¹, Çelik Özgür İlhan⁵

¹Adıyaman Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Adıyaman

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Muğla

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Muğla

⁴Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gaziantep

⁵Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Muğla

Bu çalışmanın amacı, meme kanseri ve fibroadenom dokularında apoptotik ve antiapoptotik yolda görev alan ADAMTS1, FHIT, RAD51, SIRT1 ve SIRT2 genlerinin ve bunları hedef aldığı düşünülen miRNAların ekspresyon seviyelerinin belirlenmesidir. Bu amaç için 31 meme kanser ve 40 fibroadenom parafin dokusundan elde edilen mRNA ve miRNAlar izole edilmiş olup ekspresyon seviyeleri belirlenmiştir. Bulgular incelendiğinde ADAMTS1 gen ekspresyon seviyesinin ($p<0.001$) meme kanserli olgularda fibroadenom ($p<0.01$) ve kontrole göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu geni hedef aldığı düşünülen hsa-miR-378a-3p ekspresyonunda değişiklik gözlenmemiştir. FHIT ve SIRT2 ekspresyonları fibroadenom ve meme kanserinde artmıştır. Meme kanserinde, hsa-miR-143-3p (FHIT) ekspresyonu kontrole göre 3 kat azalmış ve hsa-miR-21-5p (SIRT2) 4 kat azalmıştır. SIRT1 meme kanserli dokularda ($p<0.001$) fibroadenoma grubuna göre daha yüksek ekspresyon göstermiştir ve bu genle ilişkili hsa-miR-132-3p ve hsa-miR-222-3p ekspresyonları azalmışken hsa-miR-34a-5p 10 kat artmıştır. RAD51 meme kanserli dokularda fibroadenoma göre yüksek ekspresyon göstermiştir. hsa-miR-155-5p ekspresyon seviyesi meme kanserli dokularda 10 kat azalmışken, hsa-miR-193b-3p ve hsa-miR-96-5p ekspresyonları artmıştır. ADAMTS1 ve SIRT1 ekspresyonlarının pek çok kanser çalışmasında artış gösterdiği bilinmektedir ve çalışmamızda bu genlerin ekspresyonları artmıştır. FHIT ekspresyonu kanserli dokularda genellikle azalış göstermekle birlikte pek çok raporda, çalışmamızda olduğu gibi, anormal ekspresyon seviyeleri gösterdiği bildirilmiştir. SIRT2 ekspresyonlarının tümör baskılayıcı yada teşvik-edici özelliği tartışılmakla birlikte, çalışmamızda ekspresyon seviyelerinin artışı tümör teşvik-edici özelliğiyle açıklanabilmektedir. RAD51 gen ekspresyonunun tümörlerde overekspresyona uğradığı bilinmekle birlikte çalışmamızda özellikle meme kanseri olgularında ekspresyon artmıştır. Sonuç olarak, ADAMTS1 ve SIRT1'in meme kanserinin patogeneğinde önemli bir rol oynadığı ve genlerin regülasyonunda görev aldığı düşünülen miRNAların kesin ilişkileri için mimik ve in vivo testlerinin gerektiği düşünülmektedir.

TCCACG AACGGG AGCTGT GGACAG TATCCA CCGTAC TACCTC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGAGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

CGTGAA AAGGCA TTCA AGCG CCAC GTC CACC TAAG GAGA AGCTT CACCTT CTTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

AGTG TTTA AGCG CCAC GTC CACC TAAG GAGA AGCTT CACCTT CTTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

TCCACG AACGGG AGCTGT GGACAG TATCCA CCGTAC TACCTC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGAGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

CGTGAA AAGGCA TTCA AGCG CCAC GTC CACC TAAG GAGA AGCTT CACCTT CTTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

AGTG TTTA AGCG CCAC GTC CACC TAAG GAGA AGCTT CACCTT CTTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

TCCACG AACGGG AGCTGT GGACAG TATCCA CCGTAC TACCTC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGAGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

CGTGAA AAGGCA TTCA AGCG CCAC GTC CACC TAAG GAGA AGCTT CACCTT CTTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

AGTG TTTA AGCG CCAC GTC CACC TAAG GAGA AGCTT CACCTT CTTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Differential expressions of apoptotic and anti-apoptotic genes and their regulatory miRNA molecules in breast cancer and fibroadenoma cases

Yumrutaş Önder¹, Kara Murat², Özcan Önder³, Bozgeyik Esra⁴, Bozgeyik İbrahim¹, Celik Ozgur İlhan⁵

¹Department of Medical Biology, Adiyaman University, Adiyaman, Turkey

²Department of Medical Genetic, Mugla Sıtkı Kocman Universitesi, Mugla, Turkey

³Department of General Surgery, Mugla Sıtkı Kocman University, Mugla, Turkey

⁴Department of Medical Biology, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

⁵Department of Medical Pathology, Mugla Sıtkı Kocman University, Mugla, Turkey

The aim of the study is to assess the expressions of apoptotic and anti-apoptotic members of ADAMT1, FHIT, RAD51, SIRT1 and SIRT2 and their regulatory miRNAs in breast cancer (BC) and fibroadenoma cases. Total number of 31 BC and 40 fibroadenoma patients were enrolled for the study. For the determination of expression levels, total RNA was isolated from FFPE tissue samples. ADAMT1 gene expression was reduced in BC as compared to fibroadenoma and control group ($p < 0.01$). Expression of hsa-miR-378a-3p which targets ADAMT1 was not altered. FHIT and SIRT2 expressions was increased in both fibroadenoma and BC ($p < 0.05$). In BC, expression of hsa-miR-143-3p (FHIT) decreased 3-fold and hsa-miR-21-5p (SIRT2) decreased 4-fold. SIRT1 was increased in BC compared to fibroadenoma ($p < 0.001$). While hsa-miR-132-3p and hsa-miR-222-3p (both targets SIRT1) expressions was reduced, hsa-miR-34a-5p (SIRT1) increased in BC. RAD51 was increased in BC and fibroadenoma ($p < 0.001$). Among RAD1 targeting miRNAs, hsa-miR-155-5p expression was reduced in BC, and expressions of hsa-miR-193b-3p and hsa-miR-96-5p was elevated. It is known that expressions of ADAMT1 and SIRT1 have increased in many cancer cases. This increased expression was also observed in our study. Although FHIT expressions was reduced in several types of tumors, abnormal expressions were reported by several investigations. SIRT2 is known to bear both tumor suppressor and promoter functions. Increased expression of SIRT2 can be explained by its tumor promoter functions. In consistent with previous findings, RAD51 expression was elevated. Consequently, our study suggests that ADAMT1 and SIRT1 genes play important roles in BC development.

PS-01 46

MiR-125b miRNA'sının otofajideki etkisinin meme kanserinde araştırılması

Kırkbeş Sevil¹, Demiral Seçil¹, Ulaşlı Mustafa¹, Gürses Serdar², Öztuzcu Serdar¹, Camcı Celalettin³, Çakmak Ecir Ali¹, Arslan Ahmet¹

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim dalı, Gaziantep, Türkiye.

²Zirve Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim dalı, Gaziantep, Türkiye.

³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Anabilim dalı, Gaziantep, Türkiye.

MiRNA'lar yaklaşık 21 nükleotit uzunluğunda olup, gen ifadesinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. miRNA'lar genellikle hedef mRNA'nın yıkımına ya da translasyonunun engellenmesine sebep olarak hedef proteinin seviyesinin düşmesine neden olur. Yapılan çalışmalarda miR-125b meme kanserinde gen ifadesinde farklılıklar bulunmuştur. Otofaji, hücre içi proteinlerin ve organellerin lizozomlara yönlendirilip, burada parçalanmasına yol açan katabolik bir mekanizmadır. Son yapılan çalışmalarda miRNA'ların otofajiyi farklı aşamalarda düzenlediği ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada amacımız miR-125b'nin otofaji yolağındaki etkisini meme kanseri hücre hatları olan SKBR-3 ve MCF-7'de incelemektir. Bunun için ilk olarak miR125b'nin gen ifade düzeyine RT-PCR yöntemi ile bakıldı. Sonrasında mimik miR125b ve pEGFP-LC3 plazmidi verilerek floresan mikroskobu altında otofagozom sayımı yapıldı. Western blot yöntemi ile LC3I ve LC3II'nin western blot analizleri yapılmıştır. Sonuç olarak miR125'nin meme kanseri hücre hatları olan MCF-7 ve SKBR-3 hücre hattında HTERT-HME1 normal hücre hattına göre seviyesi SKBR3'de yaklaşık iki kat artış; MCF7'de ise 25 kat azalış gözlemlendi. Otofagozom sayımında ise SKBR3'te mimik miR125b verilen hücrelerde otofagozom sayısının kontrole göre ciddi bir düşüş gözlemlendi. Ancak MCF7'de anlamlı bir sonuç elde edilemedi. Western blot sonuçlarında ise LC3II/I oranında SKBR3 hücre hattında düşüş meydana gelmiştir. İleriki çalışmalarla miR-125b'nin meme kanserinde otofaji ile ilişkisi ve terapötik potansiyeli çok daha iyi anlaşılabacaktır.

The investigation of the effect of miR-125b on autophagy in breast cancer

Kırkbeş Sevil¹, Demiral Seçil¹, Ulaşlı Mustafa¹, Gürses Serdar², Öztuzcu Serdar¹, Camcı Celalettin³, Çakmak Ecir Ali¹, Arslan Ahmet¹

¹Department of Medical Biology, University of Gaziantep, Gaziantep, Turkey

²Department of Medical Biology, University of Zirve, Gaziantep, Turkey

³Department of Oncology, University of Gaziantep, Gaziantep, Turkey



MirNA'lar yaklaşık 21 nükleotit uzunluğunda olup, gen ifadesinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. miRNA'lar genellikle hedef mRNA'nın yıkımına ya da translasyonunun engellenmesine sebep olarak hedef proteinin seviyesinin düşmesine neden olur. Yapılan çalışmalarda miR-125b meme kanserinde gen ifadesinde farklılıklar bulunmuştur. Otofaji, hücre içi proteinlerin ve organellerin lizozomlara yönlendirilip, burada parçalanmasına yol açan katabolik bir mekanizmadır. Son yapılan çalışmalarda miRNA'ların otofajiyi farklı aşamalarda düzenlediği ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada amacımız miR-125b'nin otofaji yolağındaki etkisini meme kanseri hücre hatları olan SKBR-3 ve MCF-7'de incelemektir. Bunun için ilk olarak miR125b'nin gen ifade düzeyine RT-PCR yöntemi ile bakıldı. Sonrasında mimik miR125b ve pEGFP-LC3 plazmidi verilerek floresan mikroskopu altında otofagozom sayımı yapıldı. Western blot yöntemi ile LC3I ve LC3II'nin western blot analizleri yapılmıştır. Sonuç olarak miR125'nin meme kanseri hücre hatları olan MCF-7 ve SKBR-3 hücre hattında HTERT-HME1 normal hücre hattına göre seviyesi SKBR3'de yaklaşık iki kat artış; MCF7'de ise 25 kat azalış gözlemlendi. Otofagozom sayımında ise SKBR3'te mimik miR125b verilen hücrelerde otofagozom sayısının kontrole göre ciddi bir düşüş gözlemlendi. Ancak MCF7'de anlamlı bir sonuç elde edilemedi. Western blot sonuçlarında ise LC3II/I oranında SKBR3 hücre hattında düşüş meydana gelmiştir. İleriki çalışmalarla miR-125b'nin meme kanserinde otofaji ile ilişkisi ve terapötik potansiyeli çok daha iyi anlaşılacaktır.

PS-01 47

XRCC4 gen (Intron 3 VNTR) polimorfizminin kronik miyeloid löseminin kronik evresine yatkınlık oluşturmaları ve XRCC1 gen (A399G) polimorfizminin Türk KML hastalarında sağkalım ile ilişkilendirilmesi

Özdiilli Kürşat¹, Pehlivan Mustafa², Oğuz Fatma³, Şahin Handan², İşsever Halim⁴, Pehlivan Sacide³

¹Medipol Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Merkezi

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

³İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD.

⁴İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD.

DNA onarım gen varyantları DNA onarım kapasitesini etkileyebilir ve Kronik Miyeloid Lösemiye (KML) duyarlılığını değiştirebilir. Bu çalışma üç DNA onarım genindeki polimorfizmler (XPD, XRCC1 ve XRCC4) ile imatinib ile tedavi edilen Philadelphia- pozitif KML'li hastalarda klinik parametreler arasındaki bağlantıyı göstermek amacı ile yapılmıştır. KML'li altmış iki hasta ve 70 sağlıklı kontrol XPD (A751G), XRCC1 (A399G), XRCC4 (intron 3 VNTR ve G-1394T) polimorfizmleri için incelendi. DNA periferik kan örneklerinden tuzla çöktürme yöntemiyle elde edildi. Tüm polimorfizmler PCR ve/veya PCR-RFLP ile genotiplenip analiz edildi. KML grubu ve sağlıklı

kontroller arasında XPD, XRCC1 ve XRCC4 (G-1394T) deki genotip ve alellerin dağılımı ve sayısı bakımından önemli bir farklılık görülmedi. Ancak XRCC4 genindeki intron 3 VNTR polimorfizminin KML hastalarıyla ilişkili olduğu gösterildi. Genin DD, DI ve II genotiplerinin dağılımı KML grubunda %3,2, %51,6 ve %45,2 iken kontrol grubunda %14,2, %60 ve %25,7 idi. Klinik parametrelerin tek değişkenli analizinde, toplam sağkalım süresini etkileyen herhangi bir kaydadeğer bir prognostik faktör bulunmamıştır. Tek değişkenli analizden elde edilen daha iyi olaysız sağkalımı öngören dört faktör; genç yaş (<60) (p=0,020), splenomegalinin olmaması (p=0,011), teşhis sırasında düşük Sokal Risk Skoru (p=0,0148) ve XRCC1 GG genotipi (p=0,033) idi. Bulgularımız XRCC1 GG genotipinin KLM prognozu için yararlı bir belirteç olabileceğini ve XRCC4'teki intron 3 VNTR'nin II genotip polimorfizminin duyarlılıkla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

XRCC4 gene (Intron 3 VNTR) polymorphism predisposition to chronic phase chronic myeloid leukemia (CML) and XRCC1 gene (A399G) polymorphism in associated with event-free survival in Turkish CML patients

Özdiilli Kürşat¹, Pehlivan Mustafa², Oğuz Fatma³, Şahin Handan², İşsever Halim⁴, Pehlivan Sacide³

¹Medipol University Hospital Pediatric Bone Marrow Transplantation Unit

²Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Hematology

³Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology

⁴Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Public Health

DNA repair gene variants may affect DNA repair capacity and modulate susceptibility to Chronic Myeloid Leukemia (CML). The aim of this study was to explore the association between polymorphisms of three DNA repair genes (XPD, XRCC1 and XRCC4) and clinical parameters in patients with Philadelphia-positive (Ph+) CML. Sixty-two patients with CML and 70 healthy controls were examined for XPD (A751G), XRCC1 (A399G), XRCC4 (intron 3 VNTR and G-1394T) polymorphisms. DNA was extracted from peripheral blood samples using salting out procedure. All polymorphisms were genotyped by PCR and/or PCR-RFLP and analyzed. No significant differences were detected between CML group and healthy controls with respect to the distributions and numbers of genotypes and alleles in XPD, XRCC1 and XRCC4 (G-1394T). However, intron 3 VNTR polymorphism in XRCC4 gene was showed an association with CML patients. The distribution of DD, DI and II genotypes for the gene was 3.2%, 51.6% and 45.2% in CML compared with 14.3%, 60% and 25.7% in the controls. In the univariate analyses of clinical parameters, there was no significant prognostic factor found to influence overall survival. The four factors that were predicted for better event-free survival from univariate analysis were younger age (<60) (p=0.020), absence of splenomegaly (p=0.011), lower Sokal risk score at diagnosis (p=0.0148) and XRCC1 GG genotype (p=0.033). Our results suggest

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AACGGG CGTGAA
AGCTGT AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTGAG AGCG AACGGG AAGGCA
TATCCA CTGCTC CCAGG AACGGG AAGGCA
CGGTAT CTGCTC GGTAT AACGGG AAGGCA
ACACATCT GGTAT AACGGG AAGGCA
GGAGTG AAGGTA AAGGTA AAGGTA
AAGAGATAGAA AAGGTA AAGGTA AAGGTA
CTCTAC GAACCA ACCT AAGGTA AAGGTA
CTCTCA CATTAT AAGGTA AAGGTA
AGGCCG TGGGT TAGAGC TCGT
GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Eethiye



that XRCC1 GG genotype may be a useful marker for CML prognosis and II genotype of intron 3 VNTR polymorphism in XRCC4 may be associated with susceptibility.

PS-01 48

Karamel Boyası 4-metilimidazol'un Antikanserojenik Etkisi Olabilir Mi?

Najip Zhaleh Kaffash¹, Kocatürk Sel Sabriye², Norizadeh Mostafa¹, Öksüz Hale², Satar Gül¹, Göksal Cemile¹, Lüleyap Ümit², Uçar Yurdanur³, Yılmaz Mehmet Bertan²

¹Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Adana

³Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı, Adana

Günümüz yaşam tarzı sebebiyle hazır gıda kullanımı neredeyse kaçınılmaz hale gelmiştir. Hazır gıdalarda kullanılan sekizbinin üzerinde katkı maddesi bulunmaktadır. Kullanılan bu maddelerin birçoğunun olumlu ve olumsuz etkileri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Fakat yinede incelenen bu maddeler hakkında elimizde halen çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu bağlamda çalışmamızda karaciğerde kanser oluşturabilen 1,2 dimethylhydrazine'in (DMH) bu etkisine karşı bir gıda boyası (karamel boyası) olan 4-metilimidazol (4-MEI)'ün antikanserojenik etkiye sahip olup olmadığı, β -katenin ve K-ras onkogenlerinin ekspresyonları üzerindeki etkileri aracılığı ile araştırılmıştır. Bu çalışmada 4-6 haftalık Wistar albino sıçanlara, yalnız DMH, yalnız 4-MEI ve uygulama sırası farklı olarak DMH ile 4-MEI beraber verilerek kontrol grubu ile birlikte toplamda altı adet grup oluşturulmuştur. Uygulama sonucunda sıçanların karaciğer dokularından Trizol ile RNA izolasyonu sonrasında cDNA elde edilerek Real Time PCR ile β -katenin ve K-ras genlerinin mRNA ekspresyonları çalışılmıştır. Sadece DMH uygulanan sıçanlarda β -katenin gen ekspresyonunda yaklaşık 5 kat K-ras geninde ise 2 kat artma olduğu, DMH ve 4-MEI'nin birlikte uygulandığı gruplarda β -katenin ekspresyonunda da azalma, K-ras ekspresyonunda ise artma olduğu, 4-MEI'nin tek başına uygulandığı gruplarda ise kontrole göre β -katenin ekspresyonunda azalma, K-ras ise artış olduğu gözlemlendi. Doğal gıda renklendiricisi olan 4-MEI'nin genotoksik ve kanserojenik etkisi şu ana kadar yapılan çalışmalarla farklılık göstermiş olup yaptığımız çalışmada hem kanserli hem de sağlıklı sıçanlarda 4-MEI'nin β -katenin gen ekspresyonunda azalmaya neden olduğu buna karşın K-ras geninde artışa sebep olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar 4-MEI'nin farklı genlerde farklı gen ekspresyon profilleri sergileyerek antikanserojenik olabileceğini düşündürmektedir.

Does Caramel Food Colorant 4-methylimidazole has Anticarcinogenic Effect?

Najip Zhaleh Kaffash¹, Kocatürk Sel Sabriye², Norizadeh Mostafa¹, Öksüz Hale², Satar Gül¹, Göksal Cemile¹, Lüleyap Ümit², Uçar Yurdanur³, Yılmaz Mehmet Bertan²

¹Çukurova University, Institute of Natural and Applied Sciences, Department of Biotechnology, Adana, Turkey

²Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Adana, Turkey

³Çukurova University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics, Adana, Turkey

Consumption of processed foods has become almost inevitable in today's lifestyle. However, what we know about the ingredients used is still under investigation with conflicting results. In this regard, we evaluated the anticarcinogenic effect of a food additive 4-MEI through β -catenin and K-ras oncogene expression in liver cancer induced rats by 1,2 dimethylhydrazine (DMH). In this study, 4-6 week-old Wistar albino rats were treated with only DMH or 4-MEI or with different treatment sequences of DMH and 4-MEI, therefore, there were total of 6 groups along with control group. At the end of treatment period RNA was isolated from the liver tissue using Trizol. Then, cDNAs were obtained and mRNA expressions of β -catenin and K-ras genes were determined by employing Real Time PCR. The β -catenin mRNA expression in only DMH treated rats induced approximately 5 -fold, K-ras gene expression, however, increased only 2-fold. In groups administered with of DMH and 4-MEI together, β -catenin mRNA expression reduced but K-ras expression increased, whereas in 4-MEI alone administered groups β -catenin mRNA expression reduced compared to control group, while there was an increase K-ras mRNA expression in the same groups. The genotoxic and carcinogenic effects of 4-MEI have been shown in various research studies to date. In our study 4-MEI caused a decrease in β -catenin, whereas an increase in K-ras mRNA expression both in healthy and cancerous rats. These results suggest that 4-MEI has different effects on different gene expression profiles which could be attributed to its anticarcinogenic effect.

PS-10 49

D vitamininin ECV, mesane karsinoma hücre proliferasyonu üzerine etkilerinin incelenmesi

Küçük hüseyin Özlem¹, Temoçin Onur², Turan Saime¹, Süleymanoğlu Mediha³, Çelik Damla³, Bilge Emine⁴, Cevatemre Buse⁵, Ulukaya Engin⁵, Kuruca Serap³, Yaylım İlhan¹

¹İstanbul Üniversitesi, Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp AbD., İstanbul

²VU Amsterdam Üniversitesi, FALW, Biyomoleküler Bilimler, Amsterdam,

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Hollanda

³Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji AbD., İstanbul

⁴Istanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim AbD., İstanbul

⁵Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AbD., Bursa

D-vitamininin hücre proliferasyonunu önleyen ve hücre farklılaşmasını artıran etkilerinin olduğu yıllardır bilinmektedir. Birçok yayında D-vitami aracılı etki mekanizmalarının kanser riskiyle ilişkili olduğu ve aktif D vitamininin reseptörüne bağlanarak hücre siklusunu kontrol eden çeşitli transkripsiyon faktörlerini regüle ettiği belirtilmiştir. Çalışmamızda, uygun hücre kültürü koşullarında büyütülen mesane karsinoma (ECV) hücrelerinde, aktif D vitamininin (1,25-dihidroxyvitaminD3 ya da Calcitriol'ün) hücre çoğalması ve hücre sağ kalım üzerindeki etkisi MTT protokolü ve Trypan Blue Boyama yöntemi kullanılarak incelenmiştir. 0-1000nM arasındaki Calcitriol dozları ile 24, 72 ve 120 saat boyunca kültüre edilen ECV hücrelerinin (kuyu başına 1000/ 5000 hücre) 24 saat sonrasında Calcitriol'e duyarlı olduğu, büyüme inhibisyonunun ancak 72. saatte 500nM konsantrasyonda çok yavaş düzeyde gerçekleşmeye başladığı tespit edilmiş olup 120. saatte bu etkinin 200 nM konsantrasyonda başladığı ve doz artışıyla meydana gelen bu inhibisyonun değişmediği gözlenmiştir. Ayrıca başlangıç hücre sayılarının da tespit edilen/edilmeyen etkiler üzerinde farklılığı gözlenmemiştir. Yapılan çalışmalar D vitamininin farklı kanser hücrelerinde farklı etkiler gösterebileceğini bildirmektedir. Mesane kanseri üzerinde yapılan çalışmalar ise D vitamini ile mesane kanseri ilişkisini ortaya koymakta ve uzun süreli yüksek dozda D vitamini kullanımının bu kanserin patogenezinde ve tedavisinde önemli rolü olabileceği yönündedir. Bu ön çalışmamız literatürle uyumlu olup potansiyel bir anti-kanserojen gıda takviyesi olarak D vitamini kullanımının diğer kanser türlerinde olduğu gibi, önemli olduğunu ortaya koymaktadır. İleride yapılacak moleküler düzeydeki çalışmalar ile D vitamininin hangi mekanizmalar ile etki gösterdiği belirlenmeye çalışılacaktır.

The effects of Vitamin D on the proliferation of human urinary bladder carcinoma (ECV) cell line

Küçük Hüseyin Özlem¹, Temoçin Onur², Turan Saim¹, Süleymanoğlu Mediha³, Çelik Damla³, Bilge Emine⁴, Cevatemre Buse⁵, Ulukaya Engin⁵, Kuruca Serap³, Yaylım İlhan¹

¹Istanbul University, The Institute of Experimental Medicine, Department of Molecular Medicine, Istanbul Turkey

²VU University Amsterdam, Faculty of Earth and Life Sciences (FALW), Biomolecular Sciences, Amsterdam, Netherlands

³Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of Physiology, Istanbul, Turkey

⁴Istanbul University, The Institute of Experimental Medicine, Department of Neuroscience, Istanbul, Turkey

⁵Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Bursa, Turkey

Today, it was well-known that vitaminD has inhibitory roles on cell proliferation and differentiation. Recent publications revealed the association of vitaminD mediated mechanisms with various cancer types. In addition, it was shown that by binding its receptor active vitaminD regulates various transcription factors. In this preliminary study, the possible selective effects of VitaminD on cell proliferation and viability of bladder cancer (ECV) cell-line, on which, the effects of VitaminD was shown by only few studies. We used different doses of Calcitriol, the most active form of VitaminD for in vitro treatment of ECV cell-line and investigated its effects on cell growth by MTT (Methyl-Thiazol Tetrazolium) assays and cell viability by Trypan Blue staining. We tested 0-1000nM Calcitriol on ECV cell growth for 24,72 and 120hours (1000 or 5000cells/well). It was found that ECV cells were insensitive to 24hours Calcitriol treatment, however, after 72hours we started to observe growth inhibition on ECV cells by 500nM of Calcitriol and this effect was started 200nM after 120hours. Different groups used different treatment time intervals and concentrations to test the Calcitriol effect on the growth of various cancer cell lines and obtained different results. Recent studies revealed that high doses of Calcitriol treatment has a positive potential for the pathogenesis and therapy of bladder cancer. Our study is compatible with the literature and revealed that VitaminD is likely to become a potential and effective anti-cancer supplement in various cancers including bladder carcinoma. Further molecular studies is required for determining the mechanistic pathway of VitaminD.

PS-01 50

Mezotelyoma İle Matriks Metalloproteinaz 2 C1306T Ve Metalloproteinaz 9 C1562T Polimorfizmleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Tuncel Tunç¹, Ak Güntülü², Yağcı Emine¹, Değirmenci İrfan¹, Güneş Hasan Veyisi¹, Metintaş Muzaffer²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Eskişehir

Mezotelyoma, akciğer, kalp ve karın organlarını çevreleyen zarlardan meydana gelen malign tümördür. Asbest maruziyetine bağlı olarak mezotelyoma riski daha fazla artmaktadır. Asbestin hücre için patolojik etkileri olduğu bilinmektedir. Buna karşılık asbeste maruz kalmış bireylerin sadece çok az bir kısmında mezotelyoma gelişmektedir. Ayrıca mezotelyomanın aile bireylerinde gözlenme sıklığının artması araştırmacıları hastalığa yönelik genetik yatkınlık

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AACGGG AAGGCA TTITA AAGCGG AAGGCA AAGGCA
 AGCTTT CACCTT AGCTTT AGCTTT AGCTTT AGCTTT
 GGACAG ATTACG AGCGG GGACAG ATTACG AGCGG
 TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
 CCGAGT CCGAGT CCGAGT CCGAGT CCGAGT CCGAGT
 ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
 CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
 ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGCTT CACCTT AGCTTT AGCTTT AGCTTT AGCTTT
 CTCTAC GAACCA CATTAT AGGGG CTTG
 CTTCA CATTAT AGGGG CTTG CTTCA CATTAT
 AGGCGG TGGGT TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



faktörlerini araştırmaya itmektedir. Kanser gelişiminde özellikle invazyonda matrixmetalloproteinazların rollerinin olduğu bilinmektedir. Malign dokularda en fazla belirlenen, tümör saldırganlığı ve metastatik potansiyelle ilişkili olduğu saptanan matriksmetalloproteinazlar ise MMP-2 ve MMP- 9'dur. MMP2 C1306T(rs243865), MMP9 C1562T(rs3918242) polimorfizmlerinin ise gen ifadesi üzerine etkileri olduğu bilinmekle beraber, birçok kanser türüyle ilişkili bulunmuşlardır. Çalışmamızda bu polimorfizmlerin Mezotelyomalı bireylerdeki görülme sıklığını RFLP yöntemi araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 100 Mezotelyomalı bireyin plevral tümör dokusundan ve sağlıklı 100 plevral dokudan elde edilmiş DNA'lar dahil edildi. İlgili gen bölgeleri PCR yöntemiyle çoğaltılıp, C1306T Polimorfizmi XspI, C1562T Polimorfizmi SphI enzimi ile kesildi. Genotipler agaroz jel elektroforezi yöntemiyle saptandı. Hastalar ile kontrol grubu arasında, C1306T ve C1562T genotipleri ile 1306C-T ve 1562C-T alel sıklıklarının önemli bir farklılığının olmadığı belirlendi. Mezotelyomalı hasta grubunda ve kontrol grubunda, her iki genotip kendi arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, CC genotipinin diğer genotiplere göre önemli düzeyde yüksek olduğu saptandı. Mezotelyomalı hastalar ile kontrol grubu arasında, C1306T ve C1562T genotipleri ile 1306 C-T ve 1562 C-T alel sıklıklarının arasında bir fark gözlenmedi. Bu sonuçlara göre, MMP2 C1306T(rs243865) ve MMP9 C1562T(rs3918242) polimorfizmlerinin mezotelyoma için tek başına genetik belirteç olamayacağı kanısına varıldı.

Investigation Of The Association Between Mesothelioma And Matrix Metalloproteinase 2 C1306T And Matrix Metalloproteinase 9 C1562T Gene Polymorphisms

Tuncel Tunc¹, Ak Güntül², Yağcı Emine¹, Değirmenci İrfan¹, Güneş Hasan Veysi¹, Metintaş Muzafer²

¹Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty, Department of Medical Biology, Eskisehir

²Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty, Department of Chest Diseases, Eskisehir

Mesothelioma is a malignant tumor that originates membranes surrounding lung, heart and abdominal organs. Asbestos exposure is directly related to increased mesothelioma risk. It is known that asbestos has many pathological effects on cells. However, individuals who have been exposed to asbestos develop mesothelioma rarely. Furthermore, increasing incidence of mesothelioma in family members lead the researchers to investigate genetic predisposition factors for disease. Matrixmetalloproteinases have significant roles on development of cancer, particularly in invasion. MMP2 and MMP9 mostly detected in malign tissues and found associated with tumor aggressiveness and metastatic potential. MMP2 C1306T(rs243865), MMP9 C1562T(rs3918242) polymorphisms are known to effect gene expression and related many cancer types. Based on this information, we aim to determine incidence of MMP-2 and MMP-9 gene polymorphism in mesothelioma. For this approach 100 DNAs derived from mesothelioma pleural

tumours and 100 DNAs derived from healthy pleural tissues included for this study. Gene regions including (MMP2) rs243865 and (MMP9) rs3918242 polymorphisms amplicated with PCR, RFLP reactions conducted with XspI for C1306T, SphI for C1562T. Genotypes visualized with agarose gel electrophoresis. As a result there is no significant difference in C1306T, C1562T genotypes and 1306 C -T, 1562 C-T allele frequencies between control groups and mesothelioma patients. When two genotypes compared statistically in mesothelioma patients and control group, CC genotype observed most frequent. According to our results, both C1306T, C1562T genotypes and 1306 C -T, 1562 C-T allele frequencies are not a genetic marker for mesothelioma.

Kontrol ve mezotelyoma grupları arasında C1306T ve C1562T genotiplerinin dağılımı

Distrubition of genotypes C1306T and C1562T in control and mesothelioma patients.

	n	C1306T Genotipleri			İST.	Aleller Alleles		İST.
		CC n (%)	CT n (%)	TT n (%)		C n	T n	
KONTROL (Controls)	100	68 (68)	30 (30)	2 (2)	X ² =0.506 P=0.820	166	34	X ² = 0.018 P=0.895
HASTALAR (Patients)	100	66 (66)	33 (33)	1 (1)		165	35	
	n	C1562T Genotipleri			İST.	Aleller Alleles		İST.
		CC n (%)	CT n (%)	TT n (%)		C n	T n	
KONTROL (Controls)	100	70 (70)	25 (25)	5 (5)	X ² =2.772 P=0.250	166	34	X ² = 0.471 P=0.493
HASTALAR (Patients)	100	72 (72)	27 (27)	1 (1)		171	29	

*İST=İSTATİSTİK

PS-01 51

K562 hücre hattında sFRP1 varlığının Wnt sinyal yolağı genlerine etkisi

Pehlivan Melek, Çalışkan Ceyda, Sercan Zeynep, Sercan Hakkı Ogün
 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana bilim Dalı, İzmir

Amaç: Pek çok kanser gelişiminde gen ifadesinin kapandığı bilinen Wnt antagonisti sFRP1' in, Kronik Myeloid Lösemi (KML)'de de epigenetik olarak sessizleştiği ve Wnt sinyal yolağının sürekli aktivasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Özellikle KML tedavisinde ve tedaviye dirençte sFRP1, olası bir moleküler hedef potansiyeli taşımaktadır. Amacımız normalde sFRP1 ifade etmeyen KML hücre hattı K562'de, sFRP1 yeniden ifade ettirildiğinde, KML progresyonunda ve tedaviye direncin oluşmasında önemli rolü olan Wnt sinyal yolağı genlerinin ifade düzeylerindeki değişimleri araştırmaktır.

Gereç-Yöntem: sFRP1 genini içeren ekspresyon vektörü

TCCACG AAGGGA AGTG TCCACG AAGGGA CGTGAA
AACGGG AAGGGA TTTA AACGGG AAGGGA
AGCTT AAGGGA TTTA AACGGG AAGGGA
GGACAG ATTCA ATTCA ATTCA ATTCA
TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
CGATTC TATCGA TATCGA TATCGA
ACACATCT CGATTC CGATTC CGATTC
CGATTC CGATTC CGATTC CGATTC
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCT CACCT CACCT CACCT
CTCTAC GAACCA GAACCA GAACCA
CTCTCA CATTAT CATTAT CATTAT
AGGGCG TGGGT TGGGT TGGGT
GGCTAG TAGAGC TAGAGC TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



hazırlanarak K562 hücrelerine transfeke edilmiştir. Seçici ortam ile hücreler seçilerek stabil olarak sFRP1 ifade eden K562 hücre hattı oluşturulmuştur (K562S). sFRP1 ifade eden K562S hücresi ile kontrol K562 hücresinde Wnt sinyal ileti yolağına ait genlerin ifade düzeyleri “Wnt sinyal ileti yolağı PCR array sistemi” kullanılarak karşılaştırılmıştır. Anlamlı olan genlerin ifade düzeyleri western blot ile kontrol edilmiştir.

Bulgular: Deney ve kontrol gruplarının PCR array analizleri sonucunda istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) olan genlerin ifade düzeyleri değerlendirilmiştir. K562S hücrelerinde normal K562 hücresine göre, Kremen1, Axin1, CYP4V2, Wnt5b genlerinde artış gözlenirken, DKK1, LRP6, NAV2, MT1A, CALM1, Wnt3, Wnt4, FZD2, FZD3, FZD6, PITX2, PRICKLE1 ve VANGL2 genlerinde azalma gözlenmiştir.

Sonuç: K562 hücresinde sFRP1 geninin yeniden ifadesi, Wnt sinyal iletiminin negatif düzenleyicileri olarak bilinen Kremen1, Axin1 ve noncanonical yolak genlerinden Wnt 5b’ de artışa neden olurken, kanonik yolakta yer alan birçok genin ifade düzeylerinde azalmaya neden olmuştur. Normalde epigenetik olarak sessizleşmiş olan sFRP1’in K562 hücre hattında yeniden ifade edilmesinin, Kanonik Wnt yolağını inhibe ederek KML’de Wnt sinyal ileti yolağının sürekli aktivasyonunu engelleyebileceğini düşünmekteyiz.

*TÜBİTAK (Proje no:214Z178)

The effects of sFRP1 to Wnt signaling pathway genes in K562 cell line

Pehlivan Melek, Çalışkan Ceyda, Sercan Zeynep, Sercan Hakkı Ogün
Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İzmir

Purpose: The epigenetic silencing of sFRP1 - a Wnt pathway antagonist- leading to the constitutive activation of the Wnt signaling pathway has been shown in Chronic Myeloid Leukemia (CML). Wnt pathway antagonists could be potential molecular targets for advanced disease. In this study, our aim is to examine the changes in the expression pattern of Wnt pathway genes in K562 cells, after sFRP1 is re-expressed.

Methods: We obtained a stable sFRP1 expressing K562 cell line (K562S) by selecting the cells with a selective media. The expression pattern of genes of the Wnt signaling pathway were compared to the control cell line using “Wnt signaling pathway PCR array system”. Expression levels of the significant genes was checked by western blot.

Results: We evaluated expression levels of Wnt pathway genes. sFRP1 expressing K562S cells downregulated of expression levels of DKK1, LRP6, NAV2, MT1, CALM1, Wnt3, Wnt4, FZD2, FZD3, FZD6, PITX2, PRICKLE1 and VANGL2 genes and increased of expression levels of the Kremen1, Axin1, CYP4V2 and Wnt5b genes when compared to control cells.

Discussion: Re-expression of sFRP1 genes in K562 cells, cause an increase in Axin1 and Kremen1 genes; as well as an increase of the expression of Wnt5b. Also an significant decrease has been shown in the expression levels of many genes that are involved in the canonical Wnt pathway. The presence of sFRP1 prevents constitutive activation of the canonical Wnt pathway by inhibiting both the expression and function of many genes involved in Wnt signalling.

*TÜBİTAK (214Z178)

PS-01 52

Elongasyon Faktör-2 Kinaz, Pankreatik Duktal Adenokarsinoma Hücrelerinin Canlılığı İçin Gereklidir

Gülbüz Nilgün, Işıldar Elif

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.D., Isparta

Pankreas kanseri, herhangi bir semptom vermemesi ve metastaz potansiyeli çok yüksek olması nedeniyle teşhisten sonra 5 yıllık sağ kalım oranı olan %6 ile en ölümcül kanser türüdür. Bu nedenle pankreas kanserinin tedavisi için, ivedilikle yeni ve etkili alternatiflerin geliştirilebilmesi ve dolayısıyla pankreas kanserinin moleküler mekanizmalarının aydınlatılması büyük önem taşımaktadır. Söz konusu çalışmamızda, transkripsiyonun önemli bir mediyatörü olan ökaryotik elongasyon faktör-2 kinaz (eEF2K)’ın pankreas kanseri hücrelerinin progresyonu üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, Panc-1 ve MiaPaCa-2 pankreas kanseri hücrelerinde eEF2K genine özgü siRNA ile eEF2K mRNA ekspresyonunun susturulması sonucunda MTS deneyi ile hücre canlılığı ve kristal viyole boyası yardımı ile de kolonileşmesi değerlendirilmiştir. Yapılan deneyler sonucunda, kontrol şartlar ile kıyaslandığında eEF2K siRNA ile eEF2K geninin susturulması sonucunda hücre canlılığının, Panc-1’de %47, MiaPaCa-2’de ise %56 oranında azaldığı tespit edilmiştir. MTS deneyi ile saptadığımız bu etki, hücre koloni oluşumu deneyinin bulguları ile de desteklenmiştir. eEF-2K siRNA’sı ile Panc-1 ve MiaPaCa-2 hücrelerinin muamele edilmesi sonucunda hücre kolonilerinin azaldığı görülmüştür. Pankreas kanserinin günümüzde klinikte kullanılan ilacı olan Gemsitabin ile kıyaslandığında ise, eEF2K susturulmasının %5 oranında kanser hücrelerinin ölümleri üzerinde daha etkili olduğunu tespit etmiş bulunmaktayız. Bulgularımız eEF2K’in, pankreas kanseri hücrelerinin canlılığı ile direkt olarak ilişkili olduğunu açıkça göstermiştir. eEF2K’in normal hücrelere kıyasla pankreas kanseri hücrelerinde çok fazla eksprese edildiği dikkate alındığında eEF2K’in bloke edilmesinin, günümüzde pankreas kanserinin klinik ilacı olan gemsitabinden daha hedefli ve daha etkili bir tedavi yöntemi olabileceğini düşünmekteyiz.

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AACGGG CGTGAA
AGCTGT AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTGAG AGCG AGCG AGCG AGCG AGCG AGCG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGT TATGCG CGGTGT TATGCG CGGTGT TATGCG CGGTGT TATGCG
ACACATCT CACC CACC CACC CACC CACC CACC CACC
GGAGTTG TAAAGGTTG TAAAGGTTG TAAAGGTTG TAAAGGTTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA GAACCA GAACCA GAACCA GAACCA GAACCA
CTCTCA CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT
AGGCGG TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC
GGCTAG TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Elongation Factor-2 Kinase Is Necessary For Survival Of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells

Gürbüz Nilgün, Işıldar Elif

Department of Medical Biology, School of Medicine, Suleyman Demirel
University, Isparta

Pancreatic cancer is the most lethal cancer with only six percent of patients survive five years after diagnosis, because those patients have strong metastatic potential and generally no symptoms. Therefore, it is vital to develop the new alternative therapeutic approaches for the prevention of pancreatic cancer. However, it just is possible with the detailed explanations of molecular mechanisms related to pancreatic cancer. In this work, we aimed to investigate the role of eukaryotic elongation factor-2 kinase (eEF2K), which is a key mediator of translation, in progression of pancreatic cancer cells. For this purpose, cell viability and colony formation were evaluated by MTS assay and crystal violet dye, respectively, in Panc-1 and MiaPaCa-2 pancreatic cancer cells treated with eEF2K specific siRNA to silence eEF2K mRNA expression. Our findings revealed that the knockdown of eEF2K gene expression caused to inhibit cell viability as the ratio of 47% and 56% in Panc-1 and MiaPaCa-2 cells, respectively, compare to control condition. These MTS data were also supported by colony formation assay. We additionally obtained that downregulation of eEF2K was more effective with the ratio of 5% on the death of pancreatic cancer cells than gemcitabine, which is currently used as clinical drug for those patients. Our data clearly show that eEF2K directly is linked to the survival of pancreatic cancer cells. Given the overexpression of eEF2K in pancreatic cancer cells compared to nontumorigenic pancreatic cells, we strongly believed that the knockdown of eEF2K might be more effective and targeted therapeutic approach than gemcitabine.

PS-01 53

İnsan glioblastoma multiforme hücre kültürlerinde trabectedin ile indüklenen apoptotik ve otofajik etki

Bozkurt Emir¹, Atmaca Harika¹, Uzunoğlu Selim², Uslu Rüçhan³,
Karaca Burçak³

¹Celal Bayar Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler
Biyoloji AD, Muradiye, Manisa

²Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Uncubozköy
Yerleşkesi, Yunusemre, Manisa

³Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi, İç
Hastalıkları AD, Medikal Onkoloji BD, 35100, Bornova, İzmir

Bu çalışmada, U-87 MG ve T98G hücre kültürlerinde Trabectedin
aracılı sitotoksik etkinin hangi hücre ölüm tipi üzerinden
gerçekleştiğinin araştırılması amaçlanmıştır. T98G hücre
kültürlerinde apoptozis ve nekrozun araştırılması için histon-ilişkili
DNA fragmentasyonu ölçümü ve Annexin V/7-AAD boyamasının

flow sitometrik analizi kullanıldı. Apoptozisin doğrulanması için
TMRE/Hoechst boyaması yapıldı ve kaspaz 3/7 aktivitesi ölçüldü.
Spesifik kaspaz 8 ve 9 inhibitörleri varlığında apoptozisin dış ve/
veya iç yoldan indüklenip indüklenmediği histon-ilişkili DNA
fragmentasyonu ölçümü ve western blot ile araştırıldı. Otofaji'nin
incelenmesi için monodansylcadaverine boyaması ile LC3-I,
LC3-II, SQSTM1/P62 ve BECLIN-1 proteinlerinin ekspresyon
düzeyleri ölçüldü. Trabectedin (10-11-10-7 M) ile 24 ve 48 saat
muamele edilen T98G hücre kültürlerinde histon-ilişkili DNA
fragmentasyonunun ve kaspaz 3/7 aktivitesinin doza ve zamana
bağlı olarak arttığı belirlendi. 10-8 M Trabectedin'in 48. saatte
histon-ilişkili DNA fragmentasyonunu %74, kaspaz 3/7 aktivitesini
ise 6.35 kat arttırdığı belirlendi. Trabectedin'in IC50 değeri (13 nM)
ile 48 saat süresince muamele edilen T98G hücre kültürlerinde
populasyonun %23.1'inin erken, %53.4'ünün ise geç apoptotik
olduğu, mitokondriyel membran potansiyelinin azaldığı, kromatin
kondensasyonu ve apoptotik cisim oluşumunun ise arttığı
belirlendi. Ayrıca, T98G hücre kültürlerinde hem iç hem de dış
apoptotik yolağın aktive olduğu saptandı. Trabectedin'in IC50
değeri (5 nM) ile 48 saat süresince muamele edilen U-87 MG hücre
kültürlerinde ise otofajik vakuol miktarının, LC3-I-II dönüşümünün
ve BECLIN-1 ekspresyon düzeyinin arttığı; SQSTM1/P62'nin ise
azaldığı belirlendi. Her iki hücre hattında da nekroz saptanmadı.
Sonuç olarak, Trabectedin'in insan glioblastoma multiforme (GBM)
hücre kültürlerinde apoptotik ve otofajik etkiye sahip olduğu ilk
defa gösterilmiştir. Trabectedin'in farklı GBM modellerindeki etki
mekanizmalarının araştırılacağı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Trabectedin-induced apoptotic and autophagic effects in human glioblastoma multiforme cell cultures

Bozkurt Emir¹, Atmaca Harika¹, Uzunoğlu Selim², Uslu Rüçhan³,
Karaca Burçak³

¹Section of Molecular Biology, Department of Biology, Faculty of Science
and Letters, Celal Bayar University, Muradiye, Manisa, Turkey

²Department of Medical Biology, School of Medicine, Celal Bayar University,
Uncubozköy Campus, Yunusemre, Manisa, Turkey

³Section of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of
Medicine, Tülay Aktaş Oncology Hospital, Ege University, Bornova, İzmir,
Turkey

The objective of this study was to investigate which cell death
mechanism is activated in Trabectedin-mediated cytotoxicity
in U-87MG and T98G cell cultures. Histone-associated DNA
fragmentation was measured and AnnexinV/7-AAD staining
was analyzed to investigate apoptosis and necrosis. Verification
of apoptosis was done by using TMRE/Hoechst staining and
measurement of caspase3/7 activity. To investigate whether
extrinsic and/or intrinsic apoptotic pathway is activated in the
presence of specific caspase 8 and 9 inhibitors, measurement

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AACGGG CGTGAA
AGCTGT AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTGAG AGCG AGCTGT GGACAG AAGGCA
TATCCA CTGCTC CCACG TATCCA CTGCTC
CGGATG TAC TGC CACAC TATCCA CTGCTC
ACACCATCT CAGATG TAC TGC CACAC TATCCA CTGCTC
ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTTC
AGGCTT CACCTT CTTC CACTAT AGGG
CTCTCA CATTAT AGGG CTCTCA CATTAT AGGG
GGCTAG TAGAGC TCGT GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



of histone-associated DNA fragmentation and western blot were performed. Monodansylcadaverine staining was used and expression levels of LC3-I, LC3-II, SQSTM1/P62 and BECLIN-1 were measured to investigate autophagy. Histone-associated DNA fragmentation and caspase3/7 activity were increased in a time and concentration dependent manner in T98G cell cultures treated with Trabectedin (10-11-10-7M;24-48h). 10-8M Trabectedin (48h) increased histone-associated DNA fragmentation and caspase3/7 activity by 74% and 6.35-fold, respectively. In T98G cell cultures treated with Trabectedin (IC50:13nM), mitochondrial membrane potential was decreased, chromatin condensation and the formation of apoptotic bodies were increased. 23.1% of the population was also found to be early apoptotic, while 53.4% was late apoptotic. Moreover, both extrinsic and intrinsic apoptotic pathways were found to be activated. In Trabectedin treated (IC50:5nM) U-87MG cells, autophagic vacuoles, LC3 conversion and BECLIN-1 expression were increased, however, SQSTM1/P62 expression was decreased. Necrosis was not detected in both cell lines. This is the first study showing Trabectedin has apoptotic and autophagic effects on human glioblastoma multiforme (GBM) cell cultures. Further studies are needed to investigate the mechanisms of Trabectedin in different GBM models.

PS-01 54

Nöroblastomada gözlenen ilaç direncinde, MYCN varlığında Wnt sinyal ileti yolağının rolünün incelenmesi

Çalışkan Ceyda, Pehlivan Melek, Sercan Hakkı Ogün

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Nöroblastoma (NB) çocukluk çağında en sık gözlenen ekstrakraniyel malinitelerdendir. Wnt sinyal yollarının nöroblastoma etiolojisinde rolü bulunmaktadır. Amacımız MYCN varlığının Wnt sinyal ileti yolağı ile birlikte ilaç direncine etkisini belirlemektir. Bu amaçla MYCN gen amplifikasyonu barındıran Kelly ve gen amplifikasyonu barındırmayan SH-SY5Y NB hücre hatlarına doksorubisin eklendi. PCR array kullanarak, gen ifade değişimleri göreceli kantitasyon yolu ile analiz edildi. Ayrıca, her iki hücre hattında, β -katenin, N-myc ve non kanonik yolak ile ilişkili JNK proteinlerinin ajan kullanmadan her iki hücrede ifade farklılığı olup olmadığı westernblot yöntemiyle incelendi. Elde edilen değerlerin istatistiksel analizleri gerçekleştirildi. Kelly ve SH-SY5Y hücre hatları tümörün heterojen özelliğinden ötürü PCR array analizi sonucunda farklı gen ifade deseni göstermiştir. Özellikle Wnt ligandlarının genel olarak ekspresyonunun her iki hücre hattında arttığı belirlendi (Wnt2, Wnt4, Wnt5a, Wnt5b). Wnt yolağının aktifleşmesinde rol oynayan Dvl ve β -katenin ile Wnt yolağının hedef genleri olan siklin 1, β -katenin yıkım kompleksinde bulunan GSK3 β ve APC genlerinin ekspresyonları azalırken, MMP7 ekspresyonunun her iki hücre hattında da arttığı gösterilmiştir. Non-kanonik yolakta rol oynayan

RHOA, Fzd3, DAAM1 gen ekspresyonunun Kelly hücre hattında azaldığı gösterildi. Wnt ligandlarındaki ifade artışı hücrelerin apoptotik ajana karşı sağ kalma mekanizmasının bir sonucu olabilir. NB hücre hatlarında Wnt ligandlarının farklı gen ekspresyon desenine sahip olması bu ligandların reseptörü olan Fzd genlerinin farklı düzeyde eksprese olmasından kaynaklanıyor olabilir, bu durum hücrelere farklı seçim avantajları sağlayabilir. Kullanılan kemoterapötik ilacın PCR array sonuçlarına göre Wnt yolağının inhibisyonunda etkili olduğu gözlenmiştir. Kelly hücre hattında non kanonik yolakta rol oynayan protein ekspresyonlarının azalması daha çok kanonik yolağın işlevsel olduğunu ortaya koymaktadır.

Investigation of the role of Wnt signalling in drug resistance observed in MYCN (+) neuroblastoma

Çalışkan Ceyda, Pehlivan Melek, Sercan Hakkı Ogün

Dokuz Eylül University, Department of Medical Biology, İzmir, Turkey

Neuroblastoma is one of the most frequent extracranial tumor of childhood. It has shown that Wnt pathway has a role in neuroblastoma etiology. Our aim is to determine the effects of Wnt signaling pathway to drug resistance in the presence of MYCN. For this purpose, Kelly (MYCN+, NB cells) and SH-SY5Y (MYCN-, NB cells) cells were treated with doxorubicin. Gene expression alterations were analyzed by PCRarray. β -catenin, N-myc and JNK protein expressions were analyzed by westernblot. Obtained values were analyzed statistically. Kelly and SH-SY5Y cell lines showed different gene expression pattern due to heterogeneous feature of the tumor. Especially Wnt ligands expression was determined to be increased in both cell lines (Wnt2, Wnt4, Wnt5a, Wnt5b). The expressions of Dvl and β catenin, cyclin B1, APC and GSK3 β genes were downregulated. MMP7 expression has shown to be increased in both cell lines. The regulators of noncanonical pathway, RHOA, Fzd3 and DAAM1 gene expressions were determined to be downregulated in Kelly cell line. The expression increase in the Wnt ligands may be a result of the cell survival mechanism against the apoptotic agent. Different expression pattern of the Wnt ligands may be consistent with differently expressed receptors of Wnt ligands. And this situation may provide different advantages for cell selection. Chemotherapeutic drug was found to be effective in the inhibition of the Wnt signaling pathway. In Kelly cell line noncanonical pathway related protein expressions were downregulated, according to these results canonical pathway reveal to be more functional than noncanonical pathway.

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA TTTA
 AGCTTT CAATCG AGCGG AGCGG AGCGG
 GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG
 TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA
 CCGTAT TACGTC CCGTAT TACGTC CCGTAT
 ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
 GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
 CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA
 AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC AGGCGG
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-01 55

Antipsikotik thioridazine'in meme kanseri hücre kültürlerinde sitotoksik etkisinin araştırılması

Kısim Aslı¹, Uzunoğlu Selim², Karaca Burçak³, Uslu Rüçhan³

¹Celal Bayar Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji AD, Muradiye/Manisa

²Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, 45010 Yunusemre/Manisa

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi, İç Hastalıkları AD, Medikal Onkoloji BD, 35100, Bornova/İzmir

Çalışmanın amacı, meme kanseri (MDA-MB-231, MCF-7) ve meme kanseri kök hücrelerinde (CD44+/CD24-) antipsikotik Thioridazine'in (THZ) sitotoksik etkisini araştırmak ve bunun hangi ölüm çeşiti aracılığıyla gerçekleştiğini belirlemektir. THZ (1-30 µM, 24 saat) ile muamele edilen hücrelerin canlılık yüzdeleri XTT testi ile ölçüldü. IC50 değerleri CalcuSyn 2.1 programında hesaplandı. THZ'nin, hücreye alınma yolunun doğrulanmasında, dopamin aktivatör transportlara spesifik bir inhibitör olan Threo-methylphenidate hydrochloride (TMH) kullanıldı. Apoptozis, ELISA kit ve Annexin V/7-AAD; otofaji ise LC-3 I/II ve Beclin-1 protein ekspresyonlarının western blot yöntemiyle ölçülmesiyle araştırıldı. Otofajik vakuollerin floresan mikroskopunda gösterilmesinde Monodansylcadaverine boyası kullanıldı. THZ'nin IC50 değerleri 9±1.2 µM (MDA-MB-231, 24. saat), 16.4±1.8 µM (MCF-7, 24. saat), ve 18.1±2.3 µM (CD44+/CD24-, 24. saat) olarak bulundu. DRD2'nin bazal ekspresyon düzeyleri [(MDA-MB-231, 111.6 ng/mL), (MCF-7, 86.5 ng/mL), (CD44+/CD24-, 52 ng/mL)] ile IC50 değerleri arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu saptandı. TMH ile inhibe edilen hücre hatlarına, THZ uygulandığında sitotoksik etkinin azaldığı gözlemlendi (p<0.05). THZ aracılı apoptozis yüzdeleri MDA-MB-231 için %10.8, MCF-7 için %30 ve CD44+/CD24- için %46.8 olarak bulundu. MCF-7 ve CD44+/CD24- hücrelerinde apoptozis saptanırken, MDA-MB-231 hücrelerinde otofaji saptandı. Bu çalışmada antipsikotik THZ'nin meme kanseri tedavisinde potansiyel bir ajan olabileceği gösterildi. Ayrıca meme kanseri ve kanser kök hücrelerinde THZ'nin sitotoksik etkisinin iki farklı ölüm çeşidi ile gerçekleştiği ortaya çıkarıldı.

Investigation of the cytotoxic effect of antipsychotic thioridazine in breast cancer cell cultures

Kısim Aslı¹, Uzunoğlu Selim², Karaca Burçak³, Uslu Rüçhan³

¹Celal Bayar University, Faculty of Science and Letters, Department of Biology, Section of Molecular Biology, Muradiye/Manisa, Turkey

²Celal Bayar University, School of Medicine, Department of Medical Biology, 45010 Yunusemre/Manisa

³Ege University, Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Bornova / İzmir, Turkey

The aim of this study was to investigate cytotoxic effects of antipsychotic Thioridazine and to reveal type of cell death in breast cancer (MDA-MB-231, MCF-7) and breast cancer stem (CD44+/CD24-) cells. The percentage viability of THZ (1-30 µM, 24 hours) treated cells was measured with XTT test. IC50 values were calculated by CalcuSyn 2.1 software. To validate uptake of THZ by cells, specific inhibitor of dopamine activator transporters, Threo-methylphenidate hydrochloride (TMH), was used. ELISA kit and Annexin V/7-AAD were used to investigate apoptosis, measurement of protein expressions of LC-3 I/II and Beclin-1 were done by performing western blot. Monodansylcadaverine dye was used to show autophagosomes in the fluorescence microscope. IC50 values of THZ were found as 9±1.2 µM (MDA-MB-231, 24 hours), 16.4±1.8 µM (MCF-7, 24 hours), and 18.1±2.3 µM (CD44+/CD24-, 24 hours). The significant correlation between basal expressions of DRD2 [(MDA-MB-231, 111.6 ng/mL), (MCF-7, 86.5 ng/mL), (CD44+/CD24-, 52 ng/mL)] and IC50 values was detected. In TMH inhibited cell cultures, THZ mediated cytotoxic effect was observed to be decreased (p<0.05). THZ mediated apoptotic cell percentages were calculated as 10.8% for MDA-MB-231, 30% for MCF-7, and 46.8% for CD44+/CD24-. Apoptosis was detected in MCF-7 and CD44+/CD24- while MDA-MB-231 cells were autophagic. In this study, it has shown that antipsychotic THZ is a potential candidate for breast cancer treatment. Moreover, the cytotoxic effect of THZ is mediated by two different types of cell death in breast cancer and breast cancer stem cells.

PS-01 56

Thymoquinone'nun kondrosarkoma hücre hattında TP53 düzeyine olan etkisinin araştırılması

Deniz Gülizar¹, Aynekin Büşra², Bayram Nezihe Aslı³, Vural Hüseyin⁴, Demircan Kadir⁵

¹Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi, 3. Sınıf Öğrencisi, İzmir, Türkiye

²Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

⁴Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Kondrosarkoma, kemik kökenli osteosarkomadan sonra en sık görülen ikinci kötü huylu tümördür. Kondrosarkoma, kemoterapiye dirençli olduğu için tedaviye yönelik yeni anti kanser ilaç araştırmalarına ihtiyaç vardır. Thymoquinone (TQ), Nigella sativa'dan elde edilen antikanserojenik, antioksidan, antidiabetik, antiinflamatuvar, antitümöral özelliklere sahip bir kimyasaldır.



Çalışmanın amacı, TQ'nun antitümöral etkisini kondrosarkoma hücre hattında ilk kez araştırmaktır. Kondrosarkoma hücreleri 10 μ M TQ ile muamele edildi. Sonrasında hücreler toplanıp PBS ile yıkandı. Lizis tamponu ve proteaz inhibitörü eklenerek proteinler elde edildi. Kaynatma işlemi yapılarak, Western blot protokolü uygulandı. Son olarak membranlar TBST solüsyonu ile yıkanıp görüntü alındı. Western blot sonuçlarına göre 10 μ M TQ'nun kondrosarkoma hücre hattında TP53 düzeyine bir etkisi olmamıştır. Son yapılan çalışmalarda, osteosarkoma ve meme kanserinde 20 μ M TQ dozunun TP53 düzeyini arttırdığı bulunmuştur. TQ'nun etkisi farklı hücre hatlarında doza bağlı olarak değişebilmektedir. Farklı dozlarda TQ deneylerimiz devam etmektedir.

Thymoquinone's effect on the level of TP53 in the chondrosarcoma cell line

Deniz Gülizar¹, Aynekin Büşra², Bayram Nezihe Aslı³, Vural Hüseyin⁴, Demircan Kadir⁵

¹Sifa Univesity, 3. Year Student,, Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

²Turgut Ozal University, Department of Genetics, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

³Suleyman Demirel University, Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Isparta, Turkey

⁴Sifa University, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

⁵Turgut Ozal University, Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Chondrosarcoma is the second most common malignant cancer, the first being osteosarcoma. Chondrosarcoma is resistant to chemotherapy. Therefore, there is a need to explore into new anti-cancer drugs. Thymoquinone (TQ) which was isolated from *Nigella sativa*, particularly has the beneficial effects such as antioxidant, anticancerogenic, antidiabetic, antiinflatuar, antitumor. The purpose of this research is to study for the first time the antitumoral effect of TQ on chondrosarcoma cell line. Chondrosarcoma cells were treated with 10 μ M TQ. The cells were then harvested, washed with PBS and lysed in lysis buffer containing a cocktail of protease inhibitors. Protein was obtained. It was boiled. Then the Western blot protocol was performed. The membranes were washed with TBST buffer and examined by chemiluminescence detection. According to the Western blot results the 10 μ M TQ put on the chondrosarcoma cell line didn't have any impact on it. In a previously conducted study 20 μ M TQ changes for TP53 increased on osteosarcoma and breast cancer. The effect of TQ changes for TP53 on different cell lines and this change is also affected by the amount of TQ used.

PS-01 57

Beyin kanser kök hücre hattında hastalıkla ilişkilendirilmiş uzun kodlanmayan RNA ekspresyonlarının araştırılması

Balcı Tuğçe, Yılmaz Süslüer Sunde, Kayabaşı Çağla, Özmen Yelken Besra, Gonca Sevil, Biray Avcı Çığır, Gündüz Cumhur

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Bornova/İZMİR

Beyin tümör kök hücreleri genellikle glioblastoma multiforme ve medullablastoma gibi farklı beyin tümörlerinden izole edilmektedirler. Beyin tümör kök hücreleri insan hastalıklarının fenotipini oluşturan yeni tümörlerin meydana getirilmesini içeren kök hücre özelliği gösterir. LncRNA' lar, kök hücre biyolojisinde ve tümörögenizde gen ekspresyonunun düzenlenmesinde düzenleyici rol alırlar. LncRNA' ların anormal ekspresyonları, gliomayda içeren birkaç kanser türlerinde fonksiyonel olarak ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda; beyin kanser kök hücre hattının, hastalıkla ilişkilendirilmiş lncRNA array plakları ile ekspresyon profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Total RNA izolasyonu RNeasy Plus Mini Kit (Qiagen) ile izole edilmiştir. Reverz transkriptaz prosedürü LncProfiler cDNA synthesis kit kullanılarak cDNA sentezi yapılmıştır. Hastalıkla ilişkilendirilmiş lncRNA ekspresyonları LightCycler[®] 480 real-time PCR ile çalışılmıştır. Array plaklarımız 84 gen, 7 "housekeeping" gen (GAPDH, ACTB, B2M, PGK1, HPRT1, RPL1A, RPL13A), 1 insan genomik DNA kontaminasyon, 4 small RNA transkripti içermektedir. Sonuç olarak ekspresyon profilleri kontrol hücreleri (insan nöronal kök hücreleri) ile karşılaştırıldığında aHIF, BC200, BIC, GAS5, GOMAFU, HOTAIR, HOTTIP, KRASP1, NEAT1, NDM29, PCAT-1, PCAT-14, PCAT-29, PTENP1, ROR, SCA8, SRA, ST7OT1 genlerinin ekspresyonları önemli derecede azalış göstermiştir. Beyin tümörlerinde aşağı regüle olan lncRNA ekspresyon profilleri tedavideki yeni yaklaşımlar için tıropatik hedeflerin belirlenmesinde rol alabileceğini düşünmekteyiz.

Investigation of disease with related long non-coding RNAs functions in brain cancer stem cell

Balcı Tuğçe, Yılmaz Süslüer Sunde, Kayabaşı Çağla, Özmen Yelken Besra, Gonca Sevil, Biray Avcı Çığır, Gündüz Cumhur

Ege University Medical Faculty, Medical Biology Department, Izmir, Turkey

Brain tumour stem cells have been isolated from different various of brain tumour, including glioblastoma multiforme and medulloblastoma. Brain tumour stem cells show the characteristic of stem cells, including the talent to produce new tumours that reproduce the phenotype associated with the human disease. Long non coding RNA play role regulation of gene expression in stem cell biology and tumorigenesis. Abnormal expression of lncRNAs are associated with functionally in several cancer types including glioma. We aimed to determine the expression profiles

with disease related human lncRNA ARRAY plate in brain cancer stem cell. Total RNA was isolated from the cells RNeasy Plus Mini Kit (Qiagen). Reverse transcription procedure was performed for cDNA synthesis by using LncProfiler cDNA synthesis kit. the expressions of disease related human lncRNA were studied by LightCycler[®] 480 real-time PCR. Our arrays consist of 84 gen, 7 “housekeeping” gene (GAPDH, ACTB, B2M, PGK1, HPRT1, RPL1A, RPL13A), 1 Human Genomic DNA contamination, 4 small RNA transcripts. As a result the expression profiles of aHIF, BC200, BIC, GAS5, GOMAFU, HOTAIR, HOTTIP, KRASP1, NEAT1, NDM29, PCAT-1, PCAT-14, PCAT-29, PTENP1, ROR, SCA8, SRA, ST7OT1 genes showed a significant decrease, compared to the control Cells (human neuronal stem cell). In conclusion, The down regulation of lncRNA ekspression profiles have to be played role in detemination of therapeutic target for new approache in brain tumours.

PS-01 58

1800 MHz Elektromanyetik Alana Maruz Bırakılan Sıçanların Göz Dokusunda Hsp27 ve P38MAPK Genlerinin Ekspresyon Düzeylerinin Araştırılması

Derici Eker Ebru¹, Arslan Mamur Badel², Aras Nurcan², Akar Ayşegül³, Derici Didem⁴

¹Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Mersin

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Mersin

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Samsun

⁴Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Biyoinformatik Anabilim Dalı, Mersin

Amaç: Cep telefonu, televizyon, mikrodalga fırın ve kablolu iletişim aygıtlarına yoğun ilgi nedeniyle elektromanyetik alana (EMA) maruziyet giderek artmaktadır. Özellikle göz dokusunda radyasyonun emiliminin fazla olduğu da bilinmektedir. Bu çalışmada, 1800 MHz EMA'ya maruz bırakılan sıçanların göz dokularında, ısı şoku proteinini (Hsp27) ve P38 mitojen aktiveli protein kinaz (P38MAPK) genlerinin ekspresyon seviyelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmada 27 adet dişi Wistar Albino sıçan, deney, sham ve kontrol olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubundaki sıçanlara hiçbir işlem yapılmamış, sham grubundakiler 8 hafta boyunca günde 2 saat elektrik alan uygulanmaksızın, elektrik alan cihazı içerisinde bekletilmiştir. Deney grubundaki sıçanlar ise 8 hafta boyunca günde 2 saat 1800 MHz elektromanyetik alana maruz bırakılmıştır. Her üç gruptaki sıçanlar süre sonunda kurban edilmiş ve göz dokularından mRNA izolasyonu yapılarak gen ekspresyon seviyeleri Real Time PCR ile saptanmıştır.

Bulgular: Hsp27 için deney grubu kontrol grubuna göre kıyaslandığında, minimum değer 0.64, maksimum değer 79.78

olarak bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.076$). P38MAPK için deney grubu kontrol grubuna göre kıyaslandığında, minimum değer 1.46, maksimum değer 106.65 olarak bulunmuştur. Deney grubunda kontrol ve sham grubuna göre P38MAPK değerleri bakımından artış saptanmıştır ($p=0.012$).

Tartışma: Elektromanyetik alana maruz kalan hücrelerde birçok proteinin fosforilasyonunun ve ekspresyon düzeyinin değiştiği tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada bir saat boyunca 900 MHz elektrik alana maruz bırakılan insan endotelial hücre hattında Hsp27 ve p38MAPK ekspresyon düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir. P38MAPK açısından çalışmamız literatürle uyumludur. Çalışmamız göz dokusunda yapılan ilk çalışmadır.

Sonuç: Elektromanyetik alan sıçan göz hücrelerinde hücre hasarına neden olabilir.

The Investigation of Hsp27 and P38MAPK Gene Expression Levels in The Rat Eye Tissue on Exposure to 1800 MHz Electromagnetic Field

Derici Eker Ebru¹, Arslan Mamur Badel², Aras Nurcan², Akar Ayşegül³, Derici Didem⁴

¹Department of Pharmaceutical Biotechnology, Pharmacy Faculty, Mersin University, Mersin, Turkey

²Department of Medical Biology, Medical Faculty, Mersin University, Mersin, Turkey

³Department of Biophysics, Medical Faculty, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

⁴Department of Biostatistics and Bioinformatics, Medical Faculty, Mersin University, Mersin, Turkey

Aim: Because of interest mobile phone,TV,microwave and wireless communication devices,electromagnetic field (EMF) exposure is increasing.It is known absorption of the radiation in the eye tissue is greater.we investigate expression levels of heat shock protein 27 (Hsp27) and the P38 mitogen activated protein kinase (P38MAPK) in rat eye tissue were exposed to 1800 MHz EMF.Materials-

Method: 27 female Wistar albino rats are divided 3 groups,the experimental,sham and control.There were no transactions in the control,sham 8 weeks 2 hours a day for without application of electric field.The rats in the experimental group were exposed to electromagnetic fields at 1800 MHz 2 hours a day for 8 weeks.Rats in all groups were sacrificed and performing isolation of mRNA and gene expression levels was determined by Real Time PCR.

Results: Comparing the experimental and the control group for Hsp 27, the min.value was 0,64 and max.value was 79,78. There was no significant difference between the two groups ($p=0,076$). Comparing the experimental and the control group for P38MAPK, the min.value was 1,46 and max.value was 106,65. In the experimental group was significantly increase from the control and sham of P38MAPK value ($p=0,012$). Discussion: In cells

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG
TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA
CGGTGT CGGTGT CGGTGT CGGTGT CGGTGT CGGTGT CGGTGT CGGTGT CGGTGT
ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT
ATAAGGTA ATAAGGTA ATAAGGTA ATAAGGTA ATAAGGTA ATAAGGTA ATAAGGTA ATAAGGTA
AAGAGATG AAGAGATG AAGAGATG AAGAGATG AAGAGATG AAGAGATG AAGAGATG AAGAGATG
AGGCTT AGGCTT AGGCTT AGGCTT AGGCTT AGGCTT AGGCTT AGGCTT AGGCTT
CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC
CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA
AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



exposed to the electromagnetic field it is determined to change the phosphorylation and expression levels of proteins. In a study in human endothelial cell lines exposed to 900 MHz electric field for an hour it has been observed that increased expression levels of Hsp27 and P38MAPK. In P38MAPK value, our study is consistent with the literature. Our study is the first study in eye tissue. **Conclusion:** Electromagnetic fields can cause cellular damage in rat ocular cells.

PS-01 59

Monolayer ve gliomasfer insan glioblastoma multiforme kültürlerinde tiyoridazin'in sitotoksik etkisinin karşılaştırılması

Ersöz Ezgi¹, Özer Özge², Can Osman Burak³, Uzunoğlu Selim¹, Uslu Rüçhan⁴, Karaca Burçak⁴

¹Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, 45010 Yunussemre/Manisa

²Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji AD, Moleküler Biyoloji Programı, 45140, Muradiye/Manisa

³Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi AD, 45010 Yunussemre/Manisa

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi, İç Hastalıkları AD, Medikal Onkoloji BD, 35100, Bornova/İzmir

Çalışmanın amacı, antipsikotik bir ilaç olan Tiyoridazin'in iki boyutlu (2B, tek katmanlı-monolayer) ve üç boyutlu (3B, gliomasfer) insan glioblastoma multiforme (GBM) kültürleri (U-87 MG) üzerindeki sitotoksik etkisinin karşılaştırılmasıdır. Gliomasferlerin oluşturulması için asılı damla (hanging-drop) yöntemi kullanıldı. U-87 MG hücre kültürünün monolayer ve gliomasfer formları Tiyoridazin'in artan konsantrasyonlarıyla (10 µM -50 µM) 24 saat muamele edildi. Hücre canlılığının ölçülmesinde XTT testi kullanıldı. Tiyoridazin'in IC50 değerleri CalcuSyn 2.1 yazılımında hesaplandı. Hesaplanan IC50 değerlerinin doğrulanması amacıyla hücre morfolojilerinin görüntülenmesinde faz-kontrast mikroskobu kullanıldı. Grafiklerin çizimi ve verilerin istatistiksel analizi GraphPad Prism 6.0 yazılımı ile yapıldı. Monolayer ve gliomasferin 24 saatlik kültürlerinde Tiyoridazin'in konsantrasyona bağlı olarak artan sitotoksik etkiye sahip olduğu belirlendi. IC50 değerleri monolayer U-87 MG için 9±2 µM, gliomasfer U-87 MG için ise 22.8±4 µM olarak hesaplandı. Tiyoridazin'in IC50 değerleriyle muamele edilen monolayer hücre popülasyonunun azaldığı, gliomasfer formasyonunun ise dağıldığı gözlemlendi. Sonuç olarak, insan GBM monolayer ve gliomasfer kültürlerinde Tiyoridazin'in sitotoksik bir ajan olduğu gösterildi. U-87 MG gliomasferlerindeki hücrelerin monolayer kültüre kıyasla Tiyoridazin'e daha dirençli olduğu belirlendi.

Comparison of thioridazine's cytotoxic effect in human glioblastoma multiforme monolayer cell cultures and glioma spheres

Ersöz Ezgi¹, Özer Özge², Can Osman Burak³, Uzunoğlu Selim¹, Uslu Rüçhan⁴, Karaca Burçak⁴

¹Celal Bayar University, School of Medicine, Department of Medical Biology, 45010, Yunussemre, Manisa, Turkey

²Celal Bayar University, Institute of Natural and Applied Sciences, Department of Biology, Section of Molecular Biology, 45140, Muradiye, Manisa, Turkey

³Celal Bayar University, School of Medicine, Department of Radiation Oncology, 45010, Yunussemre, Manisa, Turkey

⁴Ege University, Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Bornova / Izmir, Turkey

The aim of this study was to compare the cytotoxic effects of Thioridazine, an antipsychotic drug, in two- (2D, monolayer) and three-dimensional (3D, glioma spheres) human glioblastoma multiforme cell cultures (U-87 MG). Hanging drop method was used to form glioma spheres. Monolayer and glioma spheres (24 hours) forms of U-87 MG cell cultures were treated with the increasing concentrations (10 µM – 50 µM) of Thioridazine. The XTT assay was used to determine cell viability. The IC50 values of Thioridazine were calculated from XTT data by using CalcuSyn 2.1 software. The validation of the calculated IC50 values was assessed by phase-contrast microscopy. Statistical analysis was carried out by GraphPad 6.0 software. Thioridazine decreased cell viability in a concentration dependent manner in both 24 hour monolayer cultures and glioma spheres. IC50 values were calculated as 9±2 µM and 22.8±4 µM for monolayer U-87 MG cell culture and glioma spheres, respectively. Thioridazine decreased cell population in monolayer cell cultures, while 3D formation was disrupted in glioma spheres. In conclusion, it was found that Thioridazine was cytotoxic in 24 hour monolayer cell cultures and glioma spheres. U-87 MG glioma spheres were found to be more resistant to Thioridazine as compared to monolayer cultures.

PS-01 60

Expression study of E2F-target genes in osteosarcoma (U2OS) and glioblastoma (T98G) cell lines after knocking down ARID3A and ARID3B

Saadat Khandakar Asm¹, Arman Kaiffee¹, Arslan Ahmet¹, Iseki Sachiko³, Ohtani Kiyoshi², Ikeda Masa Aki³

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG AGCTGT
GGACAG ATTCAG GGACAG ATTCAG GGACAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA
CGGTAC TGC CGGTAC TGC CGGTAC TGC
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTT CGAGTT CGAGTT
ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGTT CACCT AGGTT CACCT AGGTT
CTCTAC CTCTAC CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCCG TAGAGC AGGCCG
GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



²Department of Bioscience, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University, Sanda, Japan

³Section of Molecular Craniofacial Embryology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

ARID3A/DRIL1/E2FBP1 and ARID3B/Bdp are members of AT rich interaction domain (ARID) family proteins, which share a highly conserved DNA-binding domain. ARID3A was originally isolated as an E2F1-binding protein and stimulates transcription mediated by E2F transcription factor, which plays a central role in regulating cell cycle progression. ARID3B was discovered as a protein binding to the RB tumor suppressor protein that controls the cell cycle by suppressing E2F activity. However, the role of ARID3A and ARID3B in cell cycle progression and the Rb/E2F pathway remains largely unclear in cancer cells. In this study we have shown that shRNA-mediated gene silencing of ARID3A and ARID3B suppressed growth of U2OS and T98G cell lines. Effects of ARID3A and ARID3B silencing on cell growth were determined by colony formation assay. At the same time siRNA mediated gene silencing of ARID3A and ARID3B blocked the transcription of E2F-target genes such as E2F1, p107, CyclinE1, CDC2 and CDC6 in U2OS and T98G cell lines. RT-PCR was used to measure the gene expression of E2F responsive genes. These results indicate that ARID3A and ARID3B play an important role for E2F-mediated transcriptional activation and cell growth in cancer cells by blocking the transcription of important E2F-target genes. We thus conclude that knocking down of ARID3A and ARID3B in cancers like osteosarcoma and glioblastoma can be used as a therapeutic target. Further in vivo studies are required to validate our results.

ARID3A and ARID3B silencing suppressed cell growth

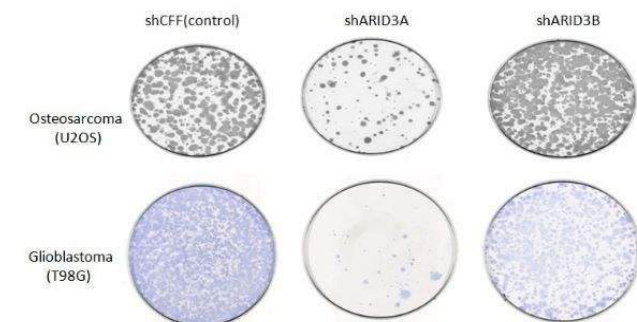


Figure 1. ARID3A and ARID3B silencing suppressed cell growth. Osteosarcoma(U2OS) and Glioblastoma (T98G) cells were transfected with vectors expressing either control shCFF, shARID3A or shARID3B, and then cultured in the presence of puromycin for 3 weeks. Photographs of plates showing colony formation assay in U2OS and T98Gcells. Puromycin-resistant colonies were visualized by Giemsa staining.

Osteosarcoma(U2OS) and Glioblastoma (T98G) cells were transfected with vectors expressing either control shCFF, shARID3A or shARID3B, and then cultured in the presence of puromycin for 3 weeks. Photographs of plates showing colony formation assay in U2OS and T98Gcells. Puromycin-resistant colonies were visualized by Giemsa staining.

ARID3B and ARID3B silencing suppressed transcription of E2F-responsive genes

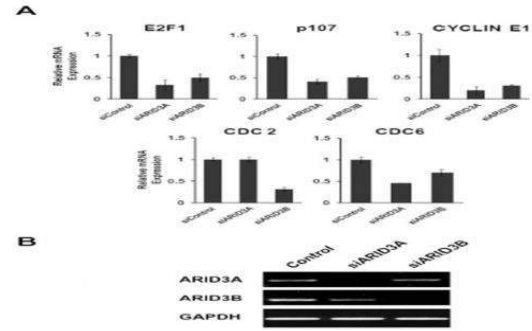


Figure 2. ARID3B and ARID3B silencing suppressed transcription of E2F-responsive genes. Growing T98G cells were transfected with scramble (control), ARID3A, or ARID3B siRNA (siControl, siARID3A and siARID3B, respectively). (A) Quantitative real-time RT-PCR analysis at 48 h post transfection. Bars, SD. (B) Semiquantitative RT-PCR analysis of ARID3A and ARID3B transcripts. GAPDH was used as an internal control.

Growing T98G cells were transfected with scramble (control), ARID3A, or ARID3B siRNA (siControl, siARID3A and siARID3B, respectively). (A) Quantitative real-time RT-PCR analysis at 48 h post transfection. Bars, SD. (B) Semiquantitative RT-PCR analysis of ARID3A and ARID3B transcripts. GAPDH was used as an internal control.

PS-01 61

İnsan kolon kanseri hücre hattında octopamin, naringin, p-coumaric asit ve karışımlarının antikanser etkileri

Doğanlar Oğuzhan¹, Türker Nebiye Pelin², Doğanlar Zeynep Banu³, Kaşit Maide³

¹Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Edirne; Trakya Üniversitesi, Teknoloji Araştırma ve Geliştirme Merkezi (TÜTAGEM), Edirne

²Trakya Üniversitesi, Teknoloji Araştırma ve Geliştirme Merkezi (TÜTAGEM), Edirne

³Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Edirne

Bu çalışmada, octopamin, naringin, p-coumaric asit ve kombinasyonlarının 48 saatte farklı dozlarda insan kolon kanseri olan HT29 hücre hattındaki etkilerinin araştırılması hedeflendi. İnsan kolon kanseri hücre hatları (HT29); Dulbecco's Minimum Essential Medium (DMEM), HAMS F 12 (1:1)+ % 2 FBS ile yetiştirilmiş ve 0,78-800 μ M'lık dozlar arasında octopamin, naringin, p-coumaric asit ve kombinasyonları eklenen hücreler 48 saat 37°C'de %5 CO₂ içeren inkübatörde inkübe edildi. Hücrelerin canlılıkları MTT yöntemi (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) ile belirlendi. Çalışılan maddelerin 100-200 μ M'lık dozlarının uygulandığı HT29 hücre hatlarından DNA ve RNA izolasyonları yapıldı, elde edilen DNA'lardan cDNA kütüphanesi oluşturuldu. HT29 hücrelerinde 48. Saatte en belirgin etki p-coumaric asit ve miks uygulamasında görüldü, IC 50 değerleri

sırasıyla yaklaşık 100 ve 200 μM olarak belirlendi. p-Coumaric asitin tek başına uygulaması oksidatif stres oluşturarak (SOD, 6.3 kat, CAT, 5.2 kat) DNA hasarına yol açtı. Miks uygulaması antioksidan genlerinin ifadesinde önemli bir artış oluşturmazken, apoptotik ve tümör süpresör genlerinin ifadelerini önemli derecede arttırdı. (Cyt-c: 86 kat, Caspase 3:4.34 kat, P53:28.5 kat). Sonuç olarak; octapamin, naringin, p-coumaric asitin birlikte uygulanmasının HT29 hücrelerinde sitotoksik bir etki oluşturmadan, apoptotik yolağı tetiklediği ve önemli düzeyde antikanser etki gösterdiği belirlendi.

The anticancer effect of octapamine, naringin, p-coumaric acid and mixtures of these substances on human colon cancer cell line (HT29)

Doğanlar Oğuzhan¹, Türker Nebiye Pelin², Doğanlar Zeynep Banu³,
Kaşit Maide³

¹Trakya University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Edirne; Trakya University, Technology Research and Application Center (TUTAGEM), Edirne

²Trakya University, Technology Research and Application Center (TUTAGEM),
Edirne

³Trakya University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology,
Edirne

In this study, we aimed to assess single and combined effect of octopamine, naringin, p-coumaric acid on human colon cancer (HT 29) cell lines. HT29 cells were grown in cell media (Dulbecco's Minimum Essential Medium (DMEM), HAMS F 12 (1:1)+ % 2 FBS). Cells, were treated with single and combined in 0.78 to 800 μ M doses of octopamine, naringin, p-coumaric acid, and then incubated 5% CO₂ incubator in 37°C for 48 hours. Cell viability were observed by MTT assay (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide). DNA and RNA were isolated from 100-200 μ M single and mixture exposed to HT29 cells and dna damage and genomic template stability were determined by RAPD assay, gen expressions of antioxidant SOD, CAT, GPX, apoptosis inhibitor Survivin and Bcl-2, apoptotic Cyt-c, APAF-1, Caspase 3 and tumor supressor P53 were calculated by qRT-PCR assay. After 48 hours of treatment, significant effect were determined on p-Coumaric acid and mixture treated HT29 cells, and IC₅₀ value were calculated approximately 100 and 200 μ M. The p-Coumaric acid treatment caused DNA damage via creating oxidative stress (SOD, 6.3 fold, CAT, 5.2 fold). While the mixture treatment were not significance changes of antioxidant gene expressions, the apoptotic and tumor suppressor gene expressions increased with applications. (Cyt-c: 86 fold, Caspase 3:4.34 fold, P53:28.5 fold). In conclusions; octopamine, naringin, p-coumaric acid mixture exposure to colon cancer cell line induced apoptotic pathway without cytotoxic effects and exhibited significant anticancer effect.

PS-01 62

Kafeik asit fenetil esterin oral skuamoz karsinom hücreleri (SSC-4 ve SSC-25) üzerine “in vitro” sitotoksik etkilerinin incelenmesi

Altaylı Ertan¹, Çoban Zehra Dilşad¹, Sarper Meral², Ilıkçı Sağkan Rahşan³, Sadır Serdar⁴, Güran Şefik¹, Kozak Orhan², Muşabak Uğur³

¹GATA Tıbbi Biyoloji AD. Bşk.lığı Ankara Türkiye

²GATA Araştırma ve Geliştirme Merkez Başkanlığı Ankara Türkiye

³GATA İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD. Bşk.lığı Ankara Türkiye

⁴GATA Fizyoloji AD. Bşk.lığı Ankara Turkey

Oral kanserler dünya genelinde önemli sağlık sorunlarından birisidir. Oral “squamous cell carcinoma” (SCC)’lerde klasik tedavi yaklaşımı; cerrahi, radyoterapi, kemoterapi veya bunların kombinasyonundan oluşmakta; ancak oral SCC’ler kesin olarak tedavi edilememektedir. Bu nedenle yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. CAPE, geleneksel tıpta da kullanılan arı kovani ekstrelerinin aktif bileşenlerinden birisidir. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda CAPE’nin antibakteriyel, antiviral, antiinflamatuar, antitümör ve sitotoksik etkileri gösterilmiştir. Çalışmamızda CAPE’nin, SCC-4 ve SCC-25 hücre dizilerine sitotoksik etkisinin olup olmadığını incelemeyi, varsa bu etki sırasında apoptozun uyarılıp uyarılmadığını göstermeyi amaçladık. SCC-4 ve SCC-25 hücre hatları ATCC’den (ABD) satın alındı. SCC-4 hücre hattı ilk çözme işleminden sonra primer hücre kültürü yapıldı. Ancak kültür kabı yüzeyinde yeterli çoğalma olmadı ve sub-kültür yapılmadığından çalışmadan çıkarıldı. SCC-25 hücre hattına CAPE 24 saat süreyle uygulandı ve sitotoksik etki MTT testiyle belirlendi. Apoptoz değerlendirmesi Annexin V-FITC yöntemiyle yapıldı. Akridin oranj-etidum bromid boyamasıyla floresan mikroskopta hücre canlılığı/apoptoz değerlendirmesi yapıldı. CAPE’nin SCC-25 hücreleri üzerine doza bağımlı bir şekilde sitotoksik etkili olduğu belirlendi ($p<0.5$). IC50 değeri 164 $\mu\text{g/ml}$ olarak hesap edildi. CAPE’nin apoptozu önemli derecede uyardığı belirlendi ($p<0.5$). CAPE’nin SCC-25 hücrelerine sitotoksik etkisinin gösterilmesi oral SCC’lerin tedavisinde alternatif tedavi yöntemleri geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

In vitro investigation of the cytotoxic effects of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid) phenethyl ester in SSC-4 and SSC-25 cells

Altaylı Ertan¹, Çoban Zehra Dilşad¹, Sarper Meral², Ilıkçı Sağkan
Rahşan³, Sadır Serdar⁴, Güran Şefik¹, Kozak Orhan², Muşabak Uğur³

¹Department of Medical Biology, Gulhane Military Medical Academy
Ankara Turkey

*²Research and Development Center, Division of Experimental Surgery,
Gulhane Military Medical Academy Ankara Turkey*

³Departments of Immunology and Allergic Diseases, Gulhane Military Medical Academy Ankara Turkey

*⁴Department of Physiology, Gulhane Military Medical Academy Ankara
Turkey*

Oral cancer is one of the major health problems worldwide. Oral “squamous cell carcinoma” (SCC)’s classic treatment of; surgery, radiotherapy, chemotherapy or a combination thereof comprises, but it cannot be treated as definitive. Therefore, new treatment modalities are being investigated. CAPE is one of the active components of the beehive extract used in traditional medicine. In several studies in recent years CAPE antibacterial, antiviral, anti-inflammatory, antitumor and cytotoxic effects are shown. In our study, we aimed to investigate whether the cytotoxic effect of CAPE on SCC-4 and SCC-25 cell lines and cause apoptosis. SCC-4 and SCC-25 cell lines from ATCC (USA) were purchased. For SCC-4 cell line, after the first thawing primary cell cultures were performed. However, growth was not enough on the surface of the culture vessel and in the absence of a sub-culture it was excluded from the study. CAPE was administered on SCC-25 cell line at different doses for 24 hours and cytotoxic effect was determined by MTT test. It was performed using the Annexin V-FITC apoptosis evaluation method. Cell survival / apoptosis evaluation of acridine orange-ethidium bromide staining was performed in a fluorescent microscope with. CAPE cytotoxic effect was dose dependent manner on the SCC-25 cell line ($p < 0.5$). An IC_{50} value of 164 mg / ml was calculated. CAPE significantly induce apoptosis was determined ($p < 0.5$). Demonstration of cytotoxic effects of CAPE on the SCC-25 cells can cause the development of new alternative treatment for the oral SCC.

son yıllarda oldukça önemli kazanımlar. Çalışmamızda, HER2(+) meme kanseri hücre hattı MDA-MB-231'de fukoidanın monodoz ve dozetaksel-trastuzumab ile ikili üçlü kombinasyonlarında sinerjistik ve/veya antagonistik etkilerinin sitotoksik, apoptotik ve moleküler regülasyondaki etkilerini araştırmayı amaçladık. Her ajanın IC50 değerleri WST-1 sitotoksikite analiziyle belirlenmiş ve ilgili dozlarda hücrelere uygulandıktan sonra apoptotik etkisi Annexin V, CaspGLOW Active Caspase 2-3-8-9 ve MitoCapture yöntemleriyle tayin edilmiştir. Gen ekspresyon düzeyindeki değişiklikler ise özel olarak dizayn edilmiş mikroarrayler ile gerçek zamanlı RT-PCR yöntemiyle belirlenmiştir. MCF-10A kanser olmayan meme epitel hücre hattı, her testte kontrol hücre hattı olarak kullanılmıştır. MDA-MB-231 hücrelerinde fukoidan ve kombinasyonları uygulanmış hücreler, etken madde verilmeyen kontrollerle kıyaslandığında, bu hücrelerde yüksek apoptoz oranları görülmüştür. Buna karşın, MCF-10A kanser olmayan meme kanseri hücre hattında, ilaç uygulanan ve uygulanmayan hücreler arasında apoptoz açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Fukoidan uygulanmış MDA-MB-231 hücrelerinde APAF1, BAD, BAX, CASP2, CASP3, CASP8, CASP9, CD27, CDKN1, SFN, TGFb1, TP53, TP73, BRCA1, BRCA2, CDKN1C, CDKN2A, CTNNB1, MGMT, RB1, CCND1, JUN ve MAPK1 genlerinde, uygulama olmayan kontrol hücrelerine oranla anlamlı ($p < 0.05$) gen ekspresyon değişiklikleri gerçekleşmiştir. Sonuç olarak, fukoidan HER2(+) meme kanseri hücrelerinde etkin bir anti-tümör ajanı ve bununla birlikte dozetaksel ve trastuzumab ile birlikte kullanıldığında etkin bir destek terapisi seçeneğidir.

Cytotoxic, Apoptotic and Molecular Effects of Fucoidan as Single Agent and in Combination with Trastuzumab and Docetaxel in HER2(+) Breast Cancer Cells

Aygüneş Duygu¹, Sezgin Canfeza², Kosova Can Buket¹

¹Ege University Medical Faculty Department of Medical Biology

²Ege University Medical Faculty Department of Medical Oncology

Breast cancer is a multifactorial disease with a high mortality rate in women all around the world. Drugs like docetaxel and trastuzumab are important in its treatment. However, in recent years dietary supplement therapies have also gained importance in the treatment of breast cancer. Fucooidan, a sulfated polysaccharide mainly found in various species of brown algae and brown-seaweed, is a new candidate agent for cancer therapy because of its anti-tumor activity. In our study, we aimed to determine cytotoxic, apoptotic and molecular effects of fucooidan and its synergistic and/or antagonistic effects in combination with docetaxel and trastuzumab in the HER2(+) breast cancer cell line MDA-MB-231. IC₅₀ value of each agent was obtained with the WST-1 cytotoxicity assay. Apoptosis was determined with the Annexin V, CaspGLOW Active Caspase 2-3-8-9 and MitoCapture assays after applying the IC₅₀ value of each agent to the HER2(+) breast cancer cell line MDA-MB-231. Gene expression levels were evaluated by real-time RT-PCR. Besides, also the MCF-10A non-cancerous epithelial breast cell line was used as a control. Compared to their untreated

PS-01 63

HER2(+) Meme Kanseri Hücrelerinde Fukoidanın Tek Ajan ve Trastuzumab-Dosetaksel ile Kombine Ajanlar Olarak Kullanılmasının Sitotoksik, Apoptotik ve Moleküler Etkileri

Aygüneş Duygu¹, Sezgin Canfeza², Kosova Can Buket¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Meme kanseri kadınlarda sık görülen ve mortalitesi yüksek olan multifaktöriyel bir hastalıktır. Tedavisinde, dosetaksel ve trastuzumab gibi ilaçların yanında bitkisel destek terapileri de yeni bir yaklaşım olarak benimsenmiş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Destek terapi seçeneklerinden fukoidan ise, kahverengi yosun ve kahverengi alglerin yapısında bulunan sülfatlanmış bir polisakkarit olup, anti-tümöral etkisi nedeniyle

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AACGGG CGTGAA
AACGCT AAGGCA TTGA AACGCT AAGGCA TTGA
GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG ATTCAG AGCG
TATCCA CTGCTC CAGTAC TATCCA CTGCTC CAGTAC
ACACCATCT GGAATT GAGTTG ACACCATCT GGAATT GAGTTG
AAGAGTAGAA AAGGCT CACCT CTTC AAGAGTAGAA AAGGCT CACCT CTTC
CTCTAC GAACCA ACCT GAACCA ACCT
CTCTCA CATTAT AGGG CTCTCA CATTAT AGGG
GGCTAG TAGAGC TCGT GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



controls, higher apoptotic levels were found in MDA-MB-231 cells when treated with fucoidan and its combinations. In contrast, no statistically significant difference in apoptotic levels were found between fucoidan treated and untreated MCF-10A cells. When analysed at the molecular level expressions of APAF1, BAD, BAX, CASP2, CASP3, CASP8, CASP9, CD27, CDKN1, SFN, TGFb1, TP53, TP73, BRCA1, BRCA2, CDKN1C, CDKN2A, CTNNB1, MGMT, RB1, CCND1, JUN and MAPK1 genes changed significantly ($p < 0.05$) in fucoidan treated HER2(+) breast cancer cells when compared to their untreated controls. As a result, fucoidan is an effective anti-tumor agent and as a dietary supplement in combination with docetaxel and trastuzumab in HER2(+) breast cancers cells.

PS-01 64

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde CYP2J2 G-50T polimorfizmi ile metastaz arasındaki ilişki

Yıldırımcan Kadiçesme Şebnem¹, Eresen Yazıcıoğlu Çiğdem¹, Atabey Neşe¹, Çakmak Mehmet Erdem², Havay Semiha³, Erkoyun Erdem⁴, Akkoçlu Atilla², Öztıp İlhan⁵

¹DEÜ Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

²DEÜ Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

³DEÜ Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı, İzmir

⁴DEÜ Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir

⁵DEÜ Onkoloji Enstitüsü Klinik Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir

Sitokrom P450 2J2 (CYP2J2), temel ekstrahepatik bir enzimdir. İn vitro ve in vivo çalışmalar sonucunda, CYP2J2 overekspresyonunun veya metabolitleri olan epoksieikosatriyonik asitlerin metastazı tetiklediği gösterilmiştir. CYP2J2 geninin promotöründe bulunan G>T substitüsyonu (G-50T) epoksieikosatriyonik asit sentezini azaltmaktadır. Bu çalışmanın amacı; akciğer kanserli olgularda CYP2J2 G-50T polimorfizmi ile metastaz arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde tedavileri veya izlemeleri süren 300 küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgu ile 300 sağlıklı kontrolden 5'er ml periferik kan alındı. Alınan kanlardan kit ile DNA izolasyonu yapıldı. Spesifik primerler ile PCR reaksiyonları gerçekleştirildi. PCR ürünleri; G-50T polimorfizmini tesbit etmek için Alu I restriksiyon enzimi ile kesildi ve ayrıca ürünler DNA dizi analizine gönderildi. Sonuçlar klinik veriler ile ilişkilendirildi. CYP2J2 G-50T polimorfizminin değerlendirilmesi sonucunda; küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgu grubunda 250(%83.3) homozigot G/G, 50(%16.7) heterozigot G/T genotipine rastlanırken kontrol grubunda ise 238(%79.3) G/G, 62 (%20.7) G/T genotipine rastlanmıştır. Kikare testine göre genotip ve allel frekansları açısından anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$). Genetik ve klinik veriler ile yapılan istatistiksel analizler sonucunda klinik evreler ve histopatolojik alt tipler, metastaz ve sağkalım için G-50T genotip ve

allel frekansları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Analizlerimiz küçük hücreli dışı akciğer kanserinde CYP2J2 G-50T polimorfizminin metastaz ile ilişkisi olmadığını düşündürmektedir. Çalışma daha geniş klinik gruplar ve veriler ile devam ettirilebilir.

Association between metastasis with CYP2J2 G-50T polymorphism in non small cell lung cancers

Yıldırımcan Kadiçesme Şebnem¹, Eresen Yazıcıoğlu Çiğdem¹, Atabey Neşe¹, Çakmak Mehmet Erdem², Havay Semiha³, Erkoyun Erdem⁴, Akkoçlu Atilla², Öztıp İlhan⁵

¹Medical Faculty of Dokuz Eylul University, Medical Biology Department, Izmir

²Medical Faculty of Dokuz Eylul University, Department of Pulmonary, Izmir

³Medical Faculty of Dokuz Eylul University, Department of Internal Medicine, Izmir

⁴Medical Faculty of Dokuz Eylul University, Department of Public Health, Izmir

⁵DEÜ Oncology Institute, Department of Medical Oncology, Izmir

CYP2J2; extrahepatic is an essential enzyme. As a result of in vitro and in vivo studies, CYP2J2 overexpression or epoksieikosatriyonik acid metabolites has been shown to induce metastasis. G>T substitution located in CYP2J2 gene promoter reduces epoksieikosatriyonik acid synthesis. The purpose of this study is to evaluate the relationship between metastasis with CYP2J2 G-50T polymorphism in cases with lung cancer. 5 mL peripheral blood was received from 300 cases with non small cell lung cancer continued treatment, follow up in Dokuz Eylul University Hospital and 300 healthy control group. Isolation of DNA from blood samples obtained was made with kit. PCR reactions were performed with specific primers. PCR products; for detecting G-50T polymorphism was cut with Alu I restriction enzyme and products was sent to DNA sequence analysis. Results were correlated with clinical data. As a result of CYP2J2 G-50 T polymorphism evaluation; while detecting 250 homozygous G/G, 50 heterozygous G/T genotype in case group with non-small cell lung cancer, 238 G/G, 62 G/T genotype was detected in the control group. According to the chi-square test, there was no significant difference in terms of genotype and allele frequencies. In consequence of statistical analysis performed with genetic and clinical data, there was not statistically significant difference in terms of G-50T genotype and allele frequencies for clinical stage and histopathological subtypes, metastasis and survival. Our analysis suggests that CYP2J2 G-50T polymorphism is not associated with metastasis in non-small cell lung cancer. Research can be continued with larger clinical groups and data.



PS-01 65

Tiroid kanserine eğilimde 8-oxo-deoksiganin DNA glikozilaz 1 (hOGG1) polimorfizminin önemi

Mete Meltem¹, Mutlu Tuba¹, Bostancı Merve¹, Bükey Yusuf², Teksöz Serkan², Akkaya Çağlayan³, Dinçer Yıldız³, Güven Mehmet¹

¹*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul*

³*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul*

Tiroid kanseri, endokrin organlarda en sık görülen kanser tipi olmasına rağmen, tüm kanser türleri arasında en az görülenlerden biridir. Son yıllarda tiroid kanseri oluşumunda veya eğiliminde rol oynayan genetik faktörler hakkındaki bilgiler hızla artmaktadır. Kanser etiolojisinde, oksidatif DNA hasarının rolü bilinmektedir. Reaktif oksijen türleri (ROT)'nin DNA ile etkileşimi sonucu en fazla oluşan ve en mutajenik hasar tipi, 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG)'dir. 8-OHdG onarımının ilk basamağında, 8-oxo-deoksiganin DNA glikozilaz 1 (hOGG1) enzimi görev alır. DNA tamirinde rol oynayan proteinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerin, DNA onarım kapasitesinde kişisel farklılıklara yol açtığı ve bu durumun da kanser gibi hastalıklara eğilimde rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmanın amacı, tiroid kanseri riski ile hOGG1 Ser326Cys polimorfizmi arasında bir ilişki olup olmadığının tespit edilmesidir. Çalışmaya tiroid kanser tanısı konmuş 65 hasta ve hastalarla aynı yaş grubunda bulunan 98 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmaya dahil olan kişilerden 5 ml EDTA'lı kan alınarak DNA'ları izole edildi. hOGG1 Ser326Cys polimorfizmi Real-time PCR yöntemi ile belirlendi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında genotip dağılımı açısından herhangi bir fark tespit edilmedi (P=0.65). Bu çalışmada hOGG1 Ser326Cys polimorfizminin tiroid kanseriyle olan ilişkisi incelenmiş ve bu polimorfizmin tiroid kanseri riski oluşturmadığı tespit edilmiştir.

The importance of 8-oxo-deoxyguanine-DNA glycosylase 1 (hOGG1) polymorphism in thyroid cancer

Mete Meltem¹, Mutlu Tuba¹, Bostancı Merve¹, Bükey Yusuf², Teksöz Serkan², Akkaya Çağlayan³, Dinçer Yıldız³, Güven Mehmet¹

¹*İstanbul University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İstanbul*

²*İstanbul University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, İstanbul*

³*İstanbul University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, İstanbul*

Thyroid cancer is the most common type of cancer in endocrine organ.

However, it is one of the least common among all types of cancer. Information about the genetic factors that play role in the formation of thyroid cancer is increasing rapidly in recent years. The effect of oxidative DNA damage is known in the etiology of cancer. 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) is the most mutagenic type which occurred by interaction between Reactive oxygen species (ROS) and DNA. In the first step of 8-OHdG repair mechanisms, 8-oxo-deoxyguanosine DNA glycosylase 1 (hOGG1) enzyme have a part. Polymorphisms in genes encoding DNA repair proteins can lead to diseases such as cancer, because these polymorphisms may lead to inter individual differences in DNA repair capacity. The purpose of the study is to determine whether there is an association between polymorphism hOGG1 Ser326Cys and the risk of thyroid cancer. The study included 65 patients diagnosed with thyroid cancer and patients in the same age group with 98 healthy volunteers were included. A 5-ml EDTA blood sample was drawn from each subject for genomic DNA isolation. hOGG1 Ser326Cys polymorphism was determined by real-time PCR method. The genotype distribution of the hOGG1 Ser326Cys polymorphism was not different in patients and controls (P=0.65). In this study, the relationship with risk of thyroid cancer of hOGG1 Ser326Cys polymorphism were analyzed. This polymorphism was not shown to be associated with risk of thyroid cancer.

PS-01 66

NOTCH3 C381T ve G686A polimorfizmleri ile akciğer kanseri arasındaki ilişkinin araştırılması

Yağcı Emine¹, Değirmenci İrfan¹, Özbayer Cansu², Saydam Faruk³, Ak Güntül⁴, Üstüner Derya⁵, Mutlu Fezan⁶, Güneş Hasan Veysi¹, Metintaş Muzaffer⁴

¹*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE.*

²*Dumlupınar Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Kütahya, TÜRKİYE.*

³*Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Rize, TÜRKİYE.*

⁴*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE.*

⁵*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eskişehir, TÜRKİYE.*

⁶*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE.*

Akciğer kanseri hava yolu epitel hücrelerinin kontrolsüz çoğalması sonucu oluşan bir hastalıktır. Kalıtsal faktörlerin akciğer kanserindeki rolü araştırılmış, birinci derece akrabalarında kanser görülen kişilerde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle akciğer kanserinin gen polimorfizmleri ile ilişkisinin belirlenmesi hastalığın erken prognozunda önem taşımaktadır. NOTCH sinyal yolağı, organ oluşumu ve morfogeneizde çeşitli görevler üstlenerek çoğalma, farklılaşma ve apoptozu etkiler.



Notch aktivasyonunun kanserli hücrelerde anormal proliferasyona neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma akciğer kanseri hastalarında NOTCH3 C381T ve A684G polimorfizmlerinin sıklığını belirlemek, akciğer kanserinde genetik yatkınlık ilişkisini araştırmak amacıyla planlandı. Çalışmada; akciğer kanseri tanısı konan 100 hasta ve 100 sağlıklı bireyden alınan kan örneklerinden DNA izolasyon kiti kullanılarak genomik DNA izole edildi. PCR metodu ile NOTCH3 geni C381T ve A684G bölgeleri ilgili primerler kullanılarak çoğaltıldıktan sonra Acil ve MwoI ile kesilerek %3'lük agaroz jelde değerlendirildi. Çalışma sonunda, NOTCH3 geni C381T ve A684G polimorfizmleri için hasta ve kontrol grupları genotip ve alel frekansları bakımından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Akciğer kanseri hastalarında C381T polimorfizmi açısından, %73-C ve %27-T aleli bulunurken, kontrol grubunda; %61.5-C, %38.5-T aleli tespit edilmiştir. Genotipler açısından değerlendirildiğinde, akciğer kanseri hastalarında %46-CC genotipi, %54-CT genotipi belirlenirken, kontrol grubunda %25-CC genotipi, %2-TT genotipi, %73-CT genotipi belirlenmiştir. Yine, akciğer kanseri hastalarında A684G polimorfizmi açısından, %52-A aleli ve %48-G aleli bulunurken, kontrol grubunda; %66.5-A, %33.5-G aleli tespit edilmiştir. Genotipler açısından değerlendirildiğinde, akciğer kanseri hastalarında %9-AA, %5-GG, %86-AG genotipi belirlenirken, kontrol grubunda %39-AA, %6-GG, %55-AG genotipi belirlenmiştir. Sonuç olarak NOTCH3 C381T ve A684G polimorfizmleri akciğer kanseri ile ilişkili bulunmuştur.

The investigation of the association between NOTCH3 C381T and G686A polymorphism and lung cancer

Yağcı Emine⁴, Değirmenci İrfan¹, Özbayer Cansu², Saydam Faruk³,
Ak Güntülü⁴, Üstüner Derya⁵, Mutlu Fezan⁶, Güneş Hasan Veysi¹,
Metintaş Muzaffer⁴

¹*Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Eskisehir, TURKEY.*

²Dumlupinar University, School of Health Sciences, Kutahya, TURKEY.

³Rize Recep Tayyip Erdogan University, Medical Faculty, Department of Medical Biology and Genetic, Rize, TURKEY.

⁴Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Chest Diseases, Eskisehir, TURKEY.

⁵Eskisehir Osmangazi University, Vocational School of Health Services, Eskisehir, TURKEY.

⁶Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Biostatistics, Eskisehir, TURKEY.

Lung cancer is a disease caused by uncontrolled proliferation of airway epithelium cells. It has been investigated the role of hereditary factors in the development of lung cancer and established increasing risk of lung cancer in patient's first-degree relatives. Therefore, determination of association with gene polymorphism of lung cancer is important in prognosis. Notch

signaling pathway plays role in organogenesis and morphogenesis and effects on cell differentiation, proliferation, apoptosis. It is shown that notch activation causes abnormal proliferation in cancer cells. This study was designed to determine frequency of NOTCH3 C381T and A684G polymorphisms and investigate relationship with genetic predisposition of development of lung cancer. In this study, venous blood samples were obtained from 100 patients with lung cancer and 100 control and genomic DNA was isolated by using DNA isolation kit. NOTCH3 gene C381T and A684G regions were amplified with polymerase chain reaction method then digested with AclI and MwoI. Products were evaluated by 3% agarose gel electrophoresis. At the end of the study, NOTCH3 gene C381T and A684G regions was found statistically significant difference when evaluated in terms of genotype and allele frequencies. The allele distributions were: patients with lung cancer, C-73%, T-27%; controls C-61,5%, T-38,5%. The genotype distributions were: patients, CC-46%, CT-%54; controls CC-25%, TT-2%, CT-73%. The allele distributions were: patients, A-52%, G-48%; controls A-66,5%, G-33,5%. The genotype distributions were: patients, AA-9%, GG-%5, AG-%86; controls AA-39%, GG-6%, AG-55%.

In a conclusion we found significant association between NOTCH3 C381T and A684G polymorphism and lung cancer risk.

PS-01 67

5- Flourourasil uygulanan insan servikal kanser (HeLa) ve sağlıklı düz kas (T/G HA-VSMC) hücre hatlarında quercetin ve naringin flavonoidlerinin antikanser, antagonistik ve kemopreventif etkileri

Doğanlar Zeynep Banu¹, Doğanlar Oğuzhan², Doğan Ayten¹, Kazar Gamze Altıntaş³, Şen Ece³

¹Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Edirne

²Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Edirne; Trakya Üniversitesi, Teknoloji Araştırma ve Geliştirme Merkezi (TÜTAGEM), Edirne

³Trakya Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Edirne

Flavonoidler bitkisel kaynaklı sekonder metabolitlerdir. Bu moleküllerin antioksidan, antiviral, antiinflamatuar özelliklerinin yanı sıra antikanserojen özelliklerinin olduğu ve bu etkiyi kanser hücrelerinin proliferasyon, angiyojenez, invazyon ve metastazının engellenmesi yolu ile yaptığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bunun yanı sıra flavonoidler günümüzde kemoterapik ajanların oluşturduğu doku hasarı tamirinde de kullanılmaya başlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda yüksek biyolojik aktiviteye sahip olan quercetin ve naringin flavonoidlerinin, kemoterapi ajanı olarak kullanılan 5-Fluorourasil (5-FU) ile kombine kullanımının etkilerini T/G (insan sağlıklı aort kası) ve HeLa (serviks kanseri) hücre

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA TTGA
 AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG
 GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
 TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
 CGGTGT TACGTC CGGTGT TACGTC CGGTGT TACGTC
 ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
 CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
 ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
 CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
 AGGCCG TGGGTT AGGCCG TGGGTT AGGCCG TGGGTT
 GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



serisinde araştırmayı amaçladık. Çalışmada 5-FU'nun IC50 değeri MTT testi ile 150 µM ve 48. saat olarak belirlendi. Hem T/G hem de HeLa hücrelerine 150 µM 5-FU, 100 µM quercetin ve naringin ayrı ayrı ve kombine olarak uygulandı. Uygulama süresinin sonunda hücrelerdeki DNA hasarı RAPD ile, bazı apoptotik (Bcl-2 ve Bax) ve antioksidan genlerin (süperoksit dismutaz ve katalaz) ifadeleri ise qRT-PCR ile belirlendi. Çalışma sonucunda 5-FU'nun T/G hücrelerinde oksidatif strese neden olarak, SOD ve CAT enzimlerinin gen ifadelerinde önemli artışlara neden olduğu ve DNA hasarı meydana getirdiği, flavonoidler ile kombine olarak uygulandığında ise meydana gelen oksidatif stresin ve DNA hasarının azalmasına neden olduğu saptandı. Flavonoidler tek başına uygulandıklarında HeLa hücre serisinde %38 ve %14'lük bir azalma oluşturdu, ancak Quercetin+Naringin kombinasyonu 100 µM konsantrasyonda 5-FU uygulaması ile aynı oranda ölüm oluşturdu. Tek ve kombine flavonoid uygulaması sağlıklı hücre hatlarında istatistik anlamda önemli bir ölüm oluşturmadı. Ancak Quercetin+Naringin flavonoidlerinin kombine olarak 5-FU ile birlikte kullanıldığında antagonistik bir etki yarattığı ve 5-FU'nun etkisini baskıladığı gözlemlendi. Elde edilen sonucun klinik kemoterapide oldukça önemli olduğu düşünülmektedir.

Anticancer,antagonistic and chemopreventive effect of quercetin and naringin flavonoids on 5- Flourourasil treated human servical cancer (HeLa) and smoot muscle (T/G HA-VSMC) cell lines

Doğanlar Zeynep Banu¹, Doğanlar Oğuzhan², Doğan Ayten¹, Kazar Gamze Altıntaş³, Şen Ece³

¹Trakya University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Edirne, Türkiye

²Trakya University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Edirne; Trakya University, Technology Research and Application Center (TUTAGEM), Edirne, Türkiye

³Trakya University, Faculty of Science, Department of Biology, Edirne, Türkiye

Flavonoids are plant-derived secondary metabolites. The antioxidant, antiviral, anti-inflammatory properties via inhibition of cell proliferation, angiogenesis, invasion and metastasis of these molecules are well documented. In current, flavonoids are also used for repair of tissue damage generated by chemotherapeutic agent. Therefore, we aimed to investigate the effect of single and combined application of quercetin and naringin, have high biological activity, 5-Flourourasil (chemotherapy agent, 5-FU) on smooth thoracic aorta (T/G HA-VSMC) and servical cancer (HeLa) cell lines. In the present study, IC50 value of 5-FU was determined as 150 µM and 48 h by MTT assay. T/G and HeLa cells were treated with single and combined, quercetin, naringin (100 µM) and 5-FU (150 µM) for 24 and 48 hours. At the end of the treatment, total DNA damage and expression profiles of antioxidant [(superoxide

dismutase (SOD), catalase (CAT)], apoptosis inhibitor (Bcl-2) and apoptosis regulator (Bax) genes were determined by RAPD assay and qRT-PCR, respectively. 5-FU exposure alone caused oxidative stress, DNA damage and upregulation of SOD and CAT expression while oxidative stress induced DNA damage have been found decreased in T/G cells treated with 5-FU+flavonoid combination. When administered alone, flavonoids caused decrease in cell viability (38% and 14%) in HeLa but combination of flavonoids (100 µM) caused cell death, same as 5-FU. No significant mortality was found in single and combined application of flavonoids in T/G. However, 5-FU+flavonoid combination caused antagonistic effects and suppressed effectiveness of 5-FU. It was suggested that this result is important for clinical chemotherapy.

PS-01 68

Matrin' in HT29 Hücre Hattı Üzerindeki Sitotoksik Etkisinin Araştırılması

Tetik Vardarlı Aslı, Bozok Çetitaş Vildan, Düzgün Zekeriya, Erdem Ceren, Erkin Selin, Eroğlu Zuhal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Kolon kanseri, tüm dünyada en sık teşhis edilen kanser türlerinden biridir ve morbidite /mortalitenin en önemli sebebi olarak tanımlanmaktadır. Saphora flavescens köklerinden elde edilen matrine çeşitli kanser türlerine karşı anti-proliferatif ve pro-apototik etki göstermektedir. Bununla birlikte kolon kanseri üzerindeki anti-metastatik etkisi ve ilişkili mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, alkaloid yapıya sahip olan matrine' nin 72 saatlik farklı dozlarda insan kolon kanseri olan HT29 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Matrine' nin HT29 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisinin belirlenebilmesi için hücreler 0,25, 0,5 1 1,5, 2 ve 2,5 mg/ml matrin ile muamele edilmiş ve xCELLigence (Roche, Mannheim, Almanya) cihazı kullanılarak hücre canlılıkları belirlenmiştir. Bulgular: Sitotoksisite analizlerine göre Matrine' nin artan konsantrasyonları ile muamele edilen HT29 hücre hattının canlılığının, doza ve zamana bağlı olarak azaldığı belirlenmiştir. Matrine' nin 49 saatte doza bağlı sitotoksik etki gösterdiği ve uygun apoptotik doz bu saat için 0,363 mg/mL olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamız insan kolon kanser hücrelerinde matrine' nin 49. Saatte ve 0,363 ng/mL dozda en etkin değerde apoptozu uyardığını göstermiştir.

TCCACG AAGCGG AGTGG TCCACG AAGCGG AGTGG TCCACG AAGCGG AGTGG TCCACG AAGCGG AGTGG
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTAT TCGTAC CGGTAT TCGTAC CGGTAT TCGTAC CGGTAT TCGTAC CGGTAT TCGTAC
ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
GGAGTG GGAGTG GGAGTG GGAGTG GGAGTG GGAGTG GGAGTG GGAGTG GGAGTG GGAGTG
ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG
AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Determination of Cytotoxic Effect of Matrine on HT-29Cell Line

Tetik Vardarlı Aslı, Bozok Çetitaş Vildan, Düzgün Zekeriya, Erdem Ceren, Erkin Selin, Eroğlu Zuhul

Ege University Medical Faculty, Department of Medical Biology, İzmir

Aim: Colon cancer is one of the most frequently diagnosed cancer type worldwide and defined as major cause of morbidity and mortality throughout the world. Matrine extracted from saphora flavescens root and It has been demonsrated that matrine indicates pro-apoptotic and anti-proliferative effect in many types of cancer. However, anti-metastatic effect on colon cancer and related mechanism have not been elucidated yet. In this study, we aimed to investigate the apoptotic and cytotoxic effects of different doses of matrine administered to colon cancer cells (HT29) for 72 h. Material-Method: HT29 cells were treated with different (0,25-2,5 mg/ml) concentrations for 72 hours and cell viability measurements were carried out with xCELLigence device to determine the cytotoxic effects of Matrine.

Results: According to the cytotoxicity assay, It was determined that 'treatment with increasing concentrations of Matrine, decreased the viability of the HT29 cell line in a dose and time dependent manner. Matrine had a cytotoxic effect in a dose dependent manner for a 49 h incubation period and the optimum apoptotic dose was found to be 0,363 mg/mL.

Conclusions: Our sudy showed that matrine effectively induced apoptosis via when it was administered to human colon cancer cells at 0.363 ng / ml for 49 h.

PS-01 69

Liken Sekonder Metabolitlerinden Diffraktaik Asidin Rahim Ağzı Kanseri Hücre Kültüründe (HeLa) Antikanser Özelliklerinin Belirlenmesi

Kızıl Hamit Emre¹, Ağar Güleray³, Anar Mustafa²

¹Bayburt Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Bayburt, Türkiye

²Atatürk Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Erzurum, Türkiye

³Atatürk Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Erzurum, Türkiye

Diffraktaik asit özellikle Anadolu'da yayılım gösteren birçok likenin etken maddesidir. Likenlerin ürettikleri bu maddelerin çoğu asit özelliği gösterdiği için bunlara karakteristik olarak "liken asitleri" denilmektedir. Yüzyıllardır halk sağlığında kullanılan likenlerden ürettikleri sekonder metabolitlerine göre değil morfolojik yapılarına bakılarak istifade edilmiştir. Bundan dolayı önceleri

kullanılan likenlerin çok özel sekonder metabolitleri kimyasal olarak tam aydınlatılamamıştır. Diffraktaik asit, antioksidatif, antimikrobiyal, antifungal ve antiviral özellik gösteren bir liken asididir. Bu çalışmada diffraktaik asidin insan rahim ağzı kanser hücre hattındaki (HeLa) sitotoksik ve antiproliferatif etkilerini LDH salınımı, WST-1 ve Real Time PCR yöntemleriyle tespit etmeye çalışıldı. Sağlıklı hücre hattı olan HUVEC üzerine etkisi ise RT-CES yöntemiyle gözlemlenmiştir.LDH salınımı ve WST-1 testlerine göre Diffraktaik asidin 12,5µg/mL, 50µg/mL ve 100µg/mL'lık dozlarının HeLa hücre kültüründe düşük sitotoksik ve antiproliferatif özellik gösterdiği belirlenmiştir. Ancak proliferasyon belirteç geni olan Topo II alfa ekspresyonuna real time pcr yöntemiyle bakıldığı zaman 12,5µg/mL'lık dozun en yüksek antiproliferatif özellik taşıdığı, 50µg/mL ile 100µg/mL'lık dozların ise proliferasyonu daha düşük ve etkisiz miktarlarda azalttığı tespit edilmiştir. Sağlıklı hücre hattı olan HUVEC hücreleriyle yapılan çalışma kontrol olarak kullanılmış ve insan endotel hücrelerinde (HUVEC) diffraktaik asidin antiproliferatif ve sitotoksik etki göstermediği bulunmuştur.

Sonuç olarak Diffraktaik asidin 12,5 µg/mL'lık dozunun ileri kanser çalışmalarında kullanılabileceği, bu dozun sağlıklı hücreler için öldürücü etki göstermediği tespit edilmiştir. Gelecekte yapılacak olan in vivo çalışmalar ve diffraktaik asit etki mekanizması çalışmaları sonucu bu bileşiğin etkili bir antikanser ajan olarak tanımlanmasını sağlayacaktır.

Determination of Anticancer Properties of Lichen Secondary Metabolite Diffractaic acid on Human Cervical Cancer (HeLa) cell line

Kızıl Hamit Emre¹, Ağar Güleray³, Anar Mustafa²

¹Vocational School of Health Services, Bayburt University, Bayburt, Turkey

²Department of Molecular Biology and Genetics, Atatürk University, Erzurum, Turkey

³Department of Biology, Atatürk University, Erzurum, Turkey

Diffractaic acid is a metabolite of various lichens which spreads especially in Anatolia. Because of many of these substances that produce by lichens have acidic properties, they called by lichen acids. For centuries,the lichens have been used in public health benefit by looking at the morphology,rather than the secondary metabolites they produce. Therefore, a lot of lichen secondary metabolites that used a special chemical has not been elucidated. Diffractaic acid is a lichen acid that has antioxidative,antimicrobi al,antifungal and antiviral properties. In this study,cyotoxic and antiproliferative effects of diffractaic acid was determined on HeLa cell line by LDH leakage, WST-1 and Real Time PCR assays. Effects of diffractaic acid on healthy cells (HUVEC) was determined by RT-CES assay. Due to LDH leakage and WST-1 assays 12,5µg/mL, 50µg/mL and 100µg/mL doses of diffractaic acid showed low cytotoxicity and antiproliferative effect. However,when we checked the topo II alfa which is proliferation marker gene by real time pcr assay,we observed that 12,5µg/mL dose was the highest antiproliferative

TCCACG AAGCGG AGCTCT GGACAG TATCCA CCGTAC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGAGTTG AAGAGATAGAA AGGATT CACTAC AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTACG ATTCAG CTGCTC TATGCG ACACCATCT CGAGTTG ATAAGAGTTG AAGAGATAGAA AGGATT CACTAC AGGCGG GGCTAG AGTG TTTA AGCG GGACAG TATCCA CCGTAC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGAGTTG AAGAGATAGAA AGGATT CACTAC AGGCGG GGCTAG TCCACG AAGCGG AGCTCT GGACAG TATCCA CCGTAC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGAGTTG AAGAGATAGAA AGGATT CACTAC AGGCGG GGCTAG TCCACG AAGCGG AGCTCT GGACAG TATCCA CCGTAC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGAGTTG AAGAGATAGAA AGGATT CACTAC AGGCGG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Eethiye



concentration and it was also observed that 50µg/mL and 100µg/mL doses reduced the proliferation low and ineffective. Studies with healthy cells which was used as control showed that diffractaic acid did not show cytotoxic and antiproliferative properties. Consequently, 12,5 µg/mL dose of diffractaic acid can be used in the advanced cancer treatment studies and this dose has been found to show lethal effects to healthy cells. In the future, In vivo and diffractaic acid mechanism studies will allow the identification of this compound as an effective anticancer agent.

PS-01 70

Trakya Bölgesi'ndeki Kolorektal Kanserli Hastalarda Sitokrom P4501A1 Gen Polimorfizminin Genotiplerinin Malondialdehit İle İlişkinin Araştırılması

Ay Arzu¹, Alkanlı Nevra², Gülyaşar Tevfik¹, Sipahi Tammam¹, Çiçin İrfan³, Koçak Zafer⁴

¹Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik A.D., Edirne

²Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik A.D., İstanbul

³Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji A.D., Edirne

⁴Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi A.D., Edirne

Kolorektal kanser (KRK), hem genetik hem de çevresel faktörler ile gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır. Sitokrom P450 1A1 (CYP1A1) geni xenobiyotik metabolizmasında rol alan CYP1A1 proteinini kodlamaktadır. Çalışmamızda Trakya Bölgesi'ndeki KRK'lı hastalarda CYP1A1 gen polimorfizminin genotipleri ile plazma malondialdehit seviyesi arasındaki olası ilişkiyi belirlemeyi amaçladık. KRK'lı hasta grubu 139 kişiden, kontrol grubu 146 kişiden oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol gruplarından EDTA'lı tüplere alınmış kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı. CYP1A1 (rs:1048943) gen polimorfizminin genotipleri RT-PCR cihazıyla belirlendi. Plazma MDA seviyesi spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. KRK'lı hasta ve kontrol gruplarının CYP1A1 (rs:1048943) gen polimorfizminin CT ve TT genotiplerine göre plazma MDA değerleri istatistiksel olarak Mann-Whitney U testine göre karşılaştırıldı. CYP1A1 gen polimorfizminin CT ve TT genotipleri ile plazma MDA seviyeleri KRK'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05). Bulgularımıza göre kanser riski taşıyan kişilerde CYP1A1 gen polimorfizminin genotiplerinin MDA ile birlikte değerlendirmesinin hastalığın erken tanısı için önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Study Of The Relationship Between The Genotypes Of Cytochrome P4501A1 Gene Polymorphism And Malondialdehyde In Colorectal Cancer Patients From The Trakya Region

Ay Arzu¹, Alkanlı Nevra², Gülyaşar Tevfik¹, Sipahi Tammam¹, Çiçin İrfan³, Koçak Zafer⁴

¹Trakya University, Faculty Of Medicine, Department Of Biophysics, Edirne

²Haliç University, Faculty Of Medicine, Department Of Biophysics, İstanbul

³Trakya University, Faculty Of Medicine, Department Of Medical Oncology, Edirne

⁴Trakya University, Faculty Of Medicine, Department Of Radiation Oncology, Edirne

Colorectal cancer (CRC) is a multifactorial disease which develops due to both genetic and environmental elements. The cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) gene codes the CYP1A1 protein which plays a role in the xenobiotic metabolism. Malondialdehyde (MDA), which is a product of lipid peroxidation, has an important role in development of many diseases, as well as cancer. In this study, our aim was to define the possible relationship between the genotypes of CYP1A1 gene polymorphism and plasma malondialdehyde in CRC patients from the Trakya Region. The CRC patient group was made up of 139 people while the control group consisted of 146 people. Blood samples from both the patient and control groups which were put in vacuum tubes with EDTA were used for DNA isolation. The genotypes of CYP1A1 (rs:1048943) gene polymorphism were identified through usage of a RT-PCR device. The plasma MDA levels were assessed through the spectrophotometric method. The plasma MDA values of CRC patient and control groups were statistically compared to each other with the Mann-Whitney U test according to the CT and TT genotypes of the CYP1A1 (rs:1048943) gene polymorphism. The plasma MDA levels of the CRC patient group with CT and TT genotypes of CYP1A1 gene polymorphism were found to be significantly high in comparison to the control group (p<0.05). In accordance with our findings, we believe that consideration of the genotypes of the CYP1A1 gene polymorphism together with MDA can be important for early diagnosis of cancer in people who carry risk of developing the disease.



PS-01 71

Temsirolimus ve zoledronik asit kombinasyonu glioblastom hücrelerinde miR-222 ve mir-137 ifadelerinin regülasyonu ile apoptozu indükler

Çalışkan Kurt Cansu¹, Mutlu Zeynep¹, Özalp Özgün¹, Göker Bakiye¹,
Oktar Nezih², Gündüz Cumhuri¹, Biray Avcı Çığır¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İzmir

Glioblastom, yetişkinlerde en yaygın görülen, agresif, malign, primer beyin tümörüdür. Sirolimus esteri olan temsirolimus(TEM), intrasellüler sinyal yollarında etkilidir, mTOR inhibitörüdür, anti-tümör aktivitesine sahiptir. FDA onaylı, azot içerikli bifosfonat olan zoledronik asit(ZA), tümör hücreleri büyümesini inhibe eder. Çalışmamızda TEM+ZA kombinasyonunun glioblastom hücrelerine uygulanarak doz ve zaman bağımlı sitotoksik, apoptotik etkilerini belirlenmesi ve miRNA ekspresyon seviyelerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda U87-MG hücrelerine 24,48,72 saat boyunca sırasıyla 100µM-100pM ve 100µM-10µM logaritmik doz aralıklarında TEM ve ZA etken maddeleri uygulandı ve ajan verilmeyen hücreler kontrol grubu olarak değerlendirildi. Etken maddelerin ayrı ayrı ve kombinasyon olarak U87-MG hücrelerindeki zaman ve doz bağımlı sitotoksitesi WST-1 testi ile belirlendi. İlaçların kombinasyonunun uygun dozlarını analiz etmek, etkilerini belirlemek amacıyla kombinasyon indeksi(CI) izoblogram analizi kullanıldı. Etken maddelerin apoptotik etkileri AnnexinV ile, miRNA ekspresyonu üzerine etkisi RT-qPCR kullanılarak gerçekleştirildi. TEM'in ve ZA'nın zamana ve doza bağlı IC50dozu sırasıyla 48.saate 47,41µM ve 72.saate 20µM olarak belirlendi. TEM+ZA kombinasyonu sinerjistik olarak bulundu ve CI değerleri sırasıyla ED50 1,68µM ve 0,81µM olarak belirlendi. AnnexinV sonuçları kontrol hücreleri ile karşılaştırıldığında, TEM'in ve ZA'nın IC50dozunun sırasıyla 32,7kat ve 36kat apoptozu indüklediği ve TEM+ZA kombinasyonunun ED50dozunun 82kat apoptozu arttırdığı gözlemlendi. miRNA ekspresyon sonuçları kontrol hücreleri ile karşılaştırıldığında, TEM+ZA kombinasyonunun onkogenik mir-130a-3p, mir-130b-3p, mir-141-3p, mir-144-3p, mir-182-5p, mir-183-5p, mir-187-3p, mir-216a-5p ve mir-222-5p'nin ifadelerini 2-9kat azalttığı, tümör süpresör miR-137'in ifadesini 12,83kat arttırdığı bulunmuştur. Bu çalışma ile TEM+ZA kombinasyonu glioblastom hücrelerine ilk defa tarafımızdan uygulanmış olup, yeni bulgular TEM+ZA kombinasyonunun glioblastom prognozunda miRNA hedefli bir tedavi sağlamada önemli olabileceğini ve öncü hedef maddeler olarak kullanılabilirliğinin ileri araştırmalar ile sorgulanması gerektiğini göstermiştir.

The combination of temsirolimus and zoledronic acid induce apoptosis via regulation of miR-222 and mir-137 expressions in glioblastoma cells

Çalışkan Kurt Cansu¹, Mutlu Zeynep¹, Özalp Özgün¹, Göker Bakiye¹,
Oktar Nezih², Gündüz Cumhuri¹, Biray Avcı Çığır¹

¹Department of Medical Biology, School of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

²Department of Neurosurgery, School of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

Glioblastoma (GBM) is the most common, aggressive, malignant, primary brain tumor in adults. Temsirolimus (TEM), that is ester of sirolimus, effective in intracellular signaling pathways, a specific mTOR inhibitor. Zoledronic acid (ZA), that is nitrogen-containing bisphosphonate, inhibits tumor cell growth. In study, we aimed to evaluate cytotoxic and apoptotic effects of combination of TEM+ZA on glioblastoma cells and determine miRNA expression level alterations. U-87MG cells were treated with TEM and ZA of appropriate dose range. Cytotoxic effect of TEM+ZA combination was evaluated by using WST-1. Combination index (CI) isobologram analysis was used for analyzing the appropriate dose of drugs and determining effects of drugs on cells. Apoptosis assays were performed by using Annexin V-FITC Kit. The RT-qPCR was used for miRNA expressions analysis. In U-87MG cell line IC₅₀ doses of TEM and ZA were found as 41.4 μM and 20 μM, respectively. Also the combination of TEM+ZA was determined as synergistic with CI values found as ED₅₀ 1.68 μM TEM and 0.81 μM ZA. Results showed that IC₅₀ dose of TEM and ZA induced apoptosis 32.7 fold and 36 fold, respectively and ED₅₀ dose of TEM+ZA combination increased apoptosis 82 fold compared to control cells. Besides, we have shown oncogenic mir-130a-3p, mir-130b-3p, mir-141-3p, mir-144-3p, mir-182-5p, mir-183-5p, mir-187-3p, mir-216a-5p and mir-222-5p expression levels have been reduced 2-9 fold and tumor suppressor miR-137 expression level has been increased 12.83 fold in TEM+ZA combination treated cells. In this study, the combination of TEM+ZA was applied on glioblastoma cells for the first time by us. These outcomes showed that TEM+ZA combination can be important in prognosis of glioblastoma and it is necessary to question whether they could be pioneering target drugs in glioblastoma treatment with further research.

PS-01 72

Malign mezotelyoma olgularında plazma paraoksonaz 1 enzim aktivitelerinin değerlendirilmesi

Turgut Coşan Didem¹, Ak Güntülü², Çolak Emine¹, Soyocak Ahu¹,
Dal Aylin¹, Çolak Ertuğrul³, Güneş Hasan Veysi¹, Metintas Muzaffer²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AACGGG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGT TAGTCC CGGTGT TAGTCC CGGTGT TAGTCC CGGTGT TAGTCC
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC CAATAT CTCTAC CAATAT CTCTAC CAATAT CTCTAC CAATAT
CTCTCA GAGGCG CTCTCA GAGGCG CTCTCA GAGGCG CTCTCA GAGGCG
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Akciğer ve Plevra Kanseri Uygulama ve Araştırma Merkezi

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Malign mezotelyoma (MM) plevra, periton ve perikardı saran mezotelyum'dan köken alan, prognozu zayıf bir primer malign tümördür. MM tanısı almış olguların yaklaşık % 80' inde asbest teması olduğu bildirilmektedir. Asbest maruziyeti fiber-yüze reaktivitesi, inflamatuvar hücrelerden salınım ve mezotel hücreler gibi diğer hedef hücrelerden mitokondriyal kaynaklı olmak üzere üç şekilde reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşmasını sağlar. Artan ROS oksidatif stresin artmasını sağlayarak antioksidan enzimlerde değişimlere ve DNA hasarına sebep olur. Endojen bir antioksidan olan paraoksonaz 1 (PON1) karaciğerde sentezlenen kalsiyum bağımlı bir enzim olup lipid peroksidlerin hidrolizinde görev almaktadır. Bu çalışmada MM hastalığında etkisi olabileceği düşünülen PON1 enzim düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın hasta gurubuna, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Akciğer ve Plevra Kanseri Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne başvuran ve histopatolojik olarak kesin MM tanısı konulan 33 birey dahil edildi. Retrospektif olarak tetkikleri değerlendirilerek sağlıklı bulunan 33 birey kontrol olarak alındı. PON1 enzim aktivitesi gönüllülerden elde edilen plazmalarda enzime bağlı immüno sorbent analiz (ELISA) metodu ile 450nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Hasta ve kontrol grupları için PON1 konsantrasyonunun ortalama değerleri ve standart sapmaları sırasıyla 130,66 ± 18,41 µg/ml ve 160,26 ± 13,25 µg/ml olarak hesaplandı. Normal dağılım gösteren PON1 konsantrasyonunun gruplar arası karşılaştırılması t- testi ile yapıldı. Elde edilen sonuçlara göre gruplar arası PON1 enzim konsantrasyonunda istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir fark bulundu (p< 0,001). Sonuç olarak çalışmamızda mezotelyoma olgularında PON1 enzim düzeylerinin düşük olduğu ve asbest liflerinin solunması sonucunda meydana gelen oksidatif stresin PON1 düzeyini azaltabileceği belirlendi.

Assessment of the plasma paraoxonase 1 enzyme activities in mesothelioma cases

Turgut Coşan Didem¹, Ak Güntülü², Çolak Emine¹, Soyocak Ahu¹, Dal Aylin¹, Çolak Ertuğrul³, Güneş Hasan Veysi¹, Metintaş Muzaffer²

¹Department of Medical Biology, Medical Faculty, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey.

²Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Lung and Pleural Cancers Research and Clinical Center, Eskişehir, Turkey

³Department of Biostatistics, Medical Faculty, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey.

Malignant mesothelioma (MM) is primary malignant tumors with poor prognosis originating from mesothelium lining of

pleura, peritoneum and pericardium. Approximately 80% patients diagnosed with MM are reported the exposure of asbestos. Asbestos exposure leads to the formation of reactive oxygen species (ROS) production in three ways including fiber-surface reactivity; release from inflammatory cells and mitochondria derived ROS released from other target cells such as mesothelial cells. Increased ROS cause elevation of oxidative stress and providing changes in antioxidant enzymes and causes DNA damage. The endogenous antioxidant paraoxonase 1 (PON1) is a calcium-dependent enzyme synthesized in liver and involved in hydrolysis of lipid peroxides. This study was aimed to determine the level of PON1 enzyme thought to be the effect of mesothelioma. In patient group of the study, there were 33 individuals admitting the Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Lung and Pleural Cancer Research and Application Center and diagnosed definitive histopathological as MM. Retrospectively examined healthy 33 individuals involved in the study as control group. Plasma PON1 concentration was measured spectrophotometrically at a wavelength of 450 nm by enzyme-linked-immunosorbent-assay (ELISA) method. The mean values and standard deviations of PON1 concentration for patients and control groups were calculated as 130,66±18,41 µg/ml and 160,26±13,25 µg/ml respectively. The difference between the groups was evaluated by Student-t-test and found significantly (p< 0,001). These results show that PON1 concentration is lower in malignant mesothelioma cases and oxidative stress occurring as a result of inhalation of asbestos fibers may reduce the level of PON1 was determined.

PS-01 73

MDA-MB-231 Kanseri Hücrelerinin Çoğalmasına Üzerine Malign Meme Dokusu Stromal Hücrelerinin Etkisi ve miRNA İlişkisi

Sağlam Özlem¹, Değirmenci İrfan¹, Ünal Zehra Seda², Pöstek Gökhan³, Karaöz Erdal², Güneş Hasan Veysi¹, Utkan Zafer³

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

²Kocaeli Üniversitesi, Kök Hücre ve Gen Tedavileri Araştırma ve Uygulama Merkezi, Kök Hücre AD, Kocaeli

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kocaeli

RNA interferans (RNAi) mekanizması aracılığıyla gen ve protein ekspresyonunu düzenleyen mikroRNA'lar (miRNA) protein kodlamayan endojen RNA'lardır. Onkogen ya da tümör baskılayıcı olarak işlev görebilen miRNA'ların kansinogenezde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Kanserin moleküler temelini daha iyi anlaşılması ile yeni belirteçlerin keşfedilmesini sağlamak, prognozunu belirlemek ve sonuç olarak yeni tedavi yaklaşımları

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTTT AGCTTT AGCTTT AGCTTT AGCTTT AGCTTT
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
CGGATG GCGATG CGGATG GCGATG CGGATG GCGATG
ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT
ATAAAGGT ATAAAGGT ATAAAGGT ATAAAGGT
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGATT CACCTT AGGATT CACCTT AGGATT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



geliştirmek amacıyla miRNA'ların fonksiyonlarının ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada kanser hücreleri ile sağlıklı ve malign meme dokusundan elde edilen stromal hücrelerin ortak kültürlerinde birbirleri üzerine gösterdiği etkiler ve bu olası etkilerde miRNA'ların rolünü araştırmayı amaçladık. Bu amaçla, sağlıklı ve malign meme dokularından stromal hücreler izole edildikten sonra uygun koşullarda kültüre edildi. İmmunofenotipik özellikleri belirlenen stromal hücreler kanser hücre hattı ile yarı geçirgen membranlar aracılığıyla ortak-kültüre edildi. Ortak-kültür sonrası hücrelerin çoğalm kapasiteleri WST-1 testi ile; meme kanseri ile ilişkili olan miRNA'lar ve bu miRNA'lar ile ilişkilendirilen genlerin ifade seviyeleri gerçek zamanlı PCR ile belirlendi. Ayrıca ortak kültür sonrasında bazı sitokin ve kemokin seviyelerini belirlemek amacıyla ELISA yöntemi uygulandı. Gerçekleştirilen deneyler neticesinde malign stromal hücrelerin ortak kültür sonrasında kanser hücrelerinin çoğalm kapasitelerini arttırdığını saptadık. Ayrıca meme kanseri ile ilişkili olarak onkogenik ve tümör baskılayıcı özellikte oldukları bilinen bir takım miRNA ve onların hedefledikleri genlerin ifade seviyelerinde malign hücrelerle ortak kültür sonrasında mikroçevrenin kanser oluşumunda önemli olduğunu destekler nitelikte değişimler saptadık. Sonuç olarak, sağlıklı ve malign meme dokusu stromal hücrelerinin parakrin mekanizmalar ile kanser hücrelerinde meydana getireceği değişimlerde miRNA'lar ve onlarla ilişkilendirilen yollara özgü genlerin olası rolleri gösterilmeye ve bu bağlamda tümör mikroçevresinin tümörögenezdeki etkileri ayrıntılı şekilde ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Malign Breast Tissue Stromal Cells Effect on Proliferating of MDA-MB-231 Cancer Cells and miRNA Relationship

Sağlam Özlem¹, Değirmenci İrfan¹, Ünal Zehra Seda², Pösteği Gökhan³, Karaöz Erdal², Güneş Hasan Veyisi¹, Utkan Zafer³

¹Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty, Department of Tıbbi Biyoloji, Eskişehir

²Kocaeli University, Center for Stem Cell and Gene Therapies Research and Practice, Department of Stem Cell, Kocaeli

³Kocaeli University Medical Faculty, Department of General Surgery, Kocaeli

MicroRNAs(miRNAs) are endogenous non-coding RNAs which regulate gene and protein expression through RNA interference(RNAi) mechanism. Oncogene or tumor suppressor miRNAs play important role in tumorigenesis. Detailed analysis of miRNA functions should be investigated to discover novel markers and to determine the prognosis through better understanding of molecular basis of cancer, and to develop new treatment approach consequently. We aimed to investigate the effects of co-culture of cancer cells and stromal cells and the possible effects of miRNAs. Subsequently after isolation of stromal cells appropriate culture condition will be maintained. Characterized stromal cells will co-cultured with MDA-MB-231 cancer cell line by semi-permeable

membranes. Proliferation capacity of the experimental groups were evaluated with WST-1 assay. Expression levels of breast cancer specific miRNAs and related genes will be evaluated by real-time PCR. ELISA test will be performed to determine some of cytokine and chemokine levels. We found that increased proliferation capacity of the cancer cells after co-culture with malignant stromal cells. We found that microenvironment is important in the formation of cancer in support of the changes in the expression levels of oncogenic and tumor suppressor miRNA and their targeted genes after the co-culture with malignant stromal cells. As a conclusion, the possible roles of miRNAs on the alterations in cancer cells by paracrine mechanisms of normal and malignant breast tissues stromal cells are attempt to reveal. In the result of the performed studies with this aim, specific gene expressions of related pathways are going to be detected correlated with miRNA changes, and the effects of tumor microenvironment in tumorigenesis will be revealed in detail.

PS-01 74

Imatinib Duyarlı (K562s) ve Imatinib Dirençli (K562r) KML Hücre Serilerinde Metilprednizolonun Apoptotik Etkilerinin Gösterilmesi

Yükselen Işıl¹, Hekmatshoar Yalda², Altınok Buket², Aktan Fügen¹, Sunguroğlu Asuman², Gençtürk Zeynep³

¹Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara

Amaç : Kronik myeloid lösemi(KML) BCR-ABL füzyon geni sonucu oluşan hematopoetik neoplazidir. KML tedavisinde kullanılan Imatinib hassas ve dirençli hücreler arasındaki metabolik farklılıklar, apoptozisin indüklenmesi, hücre içi imatinib konsantrasyonu ile korelasyon göstermektedir. Çalışmamızda, Akut Lösemilerin tedavisinde kullanılmakta olan, anormal hücreleri apoptoza götürdüğü bilinen Metilprednizolonun (MP), Imatinibe dirençli olan ve dirençli olmayan KML hücreleri üzerindeki apoptotik etkisi araştırılmıştır.

Gereç Ve Yöntem : K562s(duyarlı), K562r(dirençli) hücrelerine MP uygulanarak sitotoksikite, apoptozis için etken doz saptandı. Sitotoksikite için iki hücre hattına 24., 48., 72. Saatlerde MTT testi uygulanmıştır. Apoptozis tayini akım sitometri analiziyle yapıldı.

Bulgular : K562s ve K562r hücrelerine MP uygulanarak etkin doz saptandı. K562s, K562r hücrelerine 10mM-0,1mM arasındaki dozlarda MP uygulanmıştır. MTT testi sonucunda iki hücre hattında 10mM, 5mM dozların sitotoksikiteye neden olduğu saptanmıştır. Diğer dozların uygulandığı grubun kontrol grubuyla farklılık göstermediği belirlenmiştir (p<0.001). 10mM MP dozu her iki hücre grubunda büyük oranda hücre ölümüne neden olduğundan devam



edilecek doz aralıkları 5mM-1mM aralığı olarak belirlenmiştir.4mM MP uygulanan hücrelerde kontrol grubuna ve diğer dozlarla göre önemli oranda apoptozis gerçekleşmiştir.

Tartışma : Yüksek doz MP uygulanan hücrelerde, MP dozu düştükçe apoptozise giren hücre sayısı azalmaktadır.5mM MP uygulanan hücrelerde önemli oranda hücre ölümü gerçekleştirmiştir ancak hücre sayısındaki kayıp devamında planlanan analizlerinin güvenilirliğini etkileyeceği düşünülmüştür.Bu nedenle 2.5mM-5mM arasında belirlenen dozlarla devam edilerek apoptozis için etkin doz 4mM belirlenmiştir.Metilprednizolonun, Imatinibe dirençli olan ve dirençli olmayan KML hücreleri üzerindeki metabolik,apoptotik,otofajik etkisi araştırılmaya devam edilmektedir.

Sonuç : Sonuçlara göre iki hücre grubunda 4mM MP uygulanan hücrelerde kontrol önemli oranda apoptozis gerçekleşirken, diğer dozlarda kontrol grubuyla MP uygulanan hücreler arasında anlamlı bir fark görülememiştir.

Apoptotic Effect of Methylprednisolone on Imatinib sensitive and resistant CML cell lines K562s and K562r

Yükselen Işıl¹, Hekmatshoar Yalda², Altınok Buket², Aktan Fügen¹, Sunguroğlu Asuman², Gençtürk Zeynep³

¹Ankara University Faculty Of Pharmacy Biochemisty Department, Ankara

²Ankara University Faculty Of Medicine Medical Biology Department, Ankara

³Ankara University Faculty Of Medicine Biostatistics Department, Ankara

Aim : Chronic myeloid leukemia is translocation of the molecular product of the BCR-ABL fusion gene causes hematopoietic neoplasm.Imatinib sensitive(K562s) and resistant(K562r) cells have metabolic differences among, apoptosis induction, and intracellular imatinib concentration and these are correlated.In this study Methylprednisolone(MP) used in the treatment of acute leukemia and the abnormal cells are known lead to apoptosis treated in imatinib-resistant and sensitive CML cells and apoptotic effect is explored.

Material And Method : After treating different MP doses to K562s and K562r cells, cytotoxicity, apoptosis

analysis were done. Measurements were performed at 24.,48.72. hours with MTT test and flow cytometry analysis.

Results : MP was treated to cells range of 10mM-0,1mM doses. As a result of MTT test, in both of cells cytotoxicity is demonstrated in 10mM and 5mM doses(P<0.001).No change was found compared with control group.After these results,we continue with 5mM-1mM doses preventing high death levels.4mM dose is our most effective dose for apoptosis compared to controls and other doses.

Discussion : In MP treated cells, apoptosis decreases with lower MP doses.For 5mM dose, death was high but this will cause negative effect on results of following experiments.Then we continue experiments with 2.5mM-5mM dose ranges and found

the effective dose is 4mM for apoptosis. We are studying on metabolic,apoptotic,autophagic effects of MP on CML cells.

Conclusion : According to our results, 4mM MP dose is the most effective dose for both of K562s and K562r cells compared to control groups.

PS-01 75

PINK1-AS lncRNA'sının HCT116 kolon kanseri hücre hattındaki etkisinin araştırılması

Temiz Ebru, Öztuzcu Serdar, Ergun Sercan, Dağlı Hasan, Korkmaz Murat, Kırkbeş Sevil, Ulaşlı Mustafa, Arslan Ahmet

Gaziantep Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gaziantep

Kanser dünyada kalp ve damar hastalıklarından sonra dünyada görülme sıklığı en çok olan hastalıktır. Kolon kanseri dünyada en çok görülen üçüncü kanser türüdür. Kolon kanseri oluşmasının birçok sebebi bulunmaktadır örneğin çevresel faktörler, epigenetik faktörler. Kolon kanserinde epigenetik faktörlerden biri olan lncRNA (uzun kodlamayan RNA)'nın ifadesinde oluşan düzensizlikler gösterilmiştir. lncRNA'lar ve miRNA'lar birbirleriyle etkileşime girdiği ve hücre içerisinde çeşitli yolları etkilediği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, DNA yanlış eşleşme onarım mekanizması eksik olan hücrelerde, lncRNA (PINK1-AS)'nın seviyesi artırılmıştır. Bunun sonucunda hedeflediği PINK1 gen ifadesini azalarak hücreyi programlanmış ölüme götürdüğü bulunmuştur. HCT 116, DNA yanlış eşleşme onarım eksikliği olan kolon kanseri hücre hattı, kullanılmıştır. HCT 116 PINK1-AS'i hedefleyen miRNA inhibitörlerine (anti-miR-122-5p, anti-miR-490-3p, anti-miR-34a-5p, anti-miR-449c-5p) maruz bırakıldı. Bu hücre soyundan total RNA izolasyonu yapıp, cDNA sentezi yapıldı. Real Time PCR metodu kullanılarak PINK-AS, PINK1 ve PTEN genlerinin ifade düzeylerine bakıldı. miRNA inhibitörleri verilen HCT 116 hücre soyunun apoptozis düzeyini belirlemek için flow-sitometri cihazı kullanıldı. Yapılan çalışmada elde edilen bulgulara göre, miRNA inhibitörleri verilen hücrede negatif kontrole göre PINK-AS, PINK1 ve PTEN gen ekspresyonu ve apoptozis seviyesinde anlamlı bir etki gözlenmemiştir. İleride yapılacak çalışmalarla lncRNA ve miRNA etkileşimleri çok daha iyi anlaşılacaktır.

The investigation of the effect of PINK1-AS lncRNA in HCT116 colon cancer cell line

Temiz Ebru, Öztuzcu Serdar, Ergun Sercan, Dağlı Hasan, Korkmaz Murat, Kırkbeş Sevil, Ulaşlı Mustafa, Arslan Ahmet

University of Gaziantep, Department of medical biology, Gaziantep

Cancer has the most frequent incidence in the world after heart and vascular disease. Colon cancer is the third most seen of all cancers in the world. There are various causes for the development of colon

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
 AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
 GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
 TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
 CCGTAC TACGTC CCGTAC TACGTC CCGTAC TACGTC
 ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
 GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AAGGTTT CACCTT AAGGTTT CACCTT AAGGTTT CACCTT
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
 CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
 AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



cancer including environmental factors and epigenetic factors. The expression of LncRNA (long non-coding RNA) was found to have many dysregulations in colon cancer. LncRNAs and miRNAs were observed to interact with each other and affect various pathways inside the cell. In a recent research, the level of LncRNA (PINK1-AS) was increased in the DNA mismatch repair deficient cells. As a result, the expression of PINK1, the target of LncRNA (PINK1-AS), was decreased and programmed cell death was observed. In our study, HCT 116 that is a DNA mismatch repair deficient colon cancer cell line, was transfected with miRNA inhibitors (anti-miR-122-5p, anti-miR-490-3p, anti-miR-34a-5p, anti-miR-449c-5p) targeting PINK1-AS. Total RNA isolation and cDNA synthesis was performed after transfection. The expression of PINK-AS, PINK1 and PTEN was determined using Real Time PCR. In addition, apoptosis was analysed using flow cytometry. The results have illustrated that there was not a significant difference in the level of PINK-AS, PINK1 and PTEN gene expression and in apoptosis of HCT116 transfected with miRNA inhibitors compared to negative control. In future studies, LncRNA and miRNA interactions will be better understood.

PS-01 76

2-Amino-5-Nitrobenzonitril'in Potansiyel Antikanser Etkisinin Araştırılması

Anar Mustafa¹, Kızıl Hamit Emre², Ağar Güleray³, Ülker Akal Zeynep⁴, Bayram Sinan⁵

¹Atatürk Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Erzurum, Türkiye

²Bayburt Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Bayburt, Türkiye

³Atatürk Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Erzurum, Türkiye

⁴Fatih Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁵Bayburt Üniversitesi, Bayburt Eğitim Fakültesi, Bayburt Türkiye

Günden güne yayılmakta olan kanser vakalarında yeni yeni çalışmalar ve maddeler üretilmekte ve kullanılmaktadır. Üretilen maddelerin ucuz ve etkili olması çalışılması planlanan maddelerde aranmakta olan en önemli iki özelliktir. Bu çalışmada kullanılan 2-amino-5-nitrobenzonitril bileşiğinin HeLa kanser hücre hattı üzerine sitotoksik ve proliferatif etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. 2-amino-5-nitrobenzonitril'in HeLa hücre hattı üzerinde sitotoksik etkisi LDH salınımı yöntemi ile belirlenmiştir. Ayrıca 2-amino-5-nitrobenzonitril'in hücre canlılığına olan etkisi ise WST-1 yöntemiyle belirlenmiştir. HeLa hücre hattı üzerinde 2-amino-5-nitrobenzonitril'in sitotoksik etkisinin bulunmadığı, buna karşın antiproliferatif etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak; Kimya alanında kullanılmakta olan ve üzerinde fazlaca çalışma bulunmayan 2-amino-5-nitrobenzonitril'in HeLa hücre hattı üzerine

etkileri değerlendirildiğinde maliyetçe ucuz olan bu maddenin sitotoksik etkisinin bulunmamasıyla beraber antiproliferatif etkiye sahip olması potansiyel olarak antikanser etkinliğinin olabileceğini göstermektedir. 2-amino-5-nitrobenzonitril ile ilgili daha ileri çalışmalarla beraber kullanılacak doz çalışmalarının yapılması bu maddenin antikanser potansiyelinin belirlenmesinde ve kullanımında daha kesin ve net bilgiler verecektir.

Determination of Anticancer Potential of 2-Amino-5-Nitrobenzonitrile

Anar Mustafa¹, Kızıl Hamit Emre², Ağar Güleray³, Ülker Akal Zeynep⁴, Bayram Sinan⁵

¹Department of Molecular Biology and Genetics, Ataturk University, Erzurum, Turkey

²Vocational School of Health Services, Bayburt University, Bayburt, Turkey

³Department of Biology, Ataturk University, Erzurum, Turkey

⁴Department of Biology, Fatih University, İstanbul, Turkey

⁵Bayburt Faculty of Education, Bayburt University, Bayburt, Turkey

Recent studies of new cancer cases and materials that are spread from day to day are produced and used. Studying to be a cheap and effective substance produced in the two most important feature is being sought in the planned article. In this study, use of 2-amino-5-nitrobenzonitrile cytotoxic on HeLa cell line and is intended to investigate the proliferative effect. 2-amino-5-nitrobenzonitrile cytotoxic and proliferative effects on HeLa cell line was determined by LDH leakage assay. In addition, cell viability of 2-amino-5-nitrobenzonitrile were examined by WST-1 detection assay. 2-amino-5-nitrobenzonitrile has been observed that it has not cytotoxic effects on HeLa cell line. Whereas the antiproliferative effects were observed. As a result; when evaluating the anticancer properties of 2-amino 5-nitrobenzonitrile on HeLa cell line that using in chemistry which has low cost has antiproliferative effect. It was also determined that this substance did not show cytotoxic effect. Therefore it may show anticancer effect. Further dose studies will provide detailed results on the anticancer properties of these substances.

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCT TACCTC ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTTCAG CTGCTC TACCTC ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG AGTG TTTA AACGGG GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTCT TACCTC ACACCATCT GGAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-01 77

Meme Kanseriinde IGFBP5 Yüksek Ekspresyonu ile İlişkili Gen Ekspresyon Profili

Mustafa Akkiprik¹, İrem Peker¹, Tolga Özmen², Gökçe Güllü Amuran¹, Bahadır Güllüoğlu², Handan Kaya³, Ayşe Özer¹

¹Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul,

²Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi, İstanbul,

³Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji, İstanbul.

Meme kanseri klinik, morfolojik ve moleküler açılardan farklı özellikler gösterebilen karmaşık bir hastalıktır. IGFBP ailesinin evrimsel açıdan en korunmuş üyesi IGF bağlayan protein-5'dir (IGFBP5). IGFBP5, normal ve kanserli dokularda yer alan, büyüme ve gelişme için önemli bir moleküldür. IGFBP5 karsinogeneizde rol oynamakta olup, metastaz ve kötü prognoz dışında apoptoz, hücre motilitesi ve sağkalımı üzerinde farklı etkilere yol açmaktadır. Bu çalışmada, 38 meme kanseri hastasının tümör ve perifer normal dokusunda IGFBP5 ekspresyon seviyesi qPCR ile belirlenmiştir. Tümör dokusundaki IGFBP5 seviyesi periferindeki normal dokusuna göre yüksek olan grup cDNA microarray yöntemiyle çalışılmış, gen ekspresyon profilleri çıkarılmıştır. Microarray analiz sonuçları 186 genin meme kanserinde perifer normal dokuya göre anlamlı olarak farklı ekspresyon gösterdiğini tespit etmiştir. Bu 186 genin içinden 169'unun tümör dokuda normal dokuya göre downregüle olduğu, 17 genin ise upregüle olduğu gösterilmiştir. En yüksek oranda tümör dokuda normal dokuya göre upregüle olan genler CST1, MMP11, COL1A1, GRIA2 ve COL5A2, downregüle olan genler ise MUCL1, KLK5, STAC2, KRT6B ve SOX10 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada ilk kez meme kanserinde IGFBP5 ekspresyon farklılığı ile ilişkili genleri ortaya koyabilmek adına kanser ve bitişik normal dokuda ekspresyon profilleri çıkarılmıştır. Tespit edilen genlerin ekspresyon düzeylerini doğrulamak için qPCR çalışmalarımız devam etmektedir.

Gene Expression Profiling Associated with IGFBP5 High Expression in Breast Cancer

Mustafa Akkiprik¹, İrem Peker¹, Tolga Özmen², Gökçe Güllü Amuran¹, Bahadır Güllüoğlu², Handan Kaya³, Ayşe Özer¹

¹Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul,

²Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi, İstanbul,

³Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji, İstanbul.

Breast cancer is a complex disease that can show different characteristics in terms of morphological, molecular and clinical ways. The most conserved member of the IGFBP family is IGF-binding protein-5 (IGFBP5). IGFBP5 is an important molecule for growth and development and expressed in both normal and cancerous tissues. IGFBP5 plays a role in carcinogenesis, it leads to metastasis and poor prognosis, on the other hand it has an effect on apoptosis, cell motility and survival. Thirty-eight breast cancer and adjacent normal breast tissue samples were used to determine IGFBP5 expression by qPCR. cDNA microarray was applied to the highest IGFBP5 overexpressed tumor samples compared to their adjacent normal breast tissue. Microarray analysis revealed that a total of 186 genes were differentially expressed in breast cancer compared with normal breast tissues. Of the 186 genes, 169 genes were downregulated and 17 genes were upregulated in tumor samples. Among these genes, CST1, MMP11, COL1A1, GRIA2 and COL5A2 are the most significantly upregulated, MUCL1, KLK5, STAC2, KRT6B and SOX10 are the most significantly downregulated genes in tumor samples compared to the normal tissue. In this study, expression profiles of cancer and adjacent normal tissue were obtained in order to reveal genes associated with differential expression of IGFBP5. To verify the expression levels of the genes identified, qPCR experiments are continuing in our lab.

Hücre Biyolojisi

Cell Biology

TCCACG AACGGG AGTGG CCGTGA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
CGGTCT TATGCG CGGTCT TATGCG
ACACCATCT ACACCATCT
GGAGTTG GGAGTTG
ATAAGGTTG ATAAGGTTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCGG TGGGTT AGGCGG TGGGTT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-02 01

Bakteriyel vajinoz enfeksiyonunda servikal epitel hücre nükleuslarının yapısal profili: Mikronükleus sıklığı ve nükleus/sitoplazma oranı

Safi Öz Zehra¹, Doğan Gün Banu², Özdamar Şükrü Oğuz²

¹Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Zonguldak

²Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD, Zonguldak

Bakteriyel vajinoz, vajinadaki atipik bakterilerin aşırı çoğalması sonucu oluşan ve tedavi gerektiren vajinal enfeksiyondur. Bu enfeksiyonun servikal kanser oluşumunda etkili olduğuna dair pek çok çalışma bulunmasına rağmen henüz kesin bir sonuca varılamamıştır. Çalışmamızda, bakteriyel vajinoz enfeksiyonu ile genomik kararsızlığın bir göstergesi olan mikronükleus varlığı, nükleer anomali ve nükleus/sitoplazma oranı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Papanicolaou boyama yöntemi ile boyanmış doksan dokuz yayma çalışma kapsamına alınmıştır. Bu yaymaların otuz üçü ipucu hücrelerinin görülmesi ile bakteriyel vajinoz tanısı almıştır. Enfeksiyon etkeni saptanmayıp sadece hücresel değişiklikler saptanan otuz üç yayma kontrol grubu 1, enfeksiyon etkeni ve hücresel değişiklik saptanmamış olan otuz üç yayma ise kontrol grubu 2'yi oluşturmuştur. Her yaymadaki epitel hücreleri, mikronükleus, nükleer tomurcuk ve nükleer anomali (karyoreksiz, karyolizis, karyopiknozis) varlığı açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca her yaymada elli hücrenin nükleus ve hücre alanı 400'lük büyütmede görüntü analiz programı kullanılarak ölçülmüş, sitoplazma alanı hesaplanmıştır. Mikronükleus sıklığı, Bakteriyel vajinoz ve kontrol grubu 1 yaymalarında, kontrol grubu 2'ye göre yüksek bulunmuştur ($p>0.05$). Bakteriyel vajinoz vakalarındaki nükleus/sitoplazma oranı ise kontrol grup 1'e göre yüksek, kontrol grup 2'ye göre düşük bulunmuştur ($p=0,036$). Nükleer değişiklikler içinde sadece karyolitik hücre varlığı ile gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,038$). Bakteriyel vajinozda mikronükleus sıklığının kontrol grup 2'ye göre yüksek çıkması her ne kadar kanser oluşumunda etkili olabileceğini düşündürse de nükleus/sitoplazma oranının kontrol 2'ye göre düşük çıkması bu düşünceye ters düşer niteliktedir. Sonuçlarımız, Bakteriyel vajinoz ile belirtilen parametreler arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik daha geniş örneklemle planlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Planlanacak çalışmaların biyokimyasal parametreler ve COMET ile desteklenmesi genomik kararsızlığın değerlendirilebilmesi açısından faydalı olabilir.

The nuclear profile of cervical epithelial cells in Bacterial vaginosis: Micronucleus frequency and nucleus/cytoplasm ratio of exfoliated cells

Safi Öz Zehra¹, Doğan Gün Banu², Özdamar Şükrü Oğuz²

¹Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology Zonguldak

²Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Pathology Zonguldak

Bacterial vaginosis is a common vaginal infection. The aim of this study was to fill the gaps in the current data both on the frequencies of micronuclei and nuclear abnormalities, and the nucleus/ cytoplasmic ratio in bacterial vaginosis. A total of ninety-nine archived Papanicolaou-stained cervical smears, comprised of only bacterial vaginosis ($n=33$), and two control groups; control group 1 with inflammation ($n=33$) and control group 2 without inflammation ($n=33$) were studied. Bacterial vaginosis was defined as clue cells in cervical smears. In each smear, epithelial cells with micronucleated, nuclear budded, binucleated and nuclear anomalies (karyolizis, karyoreksiz, karyopiknozis) were counted and also nuclear and cellular area were evaluated using image analysis software in 400x magnification. The frequencies of micronucleus in the bacterial vaginosis and control 1 were higher than values of control 2 cases' ($p > 0.05$). The nucleus /cytoplasmic ratio of bacterial vaginosis cases were higher than the control group 1, but lower than the control group 2 ($p= 0,036$). Karyolytic cells' frequency was smaller than the two groups' in bacterial vaginosis cases. Only karyolytic cell among nuclear abnormalities were significantly different among all groups. It seems to be reasonable that the higher level of micronucleus frequency in bacterial vaginosis than of the control group 2 may cause cancer formation, however, the lower level of nucleus/cytoplasm ratio than of control group 2 is contrary to first thought. These results support the need for prospective studies with a greater sample size addressing the relationships among bacterial vaginosis and genomic damage.

PS-02 02

Sabit Manyetik Alanların Trombosit Fonksiyonlarına Etkileri

Bayram Gürel Çiğdem¹, Ayaz Gülsel¹, Tuncel Handan², Kalkan Tunaya², Kurşun Nazmiye³, Ulutin Turgut¹

¹İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D. İstanbul

²İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik A.D. İstanbul

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik A.D.

Trombositler koagülasyon ve inflamasyona gerek salgıladıkları maddeler, gerekse membran proteinleri sayesinde önemli katkıları olan 4-7 Mikron çapında kan hücreleridir. Trombosit fonksiyonlarını tespit etmek birçok hastalığın tanı ve tedavisinde hassasiyet ile ele alınan parametrelerdendir. Trombosit fonksiyonları bu açıdan önem arz eden birçok medikal olayın içinde olan kriti bir yere sahiptir. Manyetik alanın günümüzde, canlılara ve kan hücrelerine etkilerinin neler olduğu konusunda yapılmış birçok çalışma olmakla birlikte henüz etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Özellikle düşük sabit manyetik alanın lökositleri aktive ettiği, sayılarını arttırdığı ancak trombositlere etkisinin hangi yönde olduğu ile ilgili tartışmalı veriler mevcuttur. Biz sabit manyetik alanın trombosit fonksiyonlarını etkileyebileceğini, belki de trombositlerin daha uzun süre vücut dışında canlı kalabilmesini sağlayabileceğini öngördük. Bu amaçla farklı güçlerde (2mT, 5mT, 40mT) manyetik alana, farklı sürelerde (5', 15', 30') tabi tuttuk. Bu ölçümleri farklı zaman aralıkları sonrasında (0, 24, 40, 48) trombosit agregasyonlarını agregometre cihazı ile tespit ettik. ADP uyararı kullanarak trombosit agregasyon kurbanu eğim ve % amplitüd olarak belirledik. Sonuçta trombosit agregasyonunun farklı süre ve güçte maruz kaldıkları manyetik alandan etkilendiklerini şöyle sıralayabiliriz: 5 mT'da 15dk ve 30 dk inkübasyondan sonra 24. saatteki agregasyonları başlangıçta ölçülene göre daha yüksek bulunmuştur (eğim $p=0,008$, Amplitüd $p=0,026$). 15 ve 30 dakika bekletilenler arasında ise fark yoktur. Eğim için başlangıç 15dk ve 30dk 2mT manyetik alana maruz bırakıldıktan sonra 48. saat de yapılan ölçümler arasında başlangıca göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,038$). 2mT'da yapılan agregasyon ile 5mT'da yapılan agregasyondan daha yüksektir ($p=0,032$). Trombosit fonksiyonları manyetik alana cevap veriyor ve bu cevap daha çok araştırılmaya değer bir sonuçtur.

Effects of constant magnetic field of platelet function

Bayram Gürel Çiğdem¹, Ayaz Gülsel¹, Tuncel Handan², Kalkan Tunaya², Kurşun Nazmiye³, Ulutin Turgut¹

¹Department of Medical Biology, Medical Faculty of Cerrahpaşa, University of İstanbul, İstanbul

²Department of Biophysic, Medical Faculty of Cerrahpaşa, University of İstanbul, İstanbul

³Department of Biostatistic, Medical Faculty of Ankara, University of Ankara, Ankara

Platelets secrete substances required for coagulation and inflammation, as well as membrane proteins are 4-7 microns in diameter through blood cells which are important tools. Although many studies have investigated the effects of today's magnetic field life cycle on the blood cells its mechanism of action is still unclear. Some studies suggest that especially low constant magnetic field activates leukocytes, increases their number, yet its effect on thrombocytes are not well established. We foresee that constant magnetic field may effect the functions of thrombocytes and

enable there to survive longer outside of the body. For this reason we expose the thrombocytes to magnetic field with different power (2mT, 5mT, 40mT) in different time periods (5', 15', 30'). The measurements of thrombocyte aggregation were performed via aggregometer in different time stops (0, 24, 40, 48). ADP stimulates platelet aggregation. The 24h aggregation of the thrombocytes in response to 5mT 15 min. and 30 min. incubation was higher than that of the initial aggregation (slope $p=0.008$, Amplitude $p=0.026$). There were no difference between 15min. and 30min. The 48h measurement of 2 mT 15 min. and 30min. treated cells were higher than their initial measurements ($p=0.038$). With aggregation performed in 2mT is higher than the aggregation performed in 5mT ($p=0.032$). Platelet function responds to a magnetic field, and this response is a result worth further exploration.

PS-02 03

Meme kanseri hücre kültürlerinde Galium aparine etanolik ekstraktının anti-proliferatif ve apoptotik etkilerinin belirlenmesi

Atmaca Harika¹, Oktay Latife Merve², Dilek Tepe Hafize³, Özkan Ayşe Nur², Yetim Seda³

¹Celal Bayar Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji ABD, Manisa

²Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Programı, Manisa

³Celal Bayar Üniversitesi, Deneysel Fen Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEFAM), Manisa

Galium aparine (GA), tipik tırmancı bir bitki olup, lenf şişmeleri, tonsillit, diüretik, sarılık, yaralar, kanser, ateş, iskorbüt, hipertansiyon ve lösemi gibi geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu çalışmanın amacı, GA etanolik ekstraktının normal meme epiteli (MCF-10A) ve meme kanseri hücre hatlarındaki (MCF-7 ve MDA-MB-231) anti-proliferatif ve apoptotik etkilerinin araştırılmasının yanında ekstraktın fitokimyasal bileşen tayinini yapmaktır. GA ekstraktı, 10 mg/ml konsantrasyonda etanol ile çözülerek hazırlandı. Ekstraktın fitokimyasal bileşen analizi QTOF LC/MS cihazı ile yapıldı. Antiproliferatif etkinin belirlenmesinde XTT testi, apoptotik etkinin belirlenmesinde ise 7AAD ve FITCH-Annexin V boyaları kullanıldı. QTOF LC/MS analiz sonucunda GA etanolik ekstraktının temel bileşenlerinin kumarin, luteolin, teaflavanin, normetanefrin, klorojenik asit, pantothenik asit, spektinomisin, quercitrin, pyridoxine (B6 vitamini), quercetin, p-kumarik asit, p-hidroksisinemaldehit, monotropein ve esculetin olduğu belirlendi. GA ekstraktı ile artan konsantrasyonlarda 24, 48 ve 72 saat muamele edilen MCF-10A normal meme hücrelerinde anlamlı bir anti-proliferatif etki belirlenmezken ($p<0.05$), her iki meme kanseri hücre kültüründe de doza ve zamana bağlı artan sitotoksik etki belirlendi ($p<0.05$). Flow sitometrik analiz sonucunda, MCF-7

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTTT AAGGCA TTITA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA
GGACAG ATTACG AGCG AGCG AGCG AGCG AGCG AGCG
TATCCA CTGCTC CACG CACG CACG CACG CACG CACG
CGGTAT TACTGC CACG CACG CACG CACG CACG CACG
ACACCATCT GAGTTC CACG CACG CACG CACG CACG CACG
ATAAGGTTG AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA
AAGAGATAGAA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA
AGGCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA GAACCA GAACCA GAACCA GAACCA GAACCA
CTCTCA CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT
AGGCGG TGGGCT TGGGCT TGGGCT TGGGCT TGGGCT TGGGCT
GGCTAG TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



hücrelerinin FITCH-Annexin V boyası ile boyanmadığı ancak 7AAD boyası ile boyandığı, MDA-MB-231 hücre kültürleri ise FITCH-Annexin V ile boyandığı gösterildi. Bu durum, GA ekstraktı ile muamele edilen MDA-MB-231 hücrelerinin apoptoz ile öldüğünü, MCF-7 hücrelerinin ise apoptozis ile değil ancak nekroz ile ölmüş olabileceğini ortaya koydu. Bu çalışma GA ekstraktının normal meme epiteli ve meme kanseri hücre kültürlerindeki anti-proliferatif ve apoptotik etkilerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Elde edilen bu ön veriler, GA ekstraktında meme kanserinin tedavisinde kullanılabilecek potansiyel etken maddelerin varlığını ortaya koymaktadır.

Investigation of anti-proliferative and apoptotic activities of Galium aparine in human breast cancer cell cultures

Atmaca Harika¹, Oktay Latife Merve², Dilek Tepe Hafize³, Özkan Ayşe Nur², Yetim Seda³

¹Celal Bayar University, Faculty of Science and Letters, Biology Department, Molecular Biology

²Celal Bayar University, Institute of Natural and Applied Sciences, Molecular Biology Program, Manisa

³Celal Bayar University, Experimental Sciences Application and Research Center, Manisa

Galium aparine (GA) is a typical climbing plant which has a extensive usage such as lymph swellings, tonsillitis, diuretic, jaundice, wounds, cancer, fever, scurvy, hypertension and leukemia. In this study, we aimed to investigate the anti-proliferative and apoptotic activities of GA ethanolic extract in normal breast (MCF-10A) and breast cancer (MCF-7 and MDA-MB-231) cell lines and to investigate the phytochemical component. GA extract was prepared in ethanol at 10 mg/ml concentration. Phytochemical component analysis was done by QTOF LC/MS instrument. Antiproliferative effect was evaluated by XTT test and, apoptotic effect was determined by 7AAD and FITCH-Annexin V dyes. QTOF LC/MS analysis revealed that the basic components of GA ethanolic extract were found to be coumarin, luteoline, theaflavanin, normetanephine, chlorogenic acid, pantothenic acid, spectinomycin, quercitrin, pyridoxine (vitamine B6), quercetin, p-coumaric acid, p-hydroxycinnamaldehyde, monotropein and esculetin. GA extract was not significantly anti-proliferative effect on normal breast MCF-10A cells (p<0.05), however, has anti-proliferative effect on both MCF-7 and MDA-MB-231 cells in a dose and time dependent manner (p<0.05). According to flow cytometric analysis, MCF-7 cells were did not stain by FITC-Annexin V dye suggesting that cytotoxic effect of GA on MCF-7 cells is not through apoptosis. However, MDA-MB-231 cells were stained by FITC-Annexin V dye which means that MDA-MB-231 cells undergo apoptosis. This is the first study investigating the anti-proliferative and apoptotic activities of GA on human normal breast epithelium and breast cancer cells. These preliminary results revealed that GA extract has potential components which can be used in breast cancer treatment.

PS-02 04

Nanopartiküllerin Havayolu Epitel Hücrelerinde Otofaji Yolağı Üzerine Etkileri

Gögebakan Bülent¹, Bilgiç Nilüfer¹, İzmirli Müzeyyen¹, Ulaşlı Mustafa², Bayram Hasan³

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Hatay

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

Nanopartiküller (NP) sundukları avantajlardan dolayı birçok alanda giderek daha sık kullanılmaktadır. Ancak sağlık üzerinde oluşturdukları potansiyel risk yeterince bilinmemektedir. Otofaji, hücre içi makro moleküllerin ve organellerin kesecik içine alınarak lizozomlara yönlendirilmesi ve parçalanmasıdır. Solunumla alınan NP'lerin hava yolu epitelyum hücrelerinin içine girebildiği gösterilmiştir. Bu durum nanopartiküllerin otofaji yolağı üzerinde etkili olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Çalışmamızda titanyum dioksit (TiO₂), çok duvarlı karbon nanotüp (ÇDKNT) ve dizel egzoz partikülü (DEP)'nün A549 ve BEAS-2B hücrelerinde otofaji yolakları üzerine olan etkileri ve bu etkinin altında yatan mekanizmalar araştırılmıştır. A549 ve BEAS-2B hücreleri 0, 30, 50, 100, 200, 300 µg/ml doz ve 24, 48 ve 72 saat süreyle TiO₂, ÇDKNT ve DEP'e maruz bırakıldı. Partiküllerin bu hücrelerde otofaji mekanizması üzerine olan etkisi western blot yöntemi ile LC3 protein seviyesindeki değişim gösterilerek belirlendi. Bu hücreler otofajiyi tetikleyen optimum doz ve maruziyet sürelerinde NP'lere maruz bırakılarak otofaji yolağında rol oynayan yapısal/düzenleyici genlerin ekspresyon düzeyleri belirlendi. Çalışmamızda A549 ve BEAS-2B hücrelerinde TiO₂ (30-300 µg/ml) ve DEP (100-200 µg/ml)'in 24 ve 48. saatte otofajiyi tetiklediği gözlemlendi. ÇDKNT'in otofaji üzerinde etkili olmadığı tespit edildi. TiO₂'nin A549'da ATG-5, BECN1, mTOR, ULK1, RB1CC1; BEAS-2B'de ATG10 geninin, DEP'in ise BEAS-2B'de ATG 5, BECN1, RB1CC1, UVRAG genlerinin ekspresyonunu etkilediği bulundu. NP'lerin insan vücuduna giriş yollarından biri solunum sistemi aracılığıyla. Solunum havasıyla alınan NP'lerin havayolu epitel hücrelerinde birikme eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda TiO₂ ve DEP'in havayolu epitel hücrelerinde otofajiyi tetiklediği gösterilmiştir. Bu durum NP'lerin KOAH ve astım gibi hastalıkların patogeneze katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

*Bu çalışma TÜBİTAK (113S365) tarafından desteklenmiştir.

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTTT AGCTTT AGCTTT AGCTTT AGCTTT
GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA
CGGTAC TGGTAC CGGTAC TGGTAC CGGTAC
ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
GGAATTG GGAATTG GGAATTG GGAATTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGTTT CACCTT AGGTTT CACCTT AGGTTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCCG TGGGTT AGGCCG TGGGTT AGGCCG
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Effects of Nanoparticles on Autophagy Pathway of Airway Epithelial Cells

Gögebakan Bülent¹, Bilgiç Nilüfer¹, İzmirli Müzeyyen¹, Ulaşlı Mustafa², Bayram Hasan³

¹Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Hatay

²Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Gaziantep

³Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Respiratory Medicine, Gaziantep

Nanoparticles (NP) have many advantages and are widely used however their potential risks aren't well known. Autophagy is defined as enclosing of intracellular macromolecules and organelles in a sac and subsequent degradation in fused lysosomes. NP's taken by respiratory has been shown to get into the airway epithelium. This situation brings to mind that NP's can have effects on the autophagy pathway. In this study, we investigated the effects of titanium dioxide (TiO₂), multiwall carbon nanotubes (MWCNT) and diesel exhaust particles (DEP) on airway epithelial cell lines A549 and BEAS-2B. A549 and BEAS-2B cells were exposed to the TiO₂, ÇDKNT and DEP (0, 30, 50, 100, 200, 300 µg/ml) for 24, 48 and 72h. Effects of NP's on autophagy in these cells were determined by looking at the level of autophagy protein LC3 by using western blot method. In our study, it was observed that induction of autophagy in TiO₂ (30-300 µg/ml) and DEP (100-200 µg/ml) for 24 and 48h in A549 and BEAS-2B cells. ÇDKNT's were found to be ineffective on autophagy. TiO₂ was found to affect the expression of genes ATG-5, BECN1, mTOR, ULK1, RB1CC1 on A549; ATG10 on BEAS-2B, while DEP affected ATG 5, BECN1, RB1CC1, UVRAG on BEAS-2B. In our study, it has been shown to induce autophagy in TiO₂ and DEP on airway epithelial cells. This situation suggests may contribute to the pathogenesis of diseases such as COPD and asthma.

*This project was supported by TUBITAK (113S365)

PS-02 05

Cerrahi Yöntemle Testis Dokusu Alınan Erkek Tokluların Anatomik Testis Özellikleri

Kırk Kadir¹, Cebeci Tuğba²

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü, Van

²Giresun Üniversitesi Espiye MYO. Bitkisel ve Hayvansal Ürt. Böl. Giresun

Bu Çalışma ile, 2005 yılında, Van Belediye Kesimhanesi koşullarında besi süresini tamamlamış yaklaşık 1.5-2.0 yaşlı, 23 baş Norduz ve 23 baş Karakaş erkek tokludan histolojik değerlendirmeler için

kesim sonrası cerrahi yöntemle makro ve mikro testis dokuları alınarak, anatomik testis özellikleri belirlenmiştir. Testis dokusu alınan Norduz ve Karakaş erkek tokluların anatomik testis özellikleri ortalaması sırasıyla; canlı ağırlık 58.6 53.4, skrotum kalınlığı 2.8;2.1 mm, testis çapı 7.2;6.8 cm, testis çevresi, 33.4;29.1 cm, testis uzunluğu 17.6;15.7, testis hacmi 458.7;397.2ml ve testis ağırlığı 396.8;378.3 g olarak belirlenmiştir. Norduz ve Karakaş erkek toklularda, cerrahi yöntemle en pratik ve etkin testis doku alma tekniği, sterilize jilet ile doku alma tekniğidir. Bu yöntemle makro ve mikro dokuların, anatomik ve histolojik yapılarının bozulmadığı, histolojik değerlendirme aşamalarında gözlemlenmiştir. Norduz ve Karakaş erkek tokluların Anatomik testis özellikleri bakımından farklılığın, ırka özgü, histolojik ve fizyolojik testis özelliklerinin genetik faktörlerden kaynaklandığı belirlenmiştir.

The Anatomic Testes Characteristics of Male Yearling by The Collected Surgical Operation on Testes Tissue

Kırk Kadir¹, Cebeci Tuğba²

¹University of Yüzüncü Yıl Faculty of Agriculture, Department of Animal Science

²University of Giresun Junior Technical College of Espiye Dept. of Plant and Anim. Prod. Giresun/Turkey, tugbacebeci@windowslive.com

In this study was carried out at the random select to end of fattening 1.5-2.0 year age 23 head Norduz and 23 Karakaş male yearling before slaughtering by surgical operation to collected macro and micro testis tissue by the surgical method slaughterhouse on Van city hall in 2005 year. The Anatomic testis characteristics was calculated by the measuring and assesment equipment. This study was determinated, testis anatomic characteristics on 1.5–2.0 year age Norduz and Karakas male yearling. When the testis tissue collected on the histological tissue treatment. The anatomic testis characteristics was found Norduz and Karakaş male yearling mean of; Live weight 58.6;53.4, thickness of scrotum 2.8;2.1 mm, testis diameter 7.2;6.8 cm, circumference of testis 33.4;29.1 cm testis length 17.6;15.7 cm, testis volume 458.7;397.2 ml, testis weight 396.8;378.3 g. respectively. The effective collected from testis surgical tissue tecnique, by the sterilized blade method on Norduz and Karakaş Male Yearling. Because the macro and micro histological tissue structure was not to addle on histological analysis. The differences of testis anatomic characteristics results from histological to physiological testis characteristics to breeding genetic differences of Norduz and Karakaş male yearling. In this results be able to be supported renew, with any more scientific treatment Norduz and Karakaş male yearling different age group experiment.

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT CAACGG TTCTA AGCTGT AACGGG AACGGG
GGACAG ATTCTG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTCT TACCTG CGGTCT TACCTG CGGTCT TACCTG
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG
AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-02 06

Endojen DEK ifadesindeki baskılanmanın multiple miyelom hücre hatlarının temel biyolojik özellikleri üzerindeki etkilerinin araştırılması

Çalışkaner Zihni Onur¹, Özçelik Emrah¹, Kandilci Ayten

Gebze Teknik Üniversitesi, Temel Bilimler Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Gebze, Kocaeli. ¹ Eşit katkı

Multiple miyelom (MM), plazma hücrelerinin anormal çoğalmasıyla oluşan, 6. kromozomun 6p22.3 bölgesinin amplifikasyonunu da içeren çok sayıda kromozomal anomalinin görüldüğü bir kanser türüdür. 6p22.3 bölgesinde yerleşim gösteren DEK onkogeni, bu kromozom bölgesinin amplifikasyonu sonucunda bazı solid kanser türlerinde aşırı miktarda ifade edilmektedir. Daha önceki çalışmalarımızda, MM hastalarının (n=41) CD138-pozitif plazma hücrelerinde DEK mRNA ifadesinin 2-30 kat arasında azaldığı tespit edildi. Ayrıca, analiz edilen MM hastalarının yaklaşık %10'unda (4/41) DEK geninin amplifiye olmasına karşın, DEK ifadesinin bu amplifikasyondan etkilenmediği ve bu hastalarda da DEK ifadesinin azaldığı belirlendi. Azalmış DEK ifadesinin MM hücre hatlarının biyolojisine etkilerini araştırmayı hedeflediğimiz bu çalışmada DEK geni ifadesinin lentiviral yöntemle kalıcı olarak baskılanmasının RPMI-8226 ve U266 hücre hatlarının canlılığına, çoğalmasına ve MM hastalarının tedavisinde kullanılan kemoterapi ilacı Melphalan'a olan hassasiyetine etkisi analiz edildi. İki farklı lentiviral shRNA ile DEK ifadesi kalıcı olarak baskılanan U266 hücrelerinde bölünme süresinin yaklaşık 2 saat (shDEK-B) ve 8 saat (shDEK-C) yavaşladığı tespit edildi. RPMI-8226 hücrelerindeyse sadece shDEK-C ile baskılanma sonucunda bölünme süresinde yaklaşık 15 saatlik yavaşlama olduğu, shDEK-B'nin bölünmede yavaşlamaya yol açmadığı gözlemlendi. Akım sitometrisi (FACS) analizleri sonucunda, RPMI-shDEK-B ve RPMI-shDEK-C hücrelerinin hücre döngüsünün G0/G1 aşamasında birikme eğiliminde olduğu tespit edildi. DEK ifadesi baskılanmış RPMI-8226 ve U266 hücrelerinde Melphalan'a hassasiyetin değişmediği ve Melphalan ile muamele edilen kontrol ve DEK ifadesi baskılanmış RPMI-8226 hücrelerinin hücre döngüsünün S-G2/M fazında tutulduğu gözlemlendi. Özetle, DEK ifadesinin MM hücre hatlarında baskılanmasının, hücre bölünmesini hafif oranda yavaşlattığı ancak bu yavaşlamanın Melphalan toksisitesini etkilemediği sonucuna varıldı.

*Bu çalışma, Tübitak tarafından KBAG 212T108 no'lu 1001 projesi ile desteklenmiştir.

Analysis of the effects of DEK knockdown on the biology of multiple myeloma cell lines

Çalışkaner¹ Zihni Onur, Özçelik¹ Emrah, Kandilci Ayten

Gebze Technical University, Faculty of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Gebze, Kocaeli. ¹ Equal contribution

Multiple myeloma (MM) is characterized by abnormal expansion of malignant plasma cells, representing several chromosomal abnormalities including the amplification of 6p22.3 chromosome region. DEK oncogene, locates on chromosome 6p22.3, is overexpressed in several solid tumors due to amplification of chromosome 6 or 6p region. We previously showed that DEK expression is downregulated by 2-30 fold in CD138-positive MM cells in MM patients (n=41), without being affected by the amplification of DEK gene, which is observed in about 10 % of our cohort. Here, we aimed to analyze the affect of DEK knockdown on the biology of RPMI-8226 and U266 MM cell lines. Stable silencing of DEK expression by two different lentiviral sh-RNA constructs in U266 cells resulted in about 2 hours (shDEK-B) and 8 hours (shDEK-C) increase in doubling time (DT) of the cells. DEK knockdown in RPMI-8226 cells with shDEK-C also increased the DT about 15 hours whereas this effect was not observed in the RPMI-shDEK-B cells. Melphalan treatment did not show any difference between the control (sh-Negative) and U266-shDEK or RPMI-shDEK cells and resulted in growth arrest and cell death. FACS analysis of RPMI-shDEK-B and RPMI-shDEK-C cells showed slight accumulation of cells in the G0/G1phase of the cycle, whereas Melphalan treatment resulted in a S-G2/M arrest, an effect also observed in RPMI-shNegative cells. Our results suggest that down regulation of DEK in MM cell lines moderately slows the DT and does not affect their Melphalan response.

*This work was supported by the TÜBİTAK 1001 Grant (KBAG 212T108).

PS-02 07

Matrin'in A549 ve Calu hücre hatlarında sitotoksik etkisi ve Akt kinaz üzerindeki afinitesinin moleküler docking metoduyla belirlenmesi

Düzgün Zekeriya, Vardarlı Aslı Tetik, Çetintaş Vildan Bozok, Erkin Selin, Erdem Ceren, Eroğlu Zuhul

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Matrin geleneksel bir çin bitkisi olan Saphora flavescens ait'ten elde edilen alkaloid bir moleküldür. Çeşitli kanser türlerinde hücresel proliferasyonu inhibe ettiği ve apoptozu indüklediği gösterilmiş fakat etki mekanizması tam olarak gösterilememiştir. PTEN/Akt sinyal yolağında matrinin Akt inaktivasyonuna neden

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGT AACGCA TTTA AACGGT AACGCA TTTA AACGGT AACGCA TTTA
AGCTGT CAACGG AGCG AGCTGT CAACGG AGCG AGCTGT CAACGG AGCG
GGACAG ATTTCAG GGACAG ATTTCAG GGACAG ATTTCAG GGACAG ATTTCAG
TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
CGGATG CAGGATG CAGGATG CAGGATG CAGGATG CAGGATG CAGGATG
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGCTT CACCTT AGCTT CACCTT AGCTT CACCTT AGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TAGAGT AGGCCG TAGAGT AGGCCG TAGAGT AGGCCG TAGAGT
GGCTAG TAGAGT GGCTAG TAGAGT GGCTAG TAGAGT GGCTAG TAGAGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda matrinin a549 ve Calu hücre hatlarında sitotoksik etkisinin yanında Akt kinaz üzerinde afinitesinin ve aminoasit etkileşiminin moleküler docking metoduyla gösterimi hedeflenmiştir. A549 ve Calu hücre hatları üzerinde sitotoksiste oranlarını belirlemek için 0,25, 0,5 1 1,5, 2 ve 2,5 mg/ml matrin muamele edilmiş ve xcelligence cihazı ile sitotoksiste ölçümü gerçekleştirilmiştir. Moleküler docking hesaplama için Akt kinaz proteinin üç boyutlu yapısı protein databank'tan(PDB:3D0E) matrin molekülünün 3 boyutlu yapısı ise pubchem veritabanından(CID:91466) temin edilmiştir. Moleküler dinamik simülasyon için GROMACS, docking hesaplamaları için Autodock Vina kullanılmıştır. Sonuç olarak matrin uygulanan Calu hücre hattında IC50 değeri 0,696 mg/ml iken A549 hücre hattında 1,87 mg/ml olarak hesaplanmıştır. 40 ns'lik MD simülasyon sonunda yapılan moleküler docking hesaplama ile -7 kcal/mol değeri altında afinite değerleri ölçülmüştür. Matrin molekülü ile Akt kinaz proteini arasında 229 ve 282'ci aminoasit pozisyonundaki metiyonin, 230'cu aminoasit pozisyonundaki glutamin ile elektrostatik etkileşim gösterilmiştir. Matrin anti kanser ajan olarak bir çok tümör tipinde potansiyel terapötik hedef olarak önemli role sahiptir. Bu çalışma, matrinin A549 ve Calu hücre hattında sitotoksik etkisi ve Akt kinaz ile aminoasit düzeyinde etkileşimini göstermesi açısından ileri deneysel çalışmalar için öncül olma niteliği taşımaktadır.

Cytotoxic effect of matrine on A549 and Calu cell lines and determining the binding affinity on Akt kinase via molecular docking method

Düzgün Zekeriya, Vardarlı Aslı Tetik, Çetintaş Vildan Bozok, Erkin Selin, Erdem Ceren, Eroğlu Zuhal

Ege University Medical Faculty, Department of Medical Biology, Izmir

Matrine is an alkaloid molecule extracted from traditional Chinese herb saphora flavescens ait. It has been shown that matrine induce apoptosis and inhibit cellular proliferation in different types of cancer and inactivate Akt kinase in PTEN / Akt signaling pathway. In this study, cytotoxic effect of matrine on A549 and Calu cell lines and affinity on Akt kinase and representation of interaction of amino acids via molecular docking method was aimed. 0.25 0.5 1 1.5, 2 and 2.5 mg/ml matrine was treated to determine cytotoxicity ratios on Calu and A549 cell lines and cytotoxicity measurements were carried out with xCELLigence device. Three-dimensional structure of the protein kinase Akt was obtained from protein databank (PDB: 3D0A) and three dimensional structure of the matrine was obtained from pubchem database (CID: 91,466) for molecular docking calculations. GROMACS for molecular dynamics simulation and AutoDock vina for molecular docking calculations was utilized. As a result matrine treated Calu cell line IC50 value was 0.696 mg/ml and A549 cell line IC50 value 1.87 mg/ml. At the end of 40 ns MD simulation, molecular docking calculations was performed and affinity values under -7 Kcal/mol was measured. Electrostatic interactions with methionine 229,282 and glutamine 230 was shown. Matrine, as an anti-cancer agents, has an important

role in many tumor types as a potential therapeutic target. In this study, cytotoxic effect of matrine on the A549 and Calu cell lines and interactions between aminoacids of Akt kinase and matrine demonstrated that it may lead to advanced experimental studies.

PS-02 08

Enginar Bitkisi'nde (Cynara Scolymus L.) Bulunan Cynarin'in Hep3B Hepatoma Hücrelerinde Apoptotik ve İnflamatuvar Etkileri

Behan Özdaş Şule, Yaman Gizem, Demircan Günnur

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

Pek çok hastalığın patogeneğinde yaşam boyunca devam eden yanlış beslenme alışkanlıklarının neden olduğu araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalar ile ortaya konmaktadır. Çeşitli hastalık gruplarında yapılan çalışmalarda sebze ve meyveden zengin diyet ile beslenmenin kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon, diyabet ve kanser gibi hastalıklara yakalanma risklerinde önemli ölçüde koruyucu potansiyel etkiye sahip oldukları bildirilmektedir. Bitkisel ekstraktlar ile ilgili farklı kullanım alanları için yürütülen çalışmalarda ise özellikle kanser tedavisinde antioksidan, antimikrobiyal, antimitotik ve antienflamatuvar etkileri üzerinde durulmaktadır. Biz de bu çalışmamızda enginar bitkisinde bulunan ve önemli polifenollerden biri olan Cynarin'in karaciğer kanser soyu olan Hep3B hücrelerinde apoptotik ve inflamatuvar yollardaki hedef proteinler üzerine etkilerini göstermeyi amaçladık. Bu amaçla Hep3B hücrelerinde apoptoz ve inflamatuvar süreçte Cynarin'in farklı konsantrasyonlarda uygulanması ile apoptotik belirteçlerden Kaspaz3, Smac-Diablo, Apaf-1 ve Sitokrom-c, inflamatuvar sitokinlerden İL1β, İL6 ve TNFα protein düzeylerine western işaretleme ile bakılmıştır. Ayrıca hücre içi lokalizasyonlarını göstermek amacıyla immünflouresan işaretleme yapılmıştır. Çalışmamızda Cynarin'in düşük dozlarında Hep3B hücrelerinde kaspaz3, apaf-1 ve Sitokrom-c protein düzeylerine etkisi bulunmamıştır (Şekil1). Smac-Diablo apoptoz sürecinde önemli etkileri olan bir moleküldür ve mitokondri porlarından salgılanarak IAP (Apopto Proteinleri İnhibitörü) inhibe ederek apoptozu hızlandırır. Çalışmamızda Cynarin'in farklı konsantrasyonlarına bağlı Smac-diablo düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil2). Çalışmamızda ayrıca hedef proteinlerin immün işaretlemesi yapılmıştır. Apaf-1 ve Sitokrom-C antikorları ile flouresan işaretleme yapılan hücrelerde yapılan analiz sonucu 10-4M Cynarin ile 24 saat inkübasyon sonrasında kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonucunda önemli flavonoidlerden biri olan Cynarin'in insan hepatosellüler kanser hücre soyu olan Hep3B hücrelerinde doza bağımlı olarak apoptozu arttırdığı, inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir.

Inflammatuar and Apoptotic Effects of Cynara from Artichoke (*Cynara scolymus* L.) on Hep3B Hepatoma Cells

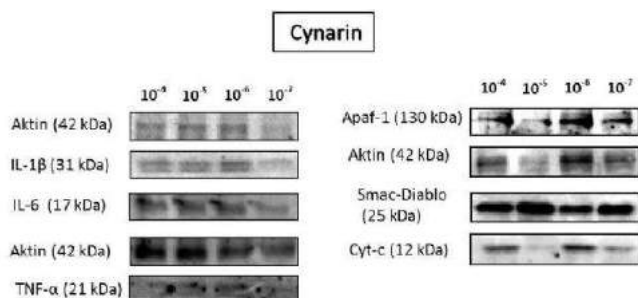
Beyhan Özdaş Sule, Yaman Gizem, Demircan Günnur

Medical Biology and Genetic Department, Medical Faculty, Istanbul Bilim University, Istanbul, Turkey

Studies have shown that, in the pathogenesis of many diseases, there is ongoing incorrect lifelong eating habits. Diets rich in fruits and vegetables with nutrition have potential protective effects of many diseases in terms of the risk of developing diseases such as cardiovascular disease, hypertension, diabetes and cancer and that has been reported in many studies. The study was carried out in different areas related to the antioxidant herbal extracts especially in cancer treatment, antimicrobial, antimitotic and anti-inflammatory effects are emphasized. In this study, we aim to show the effects of *Cynara* on apoptotic and inflammatory pathways in Hep3B hepatoma cell line. For this purpose, by applying different concentrations of *Cynara*'s apoptotic and inflammatory processes in Hep3B cells, apoptotic and inflammatory markers were analyzed by western blotting. We used Smac-Diablo, Apaf-1 and cytochrome-c as a apoptotic markers, however IL1 β , IL6 and TNF have also used as inflammatory cytokines. Also marking the immunofluorescence is made to show the intracellular localization. In our study, low doses of *Cynara* has no effect on protein levels of Caspase3 (Pro and activated), Apaf-1 and cytochrome-c in Hep3B cells (Figure 1). Smac/DIABLO is a mitochondrial protein that potentiates some forms of apoptosis, possibly by neutralizing of the IAP family of apoptosis inhibitory proteins. Its efflux from mitochondria is a caspase-catalysed event that occurs downstream of cytochrome c release. But in our study, there was no significant difference between the groups in terms of levels of Smac-Diablo due to the different *Cynara* concentrations (Figure 2).

Hep3B Hücre Hattında Cynarin'in Apoptotik ve Enflamatuvar Etkileri

Apoptotic and Inflammatory Effects of Cynara on Hep3B Cell Line



Farklı dozlarda Cynarin ile inkübe edilmiş Hep3B hücrelerinde ifade edilen apoptotik (Apaf-1, Sitokrom-c ve Smac-Diablo) ile inflamatuvar belirteçlere (İL-18, İL-6, TNFα) ait western blotlama görüntüleri. İmageJ ile analiz

edilen görüntüler GraphPad programında değerlendirilmiştir. Aktin 'e göre normalize edilerek yapılan değerlendirme sonucunda Cynarin'in düşük dozlarda apoptotik bir etkisi saptanmamıştır. Buna karşılık 10-7 M'lık konsantrasyonda uygulanan dozu ile 10-4 M'lık konsantrasyonu arasında apoptotik belirtiler açısından anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$).

Cells were incubated with different doses of Cynara and evaluated for apoptotic markers (Apaf-, cytochrome-c and Smac-Diablo) and inflammatuar markers (IL-1 β , IL-6 and TNF α) using western blot. Analyzed by ImageJ images were evaluated in the GraphPad program. It was normalized to actin as a result of the assessment of apoptotic effect of a low dose was detected in Cynara. In contrast with the administered dose of 10⁻⁷ M in concentrations of 10⁻⁴ M in concentrations it has been shown to be a significant difference between apoptotic markers ($p < 0.05$).

PS-02 09

Overexpression of ARID3 facilitates E2F-dependent apoptosis

Saadat Khandakar Asm¹, Arman Kaifee¹, Arslan Ahmet¹, Ohtani Kiyoshi², Ikeda Masa Aki³

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

²Department of Bioscience, School of Science and Technology, Kwansei
Gakuin University, Sanda, Japan

³Section of Molecular Craniofacial Embryology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

ARID3A/DRIL1/E2FBP1 and ARID3B/Bdp are members of AT rich interaction domain (ARID) family proteins sharing a highly conserved DNA-binding domain. Both of them are known to play very important roles in cell cycle. ARID3A was originally isolated as an E2F1-binding protein and stimulates transcription mediated by E2F transcription factor, which plays a central role in regulating cell cycle progression. On the other hand ARID3B was discovered as a protein binding to the RB tumor suppressor protein which controls the cell cycle by suppressing E2F activity. In one of our recent work, it was shown that silencing of ARID3A and ARID3B attenuated S phase entry of normal human fibroblasts (NHDFs) and suppressed tumor cell growth suggesting their roles in E2F-mediated transcriptional activation and also indicated their overlapping and redundant functions in cell proliferation. Moreover it is also reported that E2F1 is involved in different aspects of programmed cell death and tumor suppression depending on the cellular background. However, the role of ARID3A and ARID3B in the basic mechanisms of E2F1-induced apoptosis has not yet been elucidated. In this study we have shown that adenovirus-mediated overexpression of ARID3B and, to a lesser extent, ARID3A facilitated E2F1-induced cell death in NHDFs. Overexpression experiments were carried out using recombinant adenoviruses. The cell viability was measured by trypan blue stained cells in neubauer counting chamber after



Ad-ARID3A, Ad-ARID3B, Ad-E2F or combined infections. These results suggest that ARID3A and ARID3B play an indispensable role in E2F1 induced apoptosis. We are making further investigations.

ARID3A, ARID3B, E2F1 or combined overexpression facilitates apoptosis

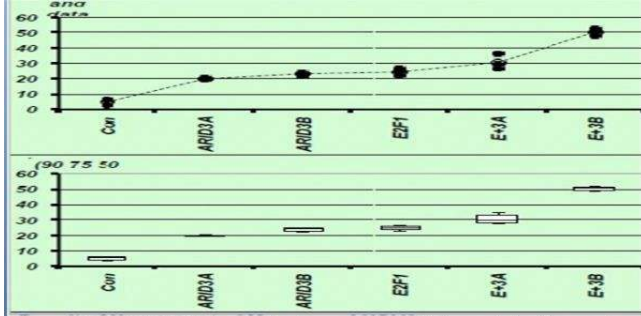


Figure: ARID3A, ARID3B, E2F1 or combined overexpression facilitates apoptosis. Cells were cultured in DMEM containing 10% FBS for 24 h and then infected with recombinant adenoviruses Ad-ARID3A, Ad-ARID3B, Ad-E2F or with combination and continued to culture further 72 hours until followed by Trypan blue stained counting in Neubauer counting chamber and proceeded for statistical analysis.

Cells were cultured in DMEM containing 10% FBS for 24 h and then infected with recombinant adenoviruses Ad-ARID3A, Ad-ARID3B, Ad-E2F or with combination and continued to culture further 72 hours until followed by Trypan blue stained counting in Neubauer counting chamber and proceeded for statistical analysis

PS-02 10

Yeni bir resveratrol analogu olan DMU-212'nin prostat kanseri hücre hatları üzerindeki etkileri

Özmen Yelken Besra, Yılmaz Süslüer Sunde, Balcı Tuğçe, Kayabaşı Çağla, Gonca Sevil, Biray Avcı Çığır, Gündüz Cumhur

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Prostat kanseri, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, gelişmiş ülkelerde en sık görülen ikinci kanser türüdür. Resveratrol, kırmızı üzümde bulunan potansiyel bir kemopreventif ve kemoterapötik ajandır. Yapılan çalışmalarda, resveratrolün çeşitli kanserlerde anti-tümörjenik etkisi olduğu gösterilmiştir. Sentezlenen resveratrol analogları arasında yer alan DMU-212 ile ilgili sınırlı sayıdaki çalışmada, DMU-212 'nin genellikle G2/M arrestini indüklediği gösterilmiştir. Günümüze kadar DMU-212' nin anti-kanser özellikleri ile ilgili prostat kanseri üzerinde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu bağlamda çalışmamızda, DMU-212' nin prostat kanseri hücre hatlarında hücre döngüsü analizi ve apoptozu üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. LNCAP ve PC-3 hücre hattında, DMU-212'nin sitotoksik etkisi, uygun doz aralıkları (0,5-30 μ M) ile muamele edilerek WST-8 testi ile belirlenmiştir. DMU-212'nin belirlenen IC50 dozları hücrelere uygulanarak, apoptotik etkisi annexin V-EGFP ile hücre döngüsü analizi ise

"BD Cycletest Plus kit" manuele göre değerlendirilmiştir. DMU-212'nin IC50 dozu LNCAP hücre hattında, 7,2 μ M, PC-3 hücre hattında ise 1,49 μ M olarak belirlenmiştir. DMU-212' nin IC50 dozu uygulanan LNCAP hücrelerinde, apoptozun, kontrol grubuna göre 5,55 kat, PC-3 hücrelerinde ise 3,48 kat daha fazla indüklediği belirlenmiştir. Ayrıca hücre döngüsü analizi ile LNCAP ve PC-3 hücrelerinde belirgin bir şekilde G2/M arrestinin indüklediği gösterilmiştir. Resveratrol analogları arasında yer alan DMU-212'nin androjen-duyarlı ve androjen-duyarsız prostat kanseri hücre hatlarında apoptozu indükleyebileceği hipoteziyle uyumlu olarak, DMU-212'nin, G2/M arrestini indükleyerek, apoptotik etkinliğe neden olduğu görülmektedir. Bu yönü ile DMU-212' nin prostat kanseri tedavisinde ek bir anti-kanser ajanı olabileceği düşünülmektedir.

The effects of the novel resveratrol analogue DMU-212 on prostate cancer cell lines

Özmen Yelken Besra, Yılmaz Süslüer Sunde, Balcı Tuğçe, Kayabaşı Çağla, Gonca Sevil, Biray Avcı Çığır, Gündüz Cumhur

Ege University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İzmir

Prostate cancer is the second frequently observed cancer in developed countries according to WHO. Resveratrol is a chemopreventive and chemotherapeutic agent which is found in red grape. In various studies, it was shown that resveratrol had anti-tumor effects on various cancers. In a limited number of studies on DMU-212 which is one of synthesized resveratrol analogue, it was observed that DMU-212 usually induced G2/M arrest. Until today, there has been no study on anti-cancer effects of DMU-212 on prostate cancer. In this regard, it was aimed to investigate the effects of DMU-212 on cell cycle analysis and apoptosis in prostate cancer cell lines. Cytotoxic effects of DMU-212 on LNCAP and PC-3 cell lines were determined by WST-8 test treating with appropriate doses (0,5-30 μ M). Treatment with IC50 doses of DMU-212 enabled evaluation of apoptotic effect with annexin V-EGFP while cell cycle analysis was evaluated according to "BD Cycletest Plus Kit". IC50 doses of DMU-212 were determined as 7,2 μ M and 1,49 μ M in LNCAP and PC-3 cell lines, respectively. It was observed that apoptosis was induced 5,55 and 3,48 times more in LNCAP and PC-3 cell lines, respectively. In addition, it was also shown that G2/M arrest was induced prominently in LNCAP and PC-3 cells by cell cycle analysis. DMU-212 led to apoptotic effect by inducing G2/M arrest compatible with the hypothesis that DMU-212, one of resveratrol analogues, may induce apoptosis in androgen-sensitive and -insensitive prostate cancer cell lines. DMU-212 may be considered as a useful in prostate cancer treatment.

TCCACG AACGGG AGTGT TCCACG AACGGG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGAC TGC CCGGTGAC TGC CCGGTGAC TGC
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-02 11

Timokinonun BEAS-2B Hücre Canlılığı ve TGF-β1 Salınımı Üzerine Olan Etkisi

Gündüz Kübra¹, Güler Tahir Mehmet², Ecevit Hasret¹, Sönmez Dilara¹, İzmirli Müzeyyen¹, Gögebakan Bülent¹

¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Hatay

²Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Öğrencisi, Hatay

Havayolu epitel hücreleri, KOAH ve astım gibi havayolu hastalıklarının patogeneğinde kritik konumdaki hücrelerdir. BEAS-2B hücreleri bronş epiteli kökenli hücre hattıdır. Timokinon, çörek otu tohumlarının yapısında bulunan uçucu yağlardan biridir. Çörek otu tohumu ve tohumundan elde edilen çeşitli etken maddeler alternatif tedavi amaçlı yaygın olarak kullanılmakta olup, bu otun tohumu ve bileşenlerinin antikanserojenik, antiinflamatuvar, antioksidan ve bağışıklık sistemini güçlendirici etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Birçok doku ve hücre grubunda yukarıda sayılan etkileri ortaya konulmuş olan timokinonun BEAS-2B hücre proliferasyonu ve fibrozisine olan etkileri araştırılmamıştır. Çalışmamızda timokinonun BEAS-2B hücrelerinde, hücre canlılığı ve TGF-β1 salınımı üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Bu doğrultuda, timokinon etanol içerisinde çözündürülüp, daha sonra hücre kültür besiyerinde uygun konsantrasyonlarda hazırlandı. BEAS-2B hücreleri 0-80 µmol/L konsantrasyonlarında ve 24, 48 ve 72 saat sürelerde timokinona maruz bırakıldıktan sonra MTT yöntemiyle hücre canlılığı değerlendirildi. Timokinona maruz bırakılan hücrelerin süpernatantları toplanarak ELISA yöntemiyle TGF-β1 seviyesi belirlendi. Farklı konsantrasyonda (10-80 µmol/L) ve sürelerde timokinona maruz bırakılan hücreler ile kontrol grubu (0 µmol/L; timokinon etanol içinde), hücre canlılığı açısından kıyaslandığında tüm konsantrasyonlarda ve maruziyet sürelerinde bu maddenin BEAS-2B hücre canlılığını anlamlı derecede arttırdığı bulundu (p<0,0001). Ayrıca, timokinonun bu hücrelerde yalnızca 80 µmol/L ve 24 saatlik maruziyet süresinde TGF-β1 seviyesini arttırdığı bulundu (sırasıyla 0 µmol/L; 53.41±18.44 ve 80 µmol/L; 174.5±80.03 pgr/ml TGF-β1). Sonuç olarak, timokinonun BEAS-2B hücre proliferasyonunu arttırdığını ve TGF-β1 salınımını teşvik ettiğini gösterdik.

The Effect of Thymoquinone on the Cell Viability and Release of TGF-β1 in BEAS-2B Cell Line

Gündüz Kübra¹, Güler Tahir Mehmet², Ecevit Hasret¹, Sönmez Dilara¹, İzmirli Müzeyyen¹, Gögebakan Bülent¹

¹Mustafa Kemal University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Hatay

²Mustafa Kemal University, The Student of Medical Faculty, Hatay

Airway epithelial cells play a critical role in the pathogenesis of airway diseases such as COPD and asthma. BEAS-2B is a cell line which is derived from epithelial cells. Thymoquinone is an essential oils which is mainly present in seed of Nigella sativa. Variety of active ingredients obtained from these seeds have been commonly used for alternative treatment. Antioxidant, anticarcinogenic, anti-inflammatory and strengthening the immune system effects of thymoquinone are well known. However there is no study investigated the effects of BEAS-2B cells on cell proliferation and fibrosis. In our study, we aimed to evaluate the effects of thymoquinone on cell viability and release of TGF-β1 in the BEAS-2B. Thymoquinone dissolved in ethanol, was prepared at appropriate concentrations in the cell culture medium. BEAS-2B was exposed 0-80 µmol/L concentrations of the thymoquinone at 24, 48 and 72 hours. Cell viability was evaluated through MTT. The supernatant collected from these cells was evaluated for TGF-β1 levels through ELISA. When exposed cells by thymoquinone and control group (0 µmol/L; thymoquinone in ethanol) were compared in different concentrations (10-80 µmol/L) and periods, in all concentrations and duration of exposure it was founded that this substance was significantly increased viability of BEAS-2B cells (p<0.0001). It was found that only in 80 µmol/L and 24 hour exposure period in this cell the thymoquinone was increased TGF-β1 level (respectively 0 µmol/L; 53.41±18.44 and 80 µmol/L; 174.5±80.03 pg/mL TGF-β1). In conclusion, we demonstrated that the thymoquinone was increased BEAS-2B cells proliferation and promoted release of TGF-β1.

PS-02 12

Mg-Y-RE Alaşımının hFOB 1.19 Hücre Canlılığına Etkisinin Belirlenmesi

Gögebakan Bülent¹, Ataç Leyla¹, Gündüz Kübra¹, Bilgiç Nilüfer¹, Özarslan Selma², Şahin Osman²

¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Hatay

²Mustafa Kemal Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü, Hatay

Osteoartrit (OA) en yaygın görülen eklem hastalığıdır. OA eklem kıkırdığında erozyon, subkondral skleroz, osteofit oluşumu,

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT
 AACGGT TTTA AACGGT TTTA AACGGT TTTA AACGGT TTTA
 AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG
 GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG
 TATCTG CTGCTC TATCTG CTGCTC TATCTG CTGCTC
 CGGTAT TATCTG CGGTAT TATCTG CGGTAT TATCTG
 ACACATCT CAGTGT ACACATCT CAGTGT ACACATCT CAGTGT
 ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
 CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
 AAGGCC TAGAGC AAGGCC TAGAGC AAGGCC TAGAGC
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



sinoviyal membran ve eklem kapsülünde değişikliklerle karakterize edilen kronik dejeneratif bir süreçtir. OA tedavisinde kullanılan kondrosit implantasyonu, osteokondral otograft yöntemleri pahalıdır ve ciddi yan etkilere neden olmaktadır. OA tedavisindeki diğer bir yöntem çeşitli maddelerden yapılmış implantların diz bölgesine yerleştirilmesidir. Ülkemiz OA tedavisinde kullanılan bu implant materyalleri açısından dışa bağımlıdır ve bu durum sağlık harcamalarına büyük yük bindirmektedir. Bu çalışmada; OA'nın tedavisinde kullanılabilecek Mg-Y-RE alaşımlarından üretilmiş implantlar geliştirmek ve geliştirilen bu implant adaylarını hFOB 1.19 (osteoblast hücresi) hücre hattına maruz bırakarak biyoyumunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Magnezyum alaşımı mekanik alaşım metodu ile üretildi. Bu metodun parametreleri 300 rpm hız, 25:1 top toz oranı ve frezleme zamanı 16 saat kullanılmıştır. Üretilen alaşımlar içerisinde elastik modülü ve sertliği kemiğe en yakın olan 5 farklı Mg-Y-RE alaşımının in vivo toksisite testleri yapıldı. hFOB 1.19 hücreleri beş farklı Mg-Y-RE alaşımlarına 0-400 µg/ml doz ve 24, 48 ve 72 saat maruziyet sürelerinde maruz bırakıldı. Hücrelerin canlılığı MTT yöntemiyle değerlendirildi. Mg-Y-RE alaşımlarından üçünün hFOB 0-400 µg/ml konsantrasyonlarda ve maruziyet sürelerinde bu maddenin hFOB 1.19 hücre canlılığını etkilemediği bulundu. Sonuç olarak sentezi gerçekleştirilen Mg-Y-RE alaşımlarında hFOB hücre canlılığını baskılamayan, biyoyumlu ve in vivo testlerde kullanılabilecek üç alaşım tespit edildi. Bu alaşımların in vivo testleri yapıldıktan sonra OA tedavisinde kullanılabilecek implantlara dönüştürülmesi amaçlanmaktadır.

*Bu çalışma TÜBİTAK (213M699) tarafından desteklenmiştir.

Determination Effect of Mg-Y-RE Alloys on hFOB 1.19 Cell Viability

Gögebakan Bülent¹, Ataç Leyla¹, Gündüz Kübra¹, Bilgiç Nilüfer¹, Özarlan Selma², Şahin Osman²

¹Mustafa Kemal University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Hatay

²Mustafa Kemal University, Arts and Sciences Faculty, Department of Physics, Hatay

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease. OA is characterized by articular cartilage erosions, subchondral sclerosis, osteophyte formation, chronic degenerative processes on synovial membrane and joint capsule. The chondrocyte implantation and osteochondral autograft methods used to treat OA are expensive and cause serious effects. One other method for the treatment of OA is arthroplasty. Our country is dependent on foreign for OA treatment in terms of implant materials and has great strain on health spending. In this study, we aimed to produce implants made of Mg-Y-RE alloys for the surgical treatment of OA and to determine the biocompatibility via exposing the hFOB 1.19 (osteoblast cells) cell line with this alloy. Magnesium alloys have been produced by mechanical alloying method. The parameters of this method

were 300 rpm, 25: 1 ratio of powder and ball milling time of 16 hours was used. Elastic modulus and hardness of the produced alloy was selected five different Mg-Y-RE alloy which had closest bone structure were performed in vivo toxicity tests. Three Mg-Y-RE alloys had no effect on hFOB 1.19 cell viability at 0-400 mg/ml concentration and exposure time. The results of this in vitro study have shown that this alloy was biocompatible. Further clinical studies are needed to investigate its clinical usability.

*This project was supported by TUBITAK (213M699).

PS-02 13

Osmanlı çileğinden elde edilen elajik asitin streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda olası koruyucu etkisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi

Safi Öz Zehra¹, Maraş Atabay Meltem², Akpolat Meryem³, Gülle Kanat³

¹Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Zonguldak

²Bülent Ecevit Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Fen Bilgisi Eğitimi Anabilim Dalı, Zonguldak

³Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

Osmanlı çileği (F. ananassa), yapısında bulunan elajik asit nedeni ile oldukça özel ve aromalı bir çilek türüdür. Bu çalışmanın amacı, Osmanlı çileğinden elde edilen elajik asitin streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda β hücre hasarına karşı olası koruyucu etkisini araştırmaktır. Karadeniz Ereğli'den mevsiminde toplanan Osmanlı çilekleri -20 °C'de donduruldu. Donmuş çilekler homojenizatörde ezilip suyu çıkartıldı. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi cihazında elajik asit miktar tayini yapıldı ve elajik asit elde edildi. Çalışmamızda 170-220 gr ağırlığında 32 adet Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar A (kontrol), B (diyabetik), C (diyabetik + Osmanlı çileğinden elde edilen elajik asit) ve D (diyabetik + ticari elajik asit) olmak üzere gruplara ayrıldı. C grubuna Osmanlı çileğinden elde edilen elajik asit, D grubuna ise elajik asitin ticari formu streptozotosin uygulamasından 1 hafta önce gavaj yolu ile verilmeye başlandı ve 5 hafta boyunca devam edildi. Deneklerden çıkarılan doku örnekleri rutin ve immunohistokimyasal incelemeler için hazırlandı ve ışık mikroskopik düzeyde değerlendirildi. 100 gr Ereğli çileğinden 0.0341 ± 0.0007 mg/mL elajik asit elde edildi. Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda adacık hücre dejenerasyonu ve zayıf insulin boyanması saptandı. Elajik ait uygulaması olan sıçanlarda insulin boyanma yoğunluğunun arttığı ve β hücrelerin korunduğu görüldü. Bu bulgular her iki elajik asit uygulamasının da pankreatik β hücre hasarını kısmen önlediğini gösterdi. Elde ettiğimiz sonuçlar elajik asitin β hücrelerinin korunmasında klinik olarak faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

TCCACG AGTGT TCCACG AGTGT TCCACG AGTGT
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT
GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG
TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA
CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
AGGCTC CATTAT AGGCTC CATTAT AGGCTC CATTAT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Histopathological evaluation of possible protective effect of ellagic acid extracted from Ottoman strawberry in streptozotocin - induced diabetic rat

Safi Öz Zehra¹, Maraş Atabay Meltem², Akpolat Meryem³, Gülle Kanat³

¹Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology,

²Bulent Ecevit University, Faculty of Education, Department of Science Education, Zonguldak

³Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

The Ottoman strawberry (*F. ananassa*) is a kind of highly flavored strawberry species because of its own ellagic acid. The purpose of the study is to evaluate possible protective effects of ellagic acid extracted from the Ottoman strawberries against β -cell damage from streptozotocin (STZ) induced diabetes in rats. The Ottoman strawberries were harvested from Karadeniz Eregli, freezed at -20 °C and then pressed by a homogenizer and analyzed with a HPLC. Ellagic acid obtained from the Ottoman strawberries and commercial form were administered to thirty-two wistar albino rats weighing between 170 gr and 220 gr. Rats were divided into four groups; A (control), B (diabetic), C (diabetic + ellagic acid from Ottoman strawberry) and D (diabetic + commercial form). Ellagic acid and commercial ellagic acid were administered by gavaj for 1 week prior to STZ administration, and these gavaj were continued throughout the 5-week study to evaluate the possible protective effects of ellagic acid against β -cell damage from STZ induced diabetes in rats. Pancreatic β -cells were examined by immunohistochemical and routine light microscopy methods. There is determined 0.0341 ± 0.0007 mg/mL ellagic acid in 100 gr strawberry. Islet cell degeneration and weak insulin immunohistochemical staining was observed in rats with STZ-induced diabetes. Increased intensity of staining for insulin, and preservation of β -cell were apparent in the ellagic acid-treated diabetic rats. These findings suggest that both of the ellagic acid treatment exerts protective effect in diabetes by preserving pancreatic β -cell integrity. Ellagic acid may be clinically useful for protecting β -cells.

PS-02 14

Osteoartritte COMP-ADAMTS ve Agrekanaz-ADAMTS Genlerinin Hasta Serumlarında Araştırılması

Güven Kübra Nur¹, Gürlü Gülsüm², Fıstık Tuba³, Çakırbay Haşim⁴, Demircan Kadir⁵

¹Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi, Uygulamalı Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Turgut Özal Üniversitesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Gazi Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Biyoloji Eğitimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Medikal Park Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Çalışmamızda osteoartritin (OA) etyolojisinde suçlanan genetik faktörlerden ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) genlerinden kırıkday yıkımından sorumlu olan COMP-ADAMTS ve Agrekanaz-ADAMTS'leri araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmaya ACR kriterlerine göre primer diz OA'li, 40-75 yaş arası 88 hasta ve OA'i olmayan, 40-75 yaş arası 88 sağlıklı gönüllü alındı. Katılımcıların kan örneklerinden ELİSA yöntemi ile ADAMTS-1,-4,-5,-7,-8,-9,-12,-15,-16 ve -18 genlerinin analizi yapılmıştır. Grupların ELİSA okuyucusu ile belirlenen OD düzeyleri karşılaştırıldığında;ADAMTS-4,-8,-9 ve -18'in OD düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Hastalar erken-ileri OA olarak 2 gruba ayrılarak bakıldığında erken OA grubunda ADAMTS-4,-5,-8,-9,-15 ve -16 sonuçlarının kontrol grubuna göre, erken OA grubunda ADAMTS-15 ve -16 sonuçlarının ileri OA grubuna göre, ileri OA grubunda ise ADAMTS-8,-9 ve -18 sonuçlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Sonuç olarak; insanda diz OA'inde kırıkday yıkımından sorumlu ana agrekanazların erken evrelerde ADAMTS-4,-5,-15 ve -16, ileri evrelerde ADAMTS-18 olabileceğini gözlemledik. ADAMTS-8 ve -9'un ise OA'in hem erken hem de ileri evrelerinde kırıkday yıkımında rol alabileceğini saptadık. ADAMTS-1,-7 ve -12'nin OA etyopatogenezinde önemli rol oynamadıklarını gördük.

TCCACG AACGGG CCGTGA AGTG TCCACG CCGTGA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTCT CAACGG AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT
GGACAG ATTGAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGA CTGCTC CGGTGA CTGCTC CGGTGA CTGCTC
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGGCG TGGGCT AGGGCG TGGGCT AGGGCG TGGGCT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Investigate of COMP-ADAMTS and Aggrecanase-ADAMTS Genes in Patient Blood in Osteoarthritis

Güven Kübra Nur¹, Gürlü Gülsüm², Fıstık Tuba³, Çakırbay Haşim⁴,
Demircan Kadir⁵

¹Hacettepe University, Faculty of Science, Department of Applied Biology, Ankara, Turkey

²Turgut Ozal University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turkey

³Gazi University, Faculty of Education, Department of Biology Education, Ankara, Turkey

⁴Medical Park Hospitals, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turkey

⁵Turgut Ozal University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Ankara, Turkey

Our research aimed to investigate the role of COMP-ADAMTS and aggrecanase-ADAMTS which are responsible for the destruction of cartilage in the ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with trombospondin motifs) genes that are suspected to play role in the geneticetiology of the osteoarthritis (OA).88 patients aged between 40-75 years, with primary knee OA (according ACR criteria for knee OA) and 88 healthy volunteers aged between 40-75 years, without OA enrolledin the study. Blood samples obtained from the participants analyzed for ADAMTS -1,-4,-5,-7,-8,-9,-12,-15,-16 ve -18 genes by ELISA. Compared OD levels determined by ELISA reader of groups, OD level of ADAMTS-4,-8,-9 and -18 was determined significantly high in the patient group compared to the control group. When examined the patients splitting (dividing) into two groups as early–advanced OA, results of ADAMTS-4,-5,-8,-9,-15 ve -16 according to control group in early OA group,results of ADAMTS-15 and -16 according to advanced OA group in early OA group and results of ADAMTS-8, -9 and -18 according to control group in advanced OA group was seen significantly high.

PS-02 15

Osteoartritte Kıkırdak Yıkımından Sorumlu COMP-ADAMTS ve Agrekanaz-ADAMTS Genlerinin Hasta Serumlarında Araştırılması

Güven Kübra Nur¹, Gürlü Gülsüm², Fıstık Tuba³, Çakırbay Haşim⁴,
Demircan Kadir⁵

¹Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi, Uygulamalı Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiy

²Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Gazi Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Biyoloji Eğitimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Medikal Park Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Bu çalışmada en sık eklem hastalığı olarak karşımıza çıkan osteoartritin (OA) etyolojisinde suçlanan genetik faktörlerden biri olan ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with trombospondin motifs) genlerinden kıkırdak yıkımından sorumlu olan COMP-ADAMTS ve Agrekanaz-ADAMTS’leri araştırma amaçlanmıştır. Çalışmaya AmericanCollege of Rheumatology’nin kriterlerine göre primer diz OA tanısı konan, 40-75 yaş arası 30 hasta ve kontrol grubu olarak OA’i olmayan, 40-75 yaş arası 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Katılımcıların kan örneklerinden RT-PCR yöntemi ile ADAMTS-4, -5, -8, -9 ve -18 genlerinin analizi yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirme sonucunda RT-PCR’da ADAMTS-4, -9 ve -18’in ekspresyonunun hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düştüğü, ADAMTS-8’in ekspresyonun istatistiksel olarak anlamlıya yakın düzeyde düşük olduğu ve iki grup arasında ADAMTS-5 ekspresyonu açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. Sonuç olarak; insanda diz OA’inde ADAMTS-4, -9 ve -18 in kıkırdak yıkımından sorumlu ana agrekanazlar olabileceğini gözlemledik.

Investigate of COMP-ADAMTS and Aggrecanase-ADAMTS Genes which are Responsible for the Destruction of Cartilage in Patient Blood in Osteoarthritis

Güven Kübra Nur¹, Gürlü Gülsüm², Fıstık Tuba³, Çakırbay Haşim⁴,
Demircan Kadir⁵

¹Hacettepe University, Faculty of Science, Department of Applied Biology, Ankara, Turkey

²Turgut Ozal University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turkey

³Gazi University, Faculty of Education, Department of Biology Education, Ankara, Turkey

⁴Medical Park Hospitals, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Turkey

⁵Turgut Ozal University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Ankara, Turkey

This research aimed to investigate the role of COMP-ADAMTS and aggrecanase-ADAMTS which are responsible for the destruction of cartilage in the ADAMTS (A Disintegrin-like and Metalloproteinase with Trombospondin type-1 motif; ADAMTS) genes that are suspected to play a role in the genetic etiology of the osteoarthritis (OA) which is the most common joint disease. 30 patients aged between 40-75 years, with primary knee OA (according American College of Rheumatology criteria for knee OA) and 30 healthy

TCCACG AAGCGG AGTGG TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT
AGCTGT AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT
GGACAG ATTACG GGACAG ATTACG GGACAG ATTACG
TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
CGGTGT TATCGA CGGTGT TATCGA CGGTGT TATCGA
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGGTGT TATCGA CGGTGT TATCGA CGGTGT TATCGA
ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCGG TGGGT TAGAGC AGGCGG TGGGT TAGAGC
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



volunteers aged between 40-75 years, without OA enrolled in the study. Blood samples obtained from the participants analyzed for ADAMTS -4,-5,-8,-9 and -18 genes by RT-PCR. Statistical evaluation of RT-PCR results showed that ADAMTS-4,-9 and -18 expressions are significantly decreased in the patient group compared to the control group, ADAMTS-8 expression is not low enough to be meaningful statistically and there isn't any enough difference between two groups in ADAMTS-5 expression level. Consequently; we observed that ADAMTS-4, -9 and-18 may be the main aggrecanase responsible for the destruction of cartilage in human knee OA.

PS-02 16

Tip-2 diyabetik sıçan duodenumunda sitagliptin alınımlı ile kannabinoid 1 reseptör ve kolesistokinin değişimleri

Nephan Gülay¹, Coskun Zeynep Mine², Karabulut Sezin¹, Bolkent Sema¹

¹*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Bilim Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul*

Multifaktöriyel bir hastalık olan tip-2 diyabet glukoz artışı ve insülin salgılanmasındaki bozukluk sonucu oluşur. Sitagliptin, diyabet tedavisi için kullanılan yeni bir dipeptidil peptidaz-4 inhibitörüdür. Kannabinoid reseptörlerinin insülin salınımlında ve glukoz homeostazında rol oynadığı bildirilmiştir. Son dönemdeki çalışmalar kannabinoid 1 (CB1) reseptör ve kolesistokinin (CCK) arasında bir ilişkiye işaret etmektedir. Bu nedenle tip-2 diyabetik duodenum dokusunda sitagliptinin alınımlının CB1 reseptörü ve CCK ekspresyon düzeyi üzerine etkisini ve ilişkisini araştırmayı hedefledik. Wistar albino yeni doğan sıçanlar dört gruba ayrıldı. I: Kontrol sıçanlara intraperitoneal olarak fizyolojik su verildi. II: Yeni doğan sıçanlara beşinci günden itibaren 1.5 mg/kg sitagliptin 15 gün süre ile subkutan enjeksiyon ile verildi. III: Doğumu izleyen ikinci günde 100 mg/kg streptozotocin (STZ) yeni doğan sıçanlara tek doz intraperitoneal olarak uygulandı. IV: Sitagliptin diyabetik hayvanlara 15 gün boyunca verildi. Kesitler CB1 reseptör ve CCK antikoları ile streptavidin-biotin peroksidaz yöntemine göre boyandılar. Diyabetik sıçanların duodenum dokularında CB1 reseptör immunopozitif hücre sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Diyabet+Sitagliptin sıçan duodenum grubuna ait CB1 reseptör immunopozitif hücre sayısında diyabetik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0.001$). Oysa diyabet grubunda kolesistokinin immunopozitif hücre sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($p<0.001$). Diyabet+Sitagliptin grubunda CCK immunopozitif hücre sayısı diyabet grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma saptandı

($p<0.001$). Bulgularımıza göre, Diyabet+Sitagliptin grubunda hem CCK hem de CB1 reseptör immunopozitif hücre sayısının diyabet grubuna göre anlamlı derecede azalmasının dipeptidil peptidaz-4 inhibitörünün etkili olduğunu göstermektedir.

The changes of cannabinoid 1 receptor and cholecystokinin in duodenum of type-2 diabetic rats treated with sitagliptin

Nephan Gülay¹, Coskun Zeynep Mine², Karabulut Sezin¹, Bolkent Sema¹

¹*Medical Biology of the Department, Cerrahpaşa Medicine Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey*

²*Molecular Biology and Genetics of the Department, Faculty of Arts and Sciences, Istanbul Bilim University, Istanbul, Turkey*

Type-2 diabetes is a multifactorial disease that is occurred by increased glucose and disorder of insulin secretion. Sitagliptin is a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for diabetes treatment. It is suggested that cannabinoid receptors play roles in insulin secretion and glucose homeostasis. Recent studies have demonstrated the existence of cooperation between cholecystokinin(CCK) and cannabinoid 1(CB1) receptor. Thus, we aimed to investigate the effect of sitagliptin on the expression of CB1 receptor and CCK and their relation in type-2 diabetic duodenum tissue. Wistar albino newborn rats divided into four groups. I:The saline was administered intraperitoneal to control rats. II:Sitagliptin was given to newborn rats from the day five as 1.5 mg/kg subcutaneous for 15 days. III:Second day after the birth 100 mg/kg streptozotocin(STZ) was administered intraperitoneal a single dose to the newborn rats. IV:Sitagliptin was given to diabetic animals for 15 days. Sections were stained CB1 receptor and CCK antibodies by streptavidin-biotin-peroxidase technique. The nonsignificant change determined in number of CB1 receptor immunopositive cells in diabetic rat duodenum when compared to control group. The number of CB1 receptor immunopositive cells decreased significantly in Diabetes+Sitagliptin group as compared to diabetes group($p<0.001$). However, the number of CCK immunopositive cells showed an increased in diabetic group as compared to control group significantly($p<0.001$). A significant decrease was determined for number of CCK immunopositive cells in Diabetes+Sitagliptin group when compared with control group($p<0.001$). According to our findings, we can say that dipeptidyl peptidase-4 inhibitor effects by decreasing both CCK and CB1 receptor immunopositive cell numbers in Diabetes+Sitagliptin group.



PS-02 17

Akut radyasyon hasarına bağlı apoptozun sıçan kalın bağırsağında kaspaz-3 ve PARP-1 yolu ile değerlendirilmesi

Akpolat Meryem¹, Safi Öz Zehra², Güle Kanat¹, Keçeci Mete¹

¹Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

²Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

Bu çalışmada sıçanlarda radyasyona bağlı apoptozisin neden olduğu kolonik mukozal hasarda PARP-1'in rolü test edildi. 18 adet Wistar albino sıçan üç gruba ayrıldı. Kontrol grubuna özel bir tedavi uygulanmazken, radyasyon gruplarına tek doz 8,3 Gy tüm vücut X ışını uygulaması yapıldı. Bu gruplar, radyasyon uygulamasından sonra 6. saat ve 4. günde sakrifiye edildi. Kontrolle kıyaslandığında, radyasyon gruplarında kolonik mukozal hasar skoru anlamlı düzeyde yükseldi. Işınlamadan sonraki 6. saatte kolonik kript hücrelerinin çekirdeklerinde belirgin PARP-1 ve aktif kaspaz 3 ekspresyonu gözlenirken, ışınlamadan sonraki 4. günde azalma tespit edildi. Özellikle ışınlamadan sonraki 6. saatte kript hücrelerinin hem çekirdek hem de sitoplazmalarında p53 ekspresyonunda artış görüldü. Bu deney modelinde iyonize radyasyonun kolon mukozasında apoptozisi büyük ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Artan apoptozise tumor baskılayıcı gen p53 ve DNA tamir enzimi PARP-1 'in ekspresyonlarındaki artışın eşlik ettiği de saptanmıştır. Işınlamaya bağlı DNA hasarının p53 ve efektör kaspaz 3 mekanizmasının aktivasyonuna yol açtığı bilinmektedir. Genellikle p53'ün kolondaki ekspresyonu yaygın değildir ancak bu çalışmada radyasyon uygulaması sonrası ekspresyonda belirgin artış olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, radyoterapi kullanarak, kolonik mukozal hasarda apoptozisin karakterize olmasına kompleks yolların aracılık ettiği, ayrıca ışınlamadan sonraki 6. saatte kolon mukozasında PARP-1, aktif kaspaz-3 ve p53 ekspresyonlarında artış olduğu gösterilmiştir.

Acute radiation injury: Monitoring apoptosis via caspase-3 and PARP-1 in rat colon

Akpolat Meryem¹, Safi Öz Zehra², Güle Kanat¹, Keçeci Mete¹

¹Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Zonguldak

²Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Zonguldak

We tested colonic mucosal injury caused by radiation-induced apoptosis in rats: role of PARP-1. Eighteen Wistar albino rats were divided into three groups. The control group received no special treatment and radiation groups received whole-body X-irradiation

of 8.3 Gy as a single dose. These groups were sacrificed at the 6th hour and 4th day after irradiation. In the radiations groups, the colonic mucosal damage score was significantly elevated compared with that of the control group. Distinctive PARP-1 and active caspase-3 expression was observed in the nuclei of colonic crypt cells at 6th hour after irradiation. Especially, the increase in the expression of p53 was observed both in cytoplasm and nucleus of the crypt cells at 6th hour after irradiation. In this rat irradiation model, we have shown that the ionizing radiation greatly increases the occurrence of apoptosis in colon mucosa. This increase in apoptosis was accompanied by an increase in expression of tumor suppressor gene, p53 and DNA-repairing enzymes, PARP-1. Irradiation induces DNA damage leading to the activation of p53 and caspase-3 effector mechanisms. p53 is usually not widely expressed in colon, but its expression was markedly increased on exposure to radiation as shown in this study. Our study using radiotherapy has shown that there are complex pathways that lead to the hallmark occurrence of apoptosis in colonic mucosal injury. This study also shown the increased expression of PARP-1, active caspase-3 and p53 in colon mucosa at 6th hour after irradiation.

PS-02 18

Sıçanlarda Karaciğer İskemi/Reperfüzyon Modelinde Timokinon'un Transient Receptor Potential Melastatin (TRPM) Kanalları Üzerine Etkisi

Çağlar Kerem¹, Bilgiç Nilüfer², Doğan Hatice¹, Taş Zeynel Abidin³, Tutuk Okan¹, Gögebakan Bülent², Dokuyucu Recep¹

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Hatay

²Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Hatay

³Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Hatay

İskemi/Reperfüzyon (İ/R) hasarı, cerrahi ve klinik olarak önemli bir sorundur. İ/R'ye maruz kalmış hücrede Ca²⁺ konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. Ca²⁺ konsantrasyonunun hücre içi anormal artışı, mekanizması tam olarak açıklanamayan bir şekilde sitotoksik etkiye neden olur. Hücre içi Ca²⁺ miktarının belirlenmesinde rol alan yapılardan biri de TRPM kanallarıdır. Çalışmamızda karaciğer İ/R modeli oluşturularak timokinonun iskemik karaciğer dokularındaki TRPM gen ekspresyon seviyelerine etkisini araştırmayı planladık. 40 adet Wistar Albino cinsi erkek rat 4 gruba ayrıldı. 1. grup sham grubu olarak planlandı. 2. grupta deneysel olarak karaciğerde 60 dakika iskemi/60 dakika reperfüzyon yapıldı. 3. grupta 10 gün 50 mg/kg oral yoldan timokinon tedavisi uygulandı. 4. grupta İ/R' den 10 gün önce 50 mg/kg oral yoldan timokinon verilerek İ/R oluşturuldu. Çalışma sonunda alınan dokular histopatolojik olarak değerlendirildi ve karaciğer dokularında TRPM gen ekspresyon düzeyleri belirlendi. Histopatolojik değerlendirmede hücresel şişme, konjesyon, polimorf nüveli lökosit (PNL) ve apoptoz



değerlerinin sham grubuna kıyasla İ/R grubunda anlamlı olarak arttığı görüldü ($p<0.01$). İ/R grubuyla karşılaştırıldığında timokinon ve timokinon+İ/R gruplarında hücresel şişme, konjesyon, PNL ve apoptozis değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0.01$). İ/R grubuyla karşılaştırıldığında timokinon+İ/R grubunda TRPM2, 6, 7, 8 ekspresyonlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.01$, $P<0.001$, $P<0.001$). Daha önce yapılan çalışmalarda İ/R'ye uğramış dokuda Ca^{+2} seviyesinin arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda timokinonun TRPM2, 6, 7 ve 8 gen ekspresyon seviyesini azaltarak, Ca^{+2} 'nın hücre içine girişini engelleme yönünde etki ettiğini gösterdik. Bu durum timokinonun İ/R'ye bağlı hücresel hasarı azaltıcı yönde etki ettiği düşüncesini akla getirmektedir.

**Bu çalışma BAP tarafından desteklenmiştir.*

Effects of Thymoquinone on Transient Receptor Potential Melastatin (TRPM) Channels in Experimental Rat Model of Liver with Ischemia and Reperfusion

Çağlar Kerem¹, Bilgiç Nilüfer², Doğan Hatice¹, Taş Zeynel Abidin³, Tutuk Okan¹, Gögebakan Bülent², Dokuyucu Recep¹

¹Department of Physiology, Faculty of Medicine, Mustafa Kemal University, Hatay

²Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Mustafa Kemal University, Hatay

³Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mustafa Kemal University, Hatay

Ischemia/Reperfusion (I/R) injury is surgery and clinically important problem. It was showed that Ca^{+2} concentration increases into cell with I/R injury. TRPM channels have a role in determining the amount of Ca^{+2} concentration into cell. We aimed to investigate effects of thymoquinone on levels of TRPM gene expression in our study. 40 male Wistar albino rats were divided into 4 groups. Group I: shame, group II: I/R group (60 min ischemia+60 min reperfusion). Group III: thymoquinone and group IV: thymoquinone+I/R group. Group III received orally thymoquinone (50 mg/kg/day) for 10 days. Group IV received orally thymoquinone (50 mg/kg/day) for 10 days. After treatment of thymoquinone, I/R injury was administered to group IV. At the end of experiment tissue samples were removed. Then histopathological examinations and gene expression levels of TRPM were evaluated. In histopathologic examination, it was observed that cellular swelling, congestion, polymorphonuclear leukocytes (PNL) and apoptosis increased significantly in I/R group as compared to shame group ($p<0.01$). It was observed that cellular swelling, congestion, PNL and value of apoptosis decreased significantly in thymoquinone and thymoquinone+İ/R groups as compared to I/R group ($p<0.01$). It was found that TRPM2, 6, 7, 8 gene expressions decreased significantly in thymoquinone+İ/R groups as compared to I/R group ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$ respectively). In conclusion we

showed that thymoquinone inhibits Ca^{+2} entry into the cell by reducing TRPM2, 6, 7, 8 gene expression. Finally this situation is brought to mind that I/R injury is reduced by thymoquinone.

**This project was supported by BAP.*

PS-02 19

Sıçanlarda Karaciğer İskemi/Reperfüzyon Modelinde Erdostein'in Transient Receptor Potential Melastatin (TRPM) 6 ve7 Kanalları Üzerine Etkisi

Dokuyucu Recep¹, Doğan Hatice¹, Bilgiç Nilüfer², Taş Zeynel Abidin³, Gögebakan Bülent²

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Hatay

²Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Hatay

³Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Hatay

İskemi-Reperfüzyon (İ/R) hasarı karaciğer başta olmak üzere pek çok doku ve organda hayatı tehdit eden problemlere neden olan ve klinik tıpta hücre zedelenmesinin en sık görülen tipidir. İ/R hasarında hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu artar. Hücre içindeki bu anormal durum mekanizması tam olarak anlaşılamayan patofizyolojik sorunu da beraberinde getirir. TRPM6,7 kanalları Ca^{+2} ve Mg^{+2} 'a yüksek geçirgenlik gösteren önemli kanallardandır. Çalışmamızda sıçanlarda deneysel karaciğer iskemi/reperfüzyon modelinde erdostein'in (Erd) TRPM6,7 kanalları üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. 40 adet Wistar Albino cinsi erkek rat 4 gruba ayrıldı. 1. grup sham grubu, 2. grupta deneysel olarak karaciğerde 60 dakika iskemi/60 dakika reperfüzyon yapıldı. 3. gruptaki deneklere iki gün 100 mg/kg Erd tedavisi uygulandı. 4. grupta iskemi/reperfüzyondan iki gün önce 100 mg/ kg oral yoldan Erd tedavisi sonrası İ/R oluşturuldu. Uygulamalar sonucunda elde edilen patolojik ve normal doku örneklerinden iskemik hasar şiddetinin belirlenmesi amacıyla TRPM6 ve 7 gen ekspresyon düzeyleri ve histopatolojik incelemeler değerlendirildi. Histopatolojik incelemede diğer gruplara kıyasla İ/R grubunda hücresel şişme, konjesyon, polimorf nüveli lökosit (PNL) ve apoptozis parametrelerinin anlamlı derecede arttığı gözlemlendi ($p<0.05$). İ/R grubuna kıyasla Erd+İ/R grubunda hücresel şişme, konjesyon, PNL ve apoptoziste anlamlı azalma görüldü ($p<0.05$). İ/R grubuyla karşılaştırıldığında Erd+İ/R grubunda TRPM6 ve 7 gen ekspresyonlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$). Çalışmamızda Karaciğer İ/R modelinde erdostein'in TRPM6 ve TRPM7 gen ekspresyon seviyesini azaltarak, Ca^{+2} ve Mg^{+2} 'un hücre içine girişini engelleme yönünde etki ettiğini gösterdik. Bu durum erdostein'in İ/R'ye bağlı hücresel hasarı azaltıcı yönde etki ettiği düşüncesini akla getirmektedir.



Effects of Erdosteine on Transient Receptor Potential Melastatin (TRPM) 6 and 7 Channels in Experimental Rat Model of Liver with Ischemia and Reperfusion

Dokuyucu Recep¹, Doğan Hatice¹, Bilgiç Nilüfer², Taş Zeynel Abidin³,
Gögebakan Bülent²

¹Department of Physiology, Faculty of Medicine, Mustafa Kemal University, Hatay

²Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Mustafa Kemal University, Hatay

³Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mustafa Kemal University, Hatay

Ischemia-Reperfusion (I/R) injury causes life-threatening problems in many organs and tissues. Intracellular Ca^{2+} concentration increases in I/R injury. This abnormal situation in the cell causes pathophysiologic problem whose mechanism is not fully understood. TRPM6,7 are important channels for high permeability of Ca^{2+} and Mg^{2+} . We aimed to investigate effects of erdosteine (Erd) on TRPM6, 7 channels in our study. 40 male Wistar albino rats were divided into 4 groups equally. Group I: shame, group II: I/R group (60 min ischemia+60 min reperfusion). Group III: erdosteine which received orally erdosteine (100 mg/kg/day) for 2 days. Group IV: erdosteine+I/R group which received orally erdosteine (100 mg/kg/day) for 2 days. After treatment of erdosteine, I/R injury was administered to group IV. At the end of experiment tissue samples were removed. Then histopathological examinations and gene expression levels of TRPM6,7 were evaluated for determining verity of I/R injury. In histopathologic examination, it was observed that cellular swelling, congestion, polymorphonuclear leukocytes (PNL) and apoptosis increased significantly in group II as compared to other groups ($p<0.05$). It was observed that cellular swelling, congestion, PNL and value of apoptosis decreased significantly in group IV as compared to group III ($p<0.05$). TRPM6,7 gene expressions decreased significantly in group IV as compared to group II ($p<0.05$, $P<0.001$ respectively). In conclusion we showed that erdosteine inhibits Ca^{2+} and Mg^{2+} entry into cell by reducing gene expression levels of TRPM6 and 7. Thus it is brought to mind that I/R injury is decreased by erdosteine.

PS-02 20

Inositol-Requiring Enzyme 1 (IRE1) ifadesine bağlı olarak Fare Kemik iliği Makrofajları 'nın RNA Sekanslama Yöntemi (RNA-seq) ile transkriptom analizi

Telkoparan Akıllılar Pelin¹, Yağabasan Büşra³, Erbay Ebru²

¹*Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye*

²Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye

³ETH Zürih Üniversitesi, Moleküler Biyoloji, Zürih, İsviçre

Endoplazmik retikulum (ER), hücre homeostazında ve canlılığının devamında kritik rolü olan bir hücre içi organelidir. ER fonksiyonlarının doğru şekilde yerine getirilebilmesi için hücreler Katlanmamış Protein Yanıtı (KPY) olarak adlandırılan bir kalite-kontrol sistemi geliştirmişlerdir. Diğer ER stres sensörleri arasında IRE1 evrimsel olarak en iyi korunmuş proteindir. Serin treonin kinaz domain ve endonükleaz domain'ine sahip çift aktiviteli bir enzimdir. Bu çalışmamızda daha önceden tanımlanmamış IRE1' nın endonükleaz aktivitesine bağlı yeni substratlar bulmayı hedeflemekteyiz. Çalışmamızda C57BL/6 farelerinin kemik iliği hücreleri izole edilmiştir ve makrofajlara farklılaştırılmıştır. Sonrasında elektroporasyon yöntemiyle siRNA verilerek IRE1 ifadesi düşürülmüş ve RNA-seq için RNA izolasyonu yapılmıştır. Sekanslama Illumina HiSeq 2000 ile yapılmış ve biyoinformatik analizlerde ise Tophat, Cufflinks ve DESeq toolları kullanılmıştır. Yolak analizi ise IPA tool kullanılarak yapılmıştır. Sonuç olarak en az 214.660 transkript RNA dizilemesi ile incelenmiştir ve 1517 istatistiksel olarak anlamlı düzeyde Ire1 ifadesinin azalması sonucu değiştiği gözlemlenmiştir (833 azalan ve 684 artan). RT-PCR metodu ile inflamasyon (IL1B, Ccl2, Ccl9, Hmgcr, Pycard, PKR) ve hücre döngüsü (Mcm2, CDK1, Cep55) ile ilgili genleri valide edilmiştir. Biz özellikle PKR geni ile ilgilendik. Çünkü metabolik stres altında PKR da aynı IRE1 gibi aktive olmaktadır. PKR aslında dsRNA ile aktive olmakta ve immün yanıt oluşturmaktadır. Biz PKR' ın immün yanıt ve metabolik stres arasında rol oynayabileceğini ve IRE1 ile PKR arasında bir ilişki olabileceğini düşünmekteyiz. RNA sekanslama ve yolak analizi metodlarını kullanarak hücre içi koşullarda yeni olası IRE1 substratları belirledik.

Inositol-requiring enzyme 1 (IRE1) dependent RNA sequencing-mediated transcriptome analysis of mouse bone marrow-derived macrophages (BMDM)

Telkoparan Akıllılar Pelin¹, Yağabasan Büşra³, Erbay Ebru²

¹*Yuksekk Ihtisas University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Ankara, Turkey.*

²Bilkent University, Molecular Biology and Genetics, Ankara, Turkey.

³ETH Zurich University, Molecular and Translational Biomedicine, Zürich
Area, Switzerland

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGCT AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA TTGA
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG AGCG
TATCCA CTGCTC CCACG TATCCA CTGCTC CCACG
CGATG TACGTC GAGG GAGG TACGTC GAGG
ACACCATCT CAGGTTG CACCA CAGGTTG CACCA
ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CAGGCT CAGGCT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT AGGGCT TAGAGC TAGAGC
GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



The endoplasmic reticulum (ER) is an intracellular organelle that plays critical roles in cell homeostasis and survival. To maintain the fidelity of ER functions, cells coordinate a protein quality-control system with a signaling network termed the unfolded protein response (UPR). Among other ER stress sensors, IRE1 is the most conserved protein. Cytosolic domain contains a kinase domain and Rnase domain. In these study we want to identify novel Ire1 RNAse substrates under homeostatic conditions by using RNA seq technique. Bone Marrow cells of C57BL/6 mice were isolated and differentiated into macrophages. Then electroporated with IRE1 siRNA. Total RNA was extracted. Sequencing was carried out on an Illumina HiSeq 2000, sequences were aligned and analyzed using TopHat, Cufflinks and DESeq. Pathway analysis was performed using IPA. At least 214,660 transcripts were investigated by RNA sequencing, 1517 of which responded to depletion of Ire1 at a statistically significant level (833 were upregulated and 684 were downregulated). We validated some inflammatory genes (IL1B, Ccl2, Ccl9, Hmgcr, Pycard, PKR) and cell cycle related genes (Mcm2, CDK1, Cep55) by RT-PCR. We specifically interested PKR gene. Because, under metabolic stress PKR is activated together with IRE1, Normally PKR is activated by dsRNA and has important role in inflammation. So, PKR could interplays between inflammation and metabolic stress. So we think about that it could be a relation between IRE1 and PKR. Using RNAseq and pathway analysis, we have identified possible novel IRE1 substrates. This combined analysis enables the identification of novel substrates of IRE1 under homeostatic conditions.

PS-02 21

CCl4 ile oluşturulmuş karaciğer hasarında Resveratrol'ün Notch sinyal yolağı üzerine inhibitör etkisi

Tanrıverdi Gamze¹, Kaya Dağıstanlı Fatma², Ayla Şule³, Demirci Sibel¹, Eser Mediha¹, Ünal Zehra Seda⁴, Cengiz Müjgan², Oktar Hüseyin¹

¹Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AbD

²Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AbD

³Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AbD

⁴Kocaeli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, IVF-ET Birimi, Kök Hücre Bölümü.

Çalışmamızda, deneysel karaciğer fibrosis modelinde, Resveratrol'ün Notch sinyal yolağı aracılı etkisini belirlemek amaçlandı. Bu sebeple çalışmada kullanılan wistar-albino sıçanlar 4 gruba ayrılıp, ilk gruba (kontrol) fizyolojik tuzlu su; ikinci gruba CCl4; üçüncü gruba CCl4 + Resveratrol ve dördüncü gruba ise sadece Resveratrol enjeksiyonu yapıldı. Her bir gruptan elde edilen doku örnekleri histolojik takip yöntemlerinin ardından, doku fibrosis derecesini saptamak için Sirius kırmızısı ile boyandı

ve sonuçlar HSCORE yapılarak değerlendirildi. Notch 1, Notch 3, Notch 4, TGF-beta, alpha-SMA, GFAP ve PCNA antikorlarına karşı immunohistokimyasal işaretlemler yapılan doku örneklerine, apoptotic hücre sayısını saptamak için TUNEL metodu da uygulandı. Örneklerde ayrıca biyokimyasal olarak glutatyon (GSH), GPx, katalaz, lipid peroksidaz ve protein oksidasyonu ölçümleri yapıldı. GSH, GPx ve katalaz aktiviteleri CCl4 grubunda belirgin derecede azalmıştı (p<0,001). Santral ven ve portal alanlarda belirgin bir kollajen birikimi mevcuttu. Kollajen birikimleri ile benzer olarak, portal alanlarda ve perivenüler fibrozis bölgelerinde yoğun TGF-beta, α-SMA ve GFAP sinyalizasyonları belirlendi. CCl4 grubundaki Notch1, Notch3 ve Notch4 pozitif hücrelerin sayısı belirgin derecede artmış (p<0,001), buna karşın Resveratrol uygulanan gruplarda ise önemli ölçüde azalmıştı (p<0,001). Sonuçlarımız bize, Notch sinyal yolağının hepatik satellit ve progenitor hücre aktivasyonu yaparak, karaciğer fibrozisi üzerinde etkin rol alabileceğini, öte yandan Resveratrol'ün, lipid peroksidasyonunu azaltıp, Notch sinyal inhibisyonu yaparak, karaciğer fibrozisinin engellenmesine pozitif bir katkı sağlayabileceğini düşündürdü.

Effects of Resveratrol on CCl4-induced liver injury by inhibiting Notch signaling pathway

Tanrıverdi Gamze¹, Kaya Dağıstanlı Fatma², Ayla Şule³, Demirci Sibel¹, Eser Mediha¹, Ünal Zehra Seda⁴, Cengiz Müjgan², Oktar Hüseyin¹

¹Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Histology and Embryology

²Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Medical Biology Department

³Medipol University, Medical Faculty, Department of Histology and Embryology

⁴IVF-ET Unit, Kocaeli University, Institute of Health Sciences, Stem Cell Department

We investigated whether Notch signaling can or can not be increased in an experimental liver fibrosis model and wanted to detect the effects of resveratrol on Notch expressions. In this study, four groups were used. Physiological saline was injected to the first group (control), CCl4 to second group, CCl4 plus resveratrol to third group and only resveratrol to fourth group. Immunostaining against Notch1, Notch3, Notch4, TGF-beta, alpha-SMA, glial fibrillary acidic protein, PCNA and TUNEL method for apoptosis were performed. Sirius red staining was applied for detecting fibrosis. Samples were also biochemically evaluated for glutathione (GSH), GPx, catalase, lipid peroxidation and protein oxidation. The GSH, GPx, catalase activities were significantly decreased (p<0,001) in CCl4 groups. A distinct collagen accumulation was detected around the central vein and portal areas. Activated HSCs express α-SMA in fibrotic liver tissues. In this study, we detected intense TGF-beta, α-SMA and GFAP positive signals in regions of portal and perivenular fibrosis,

TCCACG AAGGCA AGTG TCCACG AAGGCA CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA AAGGCA
AGCTCT CAACGG AGCG AGCTCT CAACGG AAGGCA
GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG ATTCAG AAGGCA
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC AAGGCA
CGGTAC TACG CACC CGGTAC TACG AAGGCA
ACACCATCT CCAGTTG ACACCA CCAGTTG AAGGCA
ATAAGGTTG AAGGATAGAA TAAA AAGGATAGAA AAGGCA
AAGGATAGAA AAGGATAGAA AAGGATAGAA AAGGCA
AGGCTT CAACCT CTTC AGGCTT CAACCT AAGGCA
CTCTAC GAACCA ACCT CTCTAC GAACCA AAGGCA
CTCTCA CATTAT AGGG CTCTCA CATTAT AAGGCA
AGGGCG TGGGCT CTAC AGGGCG TGGGCT AAGGCA
GGCTAG TAGAGC TCGT GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



similar to the accumulation of collagen as observed by Sirius red staining. Numbers of Notch1, Notch3 and Notch4 positive cells were significantly increased ($p<0,001$) in fibrotic areas of CCl4 groups. In conclusion, increasing the expression of Notch proteins in fibrotic areas can be indicative for the role of Notch mediating signaling on liver fibrosis through activating hepatic stellate and progenitor cells. On the contrary, resveratrol prevents liver fibrosis by decreasing lipid peroxidation and can be effective for inhibiting the Notch signaling.

PS-02 22

The effect of vildagliptine on DDR1(+) progenitor cells and beta cell regeneration.

Gamze ArgünKürüm, Fatma Kaya Dağistanlı, Melek Öztürk

Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Medical Biology Department

Vildagliptin (VG) as a dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor regulates plasma glucose levels in type-2 diabetics by increasing insulin secretion via GLP1. In Discoidin domain receptor-1 (DDR1) is a novel marker for endocrine progenitor cells in islet. The aim was to observe the effects of VG on beta cell regeneration and apoptosis, transformation of progenitor cells into beta cell in newborn streptozotocin (nSTZ)-diabetic rat model. Groups were (1) control, (2)n2-STZ diabetic (STZ;100mg/kg ip, second day of birth), (3)n2-STZ+VG and (4)n2-VG (VG;60 mg/kg/day orally; 8days). The pancreatic tissue sections were immunostained using insulin, somatostatin, glucagon, Pdx-1, DDR1 and PCNA antibodies, also insulin/DDR1 double-immunostaining and TUNEL method was used. Insulin and Pdx-1 positive cells were increased in islets, in extra islet areas and in duct epithelial cells. The number and size of islets containing insulin(+) cells, PCNA(+) and DDR1(+) cells were increased in n2STZ+VG group, whereas apoptotic cell numbers were significantly reduced. In the n2STZ+VG group insulin/DDR1 double(+) cell number was more (%15) than the n2-STZ group. The results show that in the STZ-diabetic newborn rats VG induces beta cell neogenesis and regeneration from acinar cells or duct epithelium by stimulating potential progenitor cells, reduces apoptosis whereas induces proliferation of islet cells. VG also stimulates DDR1 expression in endocrine progenitor cells which is possible the transformation of the beta cells. This is the first study for possible effect of VG on DDR1 positive progenitor cells in n2-STZ diabetes model. It may be help to improve new approach in diabetes treatment.

Vildagliptin'in DDR1(+) progenitör hücreler ve beta hücre rejenerasyonu üzerine etkisi

Gamze Argün Kürüm, Fatma Kaya Dağistanlı, Melek Öztürk

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü olan Vildagliptin(VG), GLP-1 aracılığıyla insülin salınımını arttırdığı, plazma glukoz seviyelerini kontrol ettiği ve adacık beta hücrelerinde replikasyonu uyardığı ileri sürülmüştür. DDR-1 (Discoidin Domain Receptor-1) adacık ve pankreas kanallarındaki endokrin progenitor hücrelerin yeni bir belirteçidir. Bu çalışmada yenidoğan (yd)-STZ-diyabetik sıçanlarda, VG'in olası beta hücre rejenerasyonu, apoptoz, ayrıca endokrin progenitör hücreler ve olası beta hücrelerine dönüşümleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Çalışma grupları 1)Sağlıklı kontrol, 2)yd2-STZ diyabetik (doğumun 2.günü 100mg/kg ip STZ), 3)yd2-STZ+VG (VG:60 mg/kg/gün oral;8 gün), 4)VG (60 mg/kg/gün oral; 8 gün) olarak düzenlendi. Parafin doku kesitlerine insülin, glukagon, somatostatin, pdx-1,DDR-1 ve PCNA antikorları kullanılarak immünohistokimya, insülin/DDR1 antikorları kullanarak ikili immünohistokimya ve TUNEL yöntemleri uygulandı. yd2-STZ+VG grubunda, yd2-STZ grubuna kıyasla hem adacık içinde hem de adacık dışında ekzokrin doku içerisinde ve pankreatik kanal epitel hücreleri arasında insülin (+) ve pdx1 (+) hücrelerin belirgin olarak artmış olduğu gözlemlendi. Ayrıca bu grupta adacık boyutlarının ve insülin(+) hücre sayılarının yd2-STZ grubuna göre artarken apoptotik hücre sayılarının azaldığı saptandı. PCNA(+) adacıklar hücre sayısı, yd2-STZ+VG grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Adacıklarda glukagon ve somatostatin pozitif hücreler, yd2-STZ grubunda diğer gruba göre arttığı tespit edildi. yd2STZ+VG grubunda, DDR-1 pozitif hücre sayısında artış saptandı. Ayrıca bu grupta insülin/DDR-1(+) hücre sayısında yd2-STZ grubuna göre artış (%15) saptandı. Bu çalışmada VG'in, beta hücre neogenezi ve rejenerasyonunu arttırdığı, apoptozu azalttığı, endokrin hücre progenitör belirteci olan DDR-1 anlatımını uyardığı, ayrıca endokrin progenitör hücrelerin beta hücrelerine dönüşümde rol aldığı ilk kez bu çalışma ile gösterildi, ve bulguların diyabet tedavisinde yeni bir yaklaşımın geliştirilmesine katkıda bulunacağı sonucuna varıldı.

Gelişimin Moleküler Biyolojisi
Development of Molecular Medicine

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AACGGG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGAC TGC CGGTGAC TGC CGGTGAC TGC CGGTGAC TGC
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG
ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCT AGGCTT CACCT AGGCTT CACCT AGGCTT CACCT
CTCTAC CAATAT CTCTAC CAATAT CTCTAC CAATAT CTCTAC CAATAT
CTCTCA GAGGCG CTCTCA GAGGCG CTCTCA GAGGCG CTCTCA GAGGCG
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-03 01

İskoç kuzularının uzunsal vücut ağırlığı ölçümleri ile genom tabanlı ilişki haritalamacılığı

Karacaören Burak

Akdeniz Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootehni Bölümü, Antalya, Türkiye

İskoç kuzularının uzunsal vücut ağırlığı ölçümleri ile genom tabanlı ilişki haritalamacılığı Fenotipler ile ilişkili genlerin bulunmasında Genom Tabanlı İlişki Haritalamacılığı (GTİH) sıklıkla kullanılmaktadır. Ama uzunsal ölçümler ile GTİH rassal süreçler içerebileceği için genomik modeller bu durumu dikkate almalıdır. İskoç kuzuları kullanılarak 16, 20 ve 24. haftalara ait uzunsal canlı ağırlık gözlemleri toplanmıştır. Hayvanlar 50 binlik tekil nükleotid polimorfizmi (TNP) ile genotiplenmiştir. Bir Kalman süzgeci modeli ile devingen GTİH yapılmıştır. Genomik sinyaller 3. (OAR3_211969676.1, 6.90e-006) ve 17. (OAR17_58220718.1, $p < 2.57e-006$) kromozomlardan tesbit edilmiştir. Çoklu hipotez testi düzeltmesi sonrası önemlilik seviyesi 0.09'a düşmüştür. Kalman süzgeç modeli durağan olmayan zaman serileri ile birlikte kullanılabildiği için devingen gen etkilerinin modellenmesinde ve devingen GTİH'nda faydalı olabilir.

Genome wide association mapping using longitudinal body weight measurements of scottish lambs

Karacaören Burak

Akdeniz University, Faculty of Agriculture, Department of Animal Science, Antalya, Turkey

Cross sectional Genome Wide Association Studies (GWAS) commonly used to infer which genes are associated with the phenotypes of interests. However due to stochasticity in the longitudinal measurements proper genomic models should be employed in GWAS. Body weight (BW) phenotypes were collected longitudinally at age of 16, 20 and 24 weeks of Scottish Lambs. Animals were genotyped by 50k Single Nucleotide Polymorphism (SNP). A Kalman Filter model used for dynamic association mapping. We detected genomic signals from chromosome 17 (OAR17_58220718.1, $p < 2.576e-006$) and chromosome 3 (OAR3_211969676.1, 6.906e-006) for BW. After multiple hypothesis testing correction using false discovery approach significance was declared at the level of 0.09. Since Kalman filter model could be used with non stationary time series it could be useful to model dynamics of gene effects over time.

PS-03 02

Suni Tohumlanan İvesi Koyun ve Toklularında Kuzulama Sonrası Plasentanın Dışarı Atılma Süresi

Kırk Kadir, Cebeci Tuğba

Suni Tohumlanan İvesi Koyun ve Toklularında Kuzulama Sonrası Plasentanın Dışarı Atılma Süresi

Suni tohumlanan İvesi toklularda, doğum sezonunda, plasentanın dışarı atılma süresinin belirlenmesidir. Ceylanpınar Tarım İşletmesi

koşullarında, 10 günde kuzulayan 352 baş İvesi elit koyun ve 444 baş İvesi toklu olmak üzere toplam 796 baş İvesi'nin doğum sonrası plasentalarını dışarı atma süreleri belirlenmiştir. Doğumları izlenen koyun ve tokluların, doğum şekline göre, plasentanın dışarı atılma süreleri; tek ve ikiz doğum yapan koyunlarda sırası ile ortalama süre; 269 baş 47 dak., 83 baş 95 dak.; tek ve ikiz doğum yapan toklularda sırası ile ortalama süre, 387 baş 63 dak, 57 baş 113dak. olarak belirlenmiştir. Buna göre, tek doğum yapan, koyun ve tokluların, doğumdan sonra plasentanın dışarı atılma süresinin, ikiz doğum yapan koyun ve toklulara göre daha kısa sürede meydana geldiği belirlenmiştir. Bununla birlikte koyunların plasentayı dışarı atma sürelerinin toklulardan daha kısa sürede olduğu belirlenmiştir. Doğum yapan İvesi koyun ve toklularında, plasentanın dışarı atılma süresi, doğum şekline bakılmaksızın, koyunlarda toklulara nazaran daha kısa sürede gerçekleşmektedir. Bu durum, koyunların, üreme özelliklerinin, toklulara göre daha düzenli olmasından kaynaklanabilir.

The Time to Placenta Throw Out of After Lambing On Artificial Inseminated Awassi Sheep and Yearling

Kırk Kadir, Cebeci Tuğba

The Time to Placenta Throw Out of After Lambing On Artificial Inseminated Awassi Sheep and Yearling

This study was carried out, determination of the placenta to throw out of time to after lambing on the Awassi ewe and yearlings. In this study was determined of the placenta to throw out of time to after lambing continue 10 days of lambing season to, 352 head elite ewes and 444 head yearling to total on 796 head Awassi sheep in Ceylanpınar State Farm conditions. In the lambing season, continue follow lambing ewes and yearlings, according to lambing type for placenta to throw out of time; single and twins lambed ewes were determined respectively; 269 head to 47 min, 83 head 95 min; and single and twins lambed yearlings were determined respectively; 387 head to 63 min, 57 head 113 min. In this reason, single lambed, ewes and yearlings, after lambing to the placenta to throw out of time than shorter to the twins lambed yearlings was determined. And also, ewes of the placenta to throw out of time than shorter to yearlings were determined. The recognise to lambed ewes and yearlings, to the placenta to throw out of time, irrespective of lambing type the ewes besides than shorter yearlings. In this reason, were recognise to, ewes reproduction characteristics are regularly than yearling reproduction characteristics

PS-03 03

Fare nöral dokusunun farklı gelişim evrelerinde rolü olan transkripsiyon faktörlerinin özellikle Notch-Hedgehog yolları üzerindeki etkilerinin gen ekspresyonu düzeyinde araştırılması

Çoban Zehra Dilşad¹, Güran Şefik¹, Sağaltıcı Atmaca Şahin², Altaylı Ertan¹

¹GATA Tıbbi Biyoloji A.D. Bşk.İği Ankara

²GATA Araştırma ve Geliştirme Merkez Başkanlığı Ankara

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
 AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
 GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
 TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
 CCGTAC TGC CCGTAC TGC CCGTAC TGC
 ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
 GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT
 ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
 CTCTAC CAATTA CTCTAC CAATTA CTCTAC CAATTA
 CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
 AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Beyin oluşumu; embriyonik gelişimin ilk aşamalarında başlamakta, gelişimi boyunca aktif olarak devam etmekte ve en son sırada tamamlanmaktadır. Bu süreçte rol oynayan Notch-Hedgehog sinyal yolları embriyo gelişimi sırasında hücre şablonunun yapılanmasında anahtar rol oynayan sinyal ileti sistemleri ile yakın ilişkilidir. Notch sinyal yolağı özellikle embriyo polaritesinin düzenlenmesinde, nöral plastisitenin devamlılığında ve nöron fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol alır. Hedgehog sinyal yolağı ise gelişimin zamansal ve pozisyonel durumunda önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda fare embriyonik gelişimi sırasında Notch- Hedgehog sinyal yollarlarında yer alan genlerin (Notch, SHH, Gli, SMO, Patched, Numb, GSK3, Delta, LGR5, Rex1, Bmi1, CD133) beyin dokusunda ekspresyon düzeylerini ortaya koymayı ve nöral gelişime etkisini incelemeyi amaçladık. 1., 2., 3. trimestir embriyo ve erişkin fare (kontrol grubu) beyin dokuları alındı. Doku örneklerinde anılan genlerin ekspresyon düzeylerini belirlemek üzere sırayla RNA izolasyonu, cDNA sentezi ve Real-time PCR (rPCR) yapıldı. Çalışma sonunda Notch, SHH, Gli, SMO, Patched, Numb, GSK3, LGR5, Rex1 ve Bmi1 genlerinin ekspresyon düzeylerinin 3. trimestirda anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). Bulgular Notch-Hedgehog sinyal yollarlarında görevli Notch, SHH, Gli, SMO, Patched, Numb, GSK3, LGR5, Rex1, Bmi1 genlerinin 3. trimestirda hem erişkin döneme hem de 1. ve 2. trimestira göre aktif olduğunu ve bu genlerin 3. trimestirdaki beyin gelişiminde aktif olduğunu göstermektedir. Çalışmamız 1., 2. ve 3. trimestirda eksprese olan diğer genlerin ve sinyal yollarının ortaya konulacağı ileri çalışmalara basamak olması bakımından önemlidir.

Analysing the effect of transcription factors that play role in mouse neurogenesis on Notch-Hedgehog signalling pathways in different developmental stages

Çoban Zehra Dilşad¹, Güran Şefik¹, Sağaltıcı Atmaca Şahin², Altaylı Ertan¹

¹GATA Tıbbi Biyoloji A.D. Bşk.lığı Ankara

²GATA Araştırma ve Geliştirme Merkez Başkanlığı Ankara

Brain development is the first began but the last completed process among the developmental stages. During brain development, the Notch-Hedgehog signalling pathways have key roles with many different signalling pathways for proper cell patterning. The Notch pathway have roles in coordination of embryo polarity, neural plasticity and neuron functions. The Hedgehog pathway have roles in timely and positionally coordination of development. In our study, we aimed to find out the expression patterns of the genes related with the Hedgehog and Notch signalling pathways (Notch, SHH, Gli, SMO, Patched, Numb, GSK3, Delta, LGR5, Rex1, Bmi1, CD133) and the effects of them on neural development. 1., 2., 3. trimester and adult mice brain tissue were obtained and used for the gene expression analyses with Real-time PCR (rPCR) after RNA isolation and cDNA synthesis. Due to our results, the gene expression levels of the third trimester were higher for Notch, SHH, Gli, SMO, Patched, Numb, GSK3, LGR5, Rex1, and Bmi1 genes that were active in brain development

($p<0,05$). Our results showed that the genes included in the Notch and Hedgehog signalling pathways (Notch, SHH, Gli, SMO, Patched, Numb, GSK3, LGR5, Rex1, and Bmi1) have important roles in brain development during third trimester among both adult and 1., 2. trimester. Our study is valuable for beings footstep of the future studies about the relative genes and the pathways during 1., 2. and 3. trimester.

PS-03 04

Türk Popülasyonunda MDM2 SNP309 Polimorfizmi

Taş Ayça¹, Sarı İsmail², Ağabektaş Tuğba², Siliğ Yavuz²

¹Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 58140-Sivas, Türkiye

²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.B.D, 58140-Sivas, Türkiye

Murine double minute 2 (MDM2) geni p53 tümör süpressör yolağının düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir. MDM2 genindeki polimorfizmi (rs2279744) 300 sağlıklı kontrol de RFLP-PCR metoduyla belirlendi. Elde edilen sonuçlar, lojistik regresyon ve Khi-square (χ^2) testi kullanılarak değerlendirildi. Bu çalışmada, toplam 300 (kadın: 159, %53 ve erkek: 141, %47) Türk sağlıklı bireyler incelendi. Çalışma grubunun yaş ortalaması $49,80 \pm 16,4$ (erkek, $51,97 \pm 15,98$; kadın, $47,58 \pm 16,82$) idi. MDM2 gözlenen genotip frekansları sırasıyla TT: %17,9 TG: %55,2 ve GG için %26,9 olarak tespit edildi. Bu çalışma, Türk toplumunda MDM2 geninde rs2279744 polimorfizmlerinin allel ve genotip frekans dağılımları hakkında temel bilgiler sağlamıştır. T ve G allel frekans dağılımına bakıldığında G allel dağılımı T allel dağılımından yüksek olarak gözlemlendi (χ^2 : 17,82, p : 0,001). Bu frekanslar gelecekte çeşitli hastalıklar ve kanser yatkınlığı çalışmalarında yararlı referans parametreler olabilir.

MDM2 SNP309 Polymorphism in Turkish Population

Taş Ayça¹, Sarı İsmail², Ağabektaş Tuğba², Siliğ Yavuz²

¹Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 58140-Sivas, Türkiye

²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.B.D, 58140-Sivas, Türkiye

Murine double minute 2 (MDM2) gene is playing critical role in regulating tumor suppressor function of this pathway. Polymorphism in MDM2 gene (rs2279744) has been determined in 300 healthy controls by RFLP-PCR method. Findings were evaluated by logistic regression and Khi-square (χ^2) tests. In the present study, a total of 300 (females: 159, %53 and males: 141, %47) healthy individuals were studied. The mean age of the study population was $49,80 \pm 16,4$ years (males, $51,97 \pm 15,98$; females, $47,58 \pm 16,82$). The observed genotype frequencies of MDM2 were %17,9, %55,2 and %26,9 for TT, TG and GG, respectively. This study provides basic information about the allele and genotype frequency distributions of polymorphisms of rs2279744 in the MDM2 gene

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTCAAG GGACAG ATTCAAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTCA TACCTG CGGTCA TACCTG
ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGCT AGGCCG TGGGCT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



studied. When the T and G allele frequency distributions, G allele frequency found more than T allele frequency ($\chi^2=17,82$, $P=0.001$). These frequencies may be useful parameters as a reference for future studies on genetic basis of various diseases and cancer susceptibility.

PS-03 05

Tip 2 Diyabet Hastalarında Antidiyabetik İlaç Olan Metforminin miRNA Ekspresyonu Üzerindeki Etkisi

Demirsoy İbrahim Halil¹, Yolal Duygu¹, Fidancı Senay Balcı², Aras Nurcan¹, Çinkır Ümit³, Tamer Lülüfer³

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Mersin

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Mersin

MikroRNA' lar gen ekspresyonu üzerinde hedef mRNA'ları regüle eden küçük kodlanmayan RNA molekülleridir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, miRNA'ların diyabetin patogenezinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Metformin günümüzde, tip 2 diyabet hastalarını tedavi etmek için kullanılan antidiyabetik bir ilaçtır. Ancak metforminin dolaşımdaki miRNA'ları nasıl değiştirdiği ile ilgili yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Bu çalışmada herhangi bir diyabetik ilaç kullanmayan ve tip 2 diyabet teşhisi konmuş hasta bireylerin, metformin kullanımlarından sonraki miRNA ekspresyon düzeyindeki farklılıkların tespit edilmesi amaçlanmıştır. 47 hastanın plazmasından elde edilen 86 miRNA'nın metformin öncesi ve sonrası ekspresyon profilleri, mikro-akışkan tabanlı multipleks qRT-PCR kullanılarak değerlendirildi. Sonuç olarak çalışmamızda, yeni tip II diyabet tanısı alan ve herhangi bir diyabetik ilaç kullanmayan hastalar ve bu hastaların metformin kullanımlarından sonraki 13 miRNA ekspresyon düzeylerinin azaldığı saptandı ($p<0.05$). Bu miRNA'lar; hsa-let-7e-5p, hsa-let-7f-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-24-3p, hsa-miR-26b-5p, hsa-miR-126-5p, hsa-miR-129-5p, hsa-miR-130b-3p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-148a-3p, hsa-miR-152-3p, hsa-miR-194-5p, hsa-miR-99a-5p'dir. Bunlar arasında miR194-5p ve miR-148a-3p'nin ekspresyon seviyesinin metformin tedavisi ile önemli ölçüde değiştiği görüldü ($p=0.007$). Anlamlı bulunan bu miRNA'lar ile etkilediği genlerin işlevleri arasındaki ilişkinin ortaya konması ve daha geniş popülasyonlarda çalışılarak ve ilaç kullanımının miRNA ekspresyon düzeyi değişimiyle tip 2 diyabetin seyri arasındaki ilişki açıklığa kavuşturulmalıdır.

Not: Bu çalışma Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından BAP-TF TBA (NAA) 2012-6 A nolu proje olarak desteklenmiştir.

Effect of anti-diabetic drug metformin on miRNAs expression in T2D patients

Demirsoy İbrahim Halil¹, Yolal Duygu¹, Fidancı Senay Balcı², Aras Nurcan¹, Çinkır Ümit³, Tamer Lülüfer³

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Mersin

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Mersin

MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs that regulate gene expression by target messenger RNAs. Recent studies have shown that miRNAs play critical role in pathogenesis of diabetes. Metformin is currently used in medical as anti-diabetic drug to treat Type 2 Diabetes (T2D) disease. However, the number of study about how metformin changes on circulating miRNAs is limited. In this study, it was aimed to identify plasma derived miRNAs after treatment of metformin in T2D patients who have not used any diabetic drug so far. The expression profiles of 86 miRNAs in plasma from 47 patients who newly diagnosed as T2D and same individuals treated after metformin were evaluated by using of micro-fluidic based multiplex qRT-PCR. In conclusion, our result showed that expression level of 13 miRNAs (hsa-let-7e-5p, hsa-let-7f-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-24-3p, hsa-miR-26b-5p, hsa-miR-126-5p, hsa-miR-129-5p, hsa-miR-130b-3p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-148a-3p, hsa-miR-152-3p, hsa-miR-194-5p, hsa-miR-99a-5p) were downregulated in plasma of new T2D patients compared to metformin treated T2D patients ($p<0.05$). Among them, we found that miR194-5p and miR-148a-3p were significantly modulated by metformin treatment ($p=0.007$). This study should be further supported by study on larger populusyon so that interaction of those miRNAs with genes that are affected should be revealed and relation between use of metformin that change expression of miRNAs and T2D progression should be determined.

Note: This research was supported by the Unit of Scientific Research Projects of Mersin University (BAP-TF TBA (NAA) 2012-6 A), Turkey

İmmünobiyoloji
Immunobiology

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA
CGGTAC TGC CACG CGGTGT
ACACCATCT CACG CACG
GGAGTG CACG CACG
ATAAAGTG CACG CACG
AAGAGATAGAA CACG CACG
AGGCTT CACCT CACG
CTCTAC GAACCA CACG
CTCTCA CATTAT CACG
AGGCCG TGGGT CACG
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-04 01

Molecular Diagnostics of Primary Immunodeficiencies by whole exome sequencing

Ng Yuk Yin¹, Şişko Sinem², Hatırnaz Ng Özden², Barlan Işıl³, Barış Safa³, Karakoç Elif³, Deniz Günnur⁴, Ergüner Bekir⁶, Yang Wanling⁷, Lau Yu Lung⁷, Camcıoğlu Yıldız⁵, Özbek Uğur²

¹Department of Genetics and Bioengineering, Istanbul Bilgi University, Turkey

²Department of Genetics, Institute of Experimental Medicine (DETAE) Istanbul University, Turkey

³Division of Pediatric Allergy and Immunology, Marmara Medical Faculty, Istanbul, Turkey

⁴Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine (DETAE) Istanbul University, Turkey

⁵Department of Pediatrics, Infectious Diseases, Clinical Immunology and Allergy, Cerrahpasa Medical Faculty Istanbul University, Turkey

⁶Department of Advanced Genomics and Bioinformatics Research Center, TÜBİTAK-UEKAE, Turkey

⁷Department of Pediatrics and Adolescent, University of Hong Kong, Hong Kong

Primary immunodeficiencies (PIDs) are inherited disorders in which one of more components of the immune system are missing or do not work properly. The majority of PIDs are autosomal recessive inherited disorders and they are commonly considered as rare disease in Western countries, however high prevalence of PID is observed in Turkey due to high rate of consanguinity. Unfortunately, the lack of facilities to perform genetic analysis for PIDs remains a significant problem in Turkey. In recent years, next generation sequencing has represented as a promising molecular diagnostic tool for inherited diseases, especially for discovery of potential new candidate genes in PIDs. In collaboration with the TUBİTAK-UEKAE and department of Pediatrics and Adolescent of University of Hong Kong, a preliminary study has been started to determine the feasibility of NGS in routine diagnostics for PID. Eight agammaglobulinemia patients who have been previously demonstrated without BTK mutation, were further analyzed using whole exome sequencing (WES/NGS).

PS-04 02

Böbrek Nakilli Hastaların İmmün Yanıtlarında Th17 ve Th1 Profilinin Değerlendirilmesi

Erol Ayşe¹, Kıvanç Demet¹, Arpalı Emre², Murat Yelken Berna², Koçak Burak², Çalışkan Yaşar¹, Türkmen Aydın¹, Savran Oğuz Fatma¹

¹Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Şişli Memorial Hastanesi, Doku ve Organ Nakil Merkezi, İstanbul

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastaları için hem yaşam kalitesini, hem de sağ kalımını artıran en iyi tedavi seçeneğidir. Rejeksiyon, allogreft kaybının en önemli sebebidir. Nakil öncesi ve sonrası yapılan immün yanıt değerlendirmeleri greftin takibi açısından önemlidir. Çalışmaya, böbrek nakli olan 50 hasta dahil edildi ve hastalar 6 ay takip edildi. Bu hastalardan 6 tanesi rejeksiyonlu hasta grubu (RHG), 44 tanesi stabil greft fonksiyonlu (SGF). Böbrek nakli olan hastaların takiplerinde nakil öncesi, nakil sonrası 7. gün, 1.ay, 6.ay ve rejeksiyon geçirdiği gün (anti-rejeksiyon tedavisi almadan) olmak üzere periferik lenfosit ve plazma elde edildi. Tüm hastalardan elde edilen lenfositlerden Th17'den salınan IL-17 ve Th1'den salınan IFN-γ seviyeleri için hücre içi sitokin tayini kiti kullanılarak akan hücre ölçer cihazıyla değerlendirildi. Ayrıca IL-17, IFN-γ sitokinlerinin plazmada seviyeleri ELİSA yöntemiyle belirlendi. Tüm hasta grubunda, IFN-γ hücre içi sitokin seviyelerine göre 1. ay ve 6. ay takiplerinde SGF ve RHG karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar tespit edilmedi. Hücre içi IL-17 seviyeleri ise 6. aylarında, RHG'da SGF'ye göre daha yüksek bulundu.. Plazma sitokin seviyelerinde ise IFN-γ anlamlı değişim göstermezken, RHG'da nakil öncesi IL-17 sitokin seviyesi SGF'den daha yüksek bulundu. RHG'da nakil öncesinde yüksek çıkan IL-17 seviyesi, rejeksiyon biyobelirteci olarak kullanılabilirliği desteklemektedir. Çalışmada elde edilen veriler, ülkemiz SDBY hastalarının nakil öncesi ve sonrası dönem hakkında bilgi verici düzeydedir. Hasta sayısı artırılarak transplantasyon sonrası sitokin profilinin değerlendirilmesinin bu immün cevabı anlamaya ve rejeksiyonu engellemek adına yeni tedaviler bulmaya ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

Evaluation of Th17 and Th1 Immune Response Profile in Renal Transplant Patients

Erol Ayşe¹, Kıvanç Demet¹, Arpalı Emre², Murat Yelken Berna², Koçak Burak², Çalışkan Yaşar¹, Türkmen Aydın¹, Savran Oğuz Fatma¹

¹Istanbul University, Medical Faculty of Istanbul, Medical Biology Department, İstanbul

²Şişli Memorial Hospital, Tissue and Organ Transplantation Center, İstanbul

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
CGGATG CAGGAG CGGATG CAGGAG CGGATG CAGGAG CGGATG CAGGAG
ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
GAGGTT GAGGTT GAGGTT GAGGTT GAGGTT GAGGTT GAGGTT GAGGTT
ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CAGCTT AGGCTT CAGCTT AGGCTT CAGCTT AGGCTT CAGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Renal transplantation (tx) is the best treatment option which is grown quality of living and survival for patient with end stage renal disease (ESRD). However, rejection of the allografts remains to be the most important barrier for a successful transplantation. It is important that is known about immunologic mechanism for designing the appropriate treatment strategies. The study population consisted of 50 renal transplant recipients and divided into two groups, 44 patients with stable graft function (SGF) and 6 patients with rejection (RHG). In this prospective study we followed renal transplant recipients along 6 month. Peripheral blood samples from patients were drawn on pre-tx day, in addition to the post-tx days 7, 28, 180 and rejection days for the analysis of the percentages IL-17 and IFN- γ cytokines by flow cytometry and ELISA. In the present study, we determined that the percentages of intracellular IFN- γ were not significant in the group with RHG versus with SGF. Levels of intracellular IL-17 which are obtained at the 6th month post-tx were significantly higher in RHG than SGF. Therefore plasma levels of pre-tx IL-17 were also higher in RHG, so it may be predictive biomarker of acute rejection for renal transplantation. Finally, the present study has an informative value about pre-tx and post-tx cytokines profile of ESRD patients. We suggest that cytokine analysis, might be a valuable to use of biomarker panel for preventing from rejection and find new treatment strategies for renal transplant patients.

PS-04 03

Kimerizm Analizi İçin Short Tandem Repeat-PCR ve Kantitatif- Real Time PCR Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Abatay Figen¹, Mastanzade Metban², Öğret Yeliz¹, Kalayoğlu Beşışık Sevgi², Savran Oğuz Fatma¹

¹*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji Dalı, İstanbul*

Allojeneik Kan Kök Hücre Nakli (AKKHN) sonrası kimerizm durumunu, Short Tandem Repeat-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (STR-PZR) ve Kantitatif Gerçek Zamanlı-PZR (Q-RT-PZR) kimerizm yöntemlerinin kantitatif açıdan incelenmesidir. Kasım 2013- Şubat 2015 tarihleri arasında AKKHN olan 39 erişkin hasta ile vericileri çalışmaya dahil edildi. Periferik kandan elde edilen DNA kullanarak hastanın nakil sonrasına ait kimerizm durumu STR-PZR ve Q-RT-PZR yöntemleri ile karşılaştırılması yapıldı. İki yöntem sonucundaki analizler; klinik veriler ile değerlendirildi. AKKHN olan hastalar ağırlıklı AML (%38,5 15/39) ve ALL (%35,9 14/39) tanısı almış olan hastalardır. aGVHD ile olaysız sağ kalım arasında istatistiksel olarak ileri derecede bir anlamlılık bulunmuştur (p=0,0001). STR-PZR ile 36 hastada (%92,3) tam kimerizm, 3 hastada (%7,7) karışık kimerizm, buna karşılık Q-RT-PZR ile 29 hastada (%74,4) tam kimerizm ve 10 hastada (%25,6) karışık kimerizm saptanmıştır. Tüm hastalarda

nötrofil ile platelet engraftman günleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon (p=0,017), verilen CD34+ hücre miktarı ile nötrofil engraftman günleri arasında negatif yönlü bir korelasyon (p=0,019) tespit edildi. STR-PZR ile Q-RT-PZR kimerizm yöntemleri uyumlu olduğu saptanmıştır. Q-RT-PZR'nin, STR-PZR yöntemine göre daha hızlı, hassas sonuç veren bir yöntem olması ile birlikte tam kimerik vakalarda bile hasta ve verici hücre yüzdelerinin saptanmasının uzun takipli kimerizm izlemi için oldukça yararlı olabileceğini öngörmekteyiz. Bu anlamda kimerizm analizinin erken nüksün saptanmasında yetersiz kalan STR-PZR'ye göre tedavi seçiminde yol gösterici olabileceğini öngörmekteyiz.

Comparison of Short Tandem Repeat-PCR and Quantitative-Real Time PCR Methods for Chimerism Analysis

Abatay Figen¹, Mastanzade Metban², Öğret Yeliz¹, Kalayoğlu Beşışık Sevgi², Savran Oğuz Fatma¹

¹*İstanbul University, Medical Faculty of İstanbul, Medical Biology Department, İstanbul*

²*İstanbul University, Department of Internal Medicine Hematology, İstanbul*

The main aim of this project is the assesment of Short Tandem Repeat-PCR (STR-PCR) and Quantitative Real Time-PCR(Q-RT-PCR) chimerism methods for quantitative intention after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 39 patients who were diagnosed hematological disease and underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation were added to the study from November 2013 to February 2015. The DNA that was extracted from peripheral blood were used to compare chimerism analysis with STR-PCR and Q-RT-PCR. The results were assembled into two groups: Complete Chimerism (CC) and Mixed Chimerism (MC). We examined the results of methods with the clinical data. The most of patients received acute leukemia and other hematological diagnosis (38,5% AML, 35,9% ALL, 5,1% CML, 5,1% CLL, 5,1% Lymphoma, 5,1% AA, 2,6% MM and 2,6% MDS). We determined 36 CC (92,3%) and 3 MC (7,7%) by STR-PCR, 29 CC (74,4%) and 10 MC (25,6%) by Q-RT-PCR. We determined statistically significance between aGVHD and EFS (p=0,0001). Neutrophil and platelet engraftment positively correlated (p=0,017) and CD34+ cells negatively correlated with neutrophil engraftment (p=0,019). It is found that STR-PCR and Q-RT-PCR chimerism methods compatible and feasible. We suggested that Q-RT-PCR chimerism analysis is more rapid, sensitive than STR-PCR also it must be advantageous for the longtime-monitoring of CC cases to follow-up patient/donor cell percentages. Q-RT-PCR chimerism analysis may provide leading method for chosing treatment for early recurrence which is failed down for detecting the relapse with STR-PCR.

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
 AGCTGT AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
 GGACAG ATTGAG AGCG AGCG GGACAG ATTGAG
 TATCCA CTGCTC CCAGG TATCCA CTGCTC
 CCGTAC TACG CAGG CAGG CAGG CAGG
 ACACCATCT GAGTTG CAGTTG CAGTTG
 ATAAAGGTG AAGAGATGAA AGGCTT CAGCTT
 CTTCTAC CATTAT TGGGT TAGAGC
 CTCTCA CATTAT TGGGT TAGAGC
 AGGCGG CATTAT TGGGT TAGAGC
 GGCTAG CATTAT TGGGT TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-04 04

HLA kompleksinde hastalık ilişkilerinin keşfedilmemiş bir kaynağı olan HLA-DQA1 3'UTR bölgesindeki varyasyonların biyoinformatik değerlendirilmesi

Temurhan Sonay¹, Oğuz Fatma Savran¹, Dorak Mehmet Tevfik²

¹*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul*

²*Liverpool Hope Üniversitesi, Sağlık Bilimleri, Bilim Fakültesi, Liverpool*

HLA gen bölgesi, insan genomunun gen açısından en yoğun ve en polimorfik bölgesi olup hastalıklarla ilişkisi oldukça fazladır. DQA1 ise, HLA kompleksinde yer alan en atasal lokus olarak tanımlanmaktadır. Genlerin son ekzonunun çevrilmeyen bölgeleri (UTR) proteinin hücresel lokalizasyonu ile transkripsiyonun düzenlenmesinde önemli rol oynar ve sonuç olarak düzenleyici elemanlar açısından zengindir. Bu yüzden 3' UTR'de her polimorfizm düzenleyici fonksiyon için kritiktir. Altı klasik HLA antijenini kodlayan genden, HLA-DQA1 3' UTR, 1000 Genomes Project (1KG) tarayıcısında listelenen en fazla varyanta (n=769 <5kb) sahiptir. Web tabanlı biyoinformatik araçları ve genom tarayıcılarını kullanarak, işlevsel HLA-DQA1 3'UTR varyantlarını inceledik. Varyantların çoğunluğu SNPs (n=68) iken, 76'sı 176 bp kadar olan delesyonlu indel polimorfizmler ve 6'sı ekleme bölgesindeki SNP' lerdi. NCBI dbSNP' de listelenen 467 varyantın 14'ü somatik mutasyonlar olarak kanser genomlarında gözlemlenmiş ve COSMIC veritabanında listelenmişti. 467 varyantın sadece ikisi HapMap projesinde genotiplendirildiğini ve hiçbir mikroarray chiplerde bulunmadığından dolayı GWAS ilişkisi göstermediğini gözlemledik. 20 SNP 25 farklı transkripsiyon bölgesine (TFs) bağlanma bölgesindeydi. 167 bp delesyon, BRCA1'in TF bağlanma bölgelerini içine almaktaydı. SNP'lerin %92'si RegulomeDB analizinde 1,2 ve 3 diye skorlanan kayda değer düzenleyici bir fonksiyona sahipti. Pek çoğu işlevsel olan HLA-DQA1 3' UTR varyantları üzerindeki gözlemlerimiz, HLA bölgesi varyantlarının potansiyelini değerlendirmek için GWAS platformlarının yetersizliğini göstermiş olup, HLA bölgesi hastalık ilişkisini çözümlemek için özellikle dizileme bazlı çalışmaların gerekliliğini vurgulamaktadır.

Bioinformatic evaluation of variation in the HLA-DQA1 3'UTR region that is an unexplored source of disease associations in the HLA complex

Temurhan Sonay¹, Oğuz Fatma Savran¹, Dorak Mehmet Tevfik²

¹*Department of Medical Biology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey,*

²*School of Health Sciences, Faculty of Science, Liverpool Hope University, Liverpool, England*

The HLA gene is the most gene-dense and polymorphic gene region in the human genome and its relationship with diseases is very strong. The HLA-DQA1 gene located in the HLA complex is defined as the most ancestral loci. The untranslated regions (UTR) of the last exons in genes play important roles in translational regulation with the subcellular localization and as a result, is generally enriched for regulatory elements. HLA-DQA1 3'UTR has the highest number of variants (n=769 in <5kb) listed in the 1000 Genomes Project (1KG) browser. Using web-based bioinformatic tools and genome browsers, we functionally annotated HLA-DQA1 3'UTR variants. While the majority of variants were SNPs (n=668), 76 were indel polymorphisms with the deletions being up to 167bp and six were splice site SNPs. Of the 467 variants listed in NCBI dbSNP, 14 were observed in cancer genomes (in COSMIC database), only two were genotyped in the HapMap project and none showed a GWAS association because of the lack of representation in microarray chips. 20 SNPs were in the binding sites for 25 different transcription factors (TFs). The 167bp deletion included TF binding sites for multiple TFs, most significantly for BRCA1. 92% percent of SNPs had appreciable gene regulatory function with 91 of them scoring 1, 2 or 3 in RegulomeDB analysis. The lack of data on this set of most functional variants suggests the insufficiency of GWAS platforms to assess the potential of most functional HLA region variants, and highlights the need for specially designed sequencing-based studies.

PS-04 05

Çocukluk çağı akut lenfoblastik ve miyeloid lösemisinde insan lökosit antijen kompleksi, başlangıç yaşı ve cinsiyet

Oğuz Fatma Savran¹, Çınar Çiğdem Kekik¹, Sarıbeyoğlu Ebru², Anak Sema², Öztürk Gülyüz³, Yavuz Çağla¹, Dorak Mehmet Tevfik⁴

¹*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul*

²*Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Hematoloji BD, İstanbul*

³*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Hematoloji BD, İstanbul*

⁴*Liverpool Hope Üniversitesi, Bilim Fakültesi, Liverpool*

Bazı kalıtsal sendromların dışında, Akut Miyeloid Lösemi (AML)'nin etyolojisi büyük ölçüde bilinmemektedir. Aynı zamanda çocukluk çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi (ALL)'nin gelişiminde insan lökosit antijen (HLA) kompleksinin oynadığı rol tartışmalıdır. HLA'nın, başlangıç yaşının ve cinsiyetin çocukluk çağı ALL ve AML'indeki ilişkilerini değerlendirmek için İstanbul Üniversitesi Doku Tipleme Laboratuvarı'nda 18 yaş ve altı, AML hastası 130 çocuğun ve 19 yaş altı 131 ALL hastası çocuğun HLA tiplendirmesi yapıldı. AML hastalarında lojistik regresyon analizi ile cinsiyete bağlı risk markerlarının etkileşimlerini, log-rank testi ve Kaplan-Meier analizi

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG ATTGAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACGAC ACACCATCT GGAATTG ATAAGGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTCTCTAC CACTCA AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA TTGA AAGCGG AGCTGT GGACAG ATTGAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACGAC ACACCATCT GGAATTG ATAAGGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTCTCTAC CACTCA AGGCGG GGCTAG TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG ATTGAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACGAC ACACCATCT GGAATTG ATAAGGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTCTCTAC CACTCA AGGCGG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



ile başlangıç yaşı ilişkilerini inceledik. ALL hastalarındaki hedefimiz ise lojistik regresyon analizini kullanarak erkek hastaları bayan hastalarla sadece marker sıklıkları açısından kıyaslamak ve anlamlı istatistiksel sonuçlar için log-rank testini kullanarak başlangıç yaşı için sağkalımı değerlendirmekti. Erkek AML hastaları bayan AML hastaları ile kıyaslandığında HLA-A*29 (risk), B*35 / DRB1*04 (koruyucu) açısından anlamlı sonuçlar görüldü. (P~0.05). AML hastalarında başlangıç yaşı analizleri, DRB1*08 ve DRB1*10'un hızlandırıcı etkilerini gösterdi. (P=0.005 ve 0.01; risk oranı (HR)=2.7 ve 2.2). AML hastalarında, HLA-B*13 (kadınlarda) ve B*44 (erkeklerde) başlangıç yaşı ile ilişkili bulundu. ALL hastalarındaki başlangıç yaşı analizinde, DRB4 pozitifliği geç başlangıçla ilişkili bulundu. ALL hastalarındaki en güçlü ilişki DRB3, DRB4 ailesi allelleri için heterozigotluğun artışının başlangıç yaşını beklenmedik şekilde hızlandırmasıydı. Bu çalışmalarda bulduğumuz sonuçlar daha önceki bulgularımızı desteklemiştir. HLA kompleksi, cinsiyet spesifitesi ile birlikte ALL ve AML hastalarında lösemi riskini ve başlangıç yaşını etkilemektedir.

Fatma Savran Oguz, Cigdem Kekik, Ebru Saribeyoglu, Sema Anak, Gulyuz Ozturk, Cagla Yavuz, Mehmet T. DORAK

Oğuz Fatma Savran¹, Cınar Cigdem Kekik¹, Saribeyoglu Ebru², Anak Sema², Öztürk Gülyüz³, Yavuz Çağla¹, Dorak Mehmet Tevfik⁴

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

²Pediatric Hematology Division of Medical Faculty, Medipol University, Istanbul, Turkey

³Pediatric Hematology Division of Medical Faculty, Acıbadem University, Istanbul, Turkey

⁴School of Health Sciences, Faculty of Science

Other than few inherited syndromes, etiology of childhood Acute Myeloid Leukemia (AML) remains largely unknown. In addition to, the role played by the Human Leukocyte Antigen (HLA) complex in the development of childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) has been controversial. HLA typing was performed on 130 childhood AML cases and 301 childhood ALL cases to evaluate the effects of HLA, age-of-onset and gender on childhood AML and ALL. We examined associations with age-at-onset (log-rank test and Kaplan-Meier analysis), interactions of risk markers with sex (case-only logistic regression analysis) on AML patients. We aimed to compare male cases with female cases for marker frequencies using logistic regression and we performed survival analysis for age-of-onset associations using log-rank test for the assessment of statistical significance on ALL patients. The interaction with sex analysis yielded only marginally significant results with HLA-A*29 (risk), B*35 / DRB1*04 (protection) for male AML patients compared with female AML patients. On AML patients, age-at-onset analysis revealed accelerating effects of DRB1*08 and DRB1*10 (P=0.005 and 0.01; hazard ratios (HR)=2.7 and 2.2).

HLA-B*13 (in females) and B*44 (in males) were also associated with age-at-onset on AML cases. In age-of-onset analysis on ALL patients, DRB4 positivity showed a trend for an association with delayed onset. The strongest association with age-of-onset on ALL patients was the unexpected accelerating effect of heterozygosity for DRB3 and DRB4 family alleles in males. These results showed that HLA complex modifies age-of-onset and the risk to childhood AML and ALL with some gender specificity.

PS-04 06

Kız sünnetinde (FGM), komplement anafilatoksinler ve MAC

Akyol Sibel, Gezer Murat

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Üroloji Anabilim Dalı

Problem : Kız sünneti (Female genital mutilation (FGM)), kadının cinsel organının sinirsel yoğunluğunun fazla olan kısımlarının kesilerek alınması yani genital sakatlama olarak adlandırılan cerrahi uygulama işlemidir. Bu pilot çalışma, Tip 1 FGM' in doğal immun yanıtlar üzerindeki etkisinin ne olduğunu göstermek amacıyla planlandı.

Metod : Çalışmada 20 adet Wistar albino soyu dişi sıçan ile 2 grup oluşturuldu. 1-Kontrol grubu (shame) 2-FGM grubu (Tip 1)

Çalışma grubundaki sıçanlarda, sedo-aneljezi altında klitoris kökünden(amputated) ayrıldı. Klitoris yatağından başlanarak vajinaya doğru suturate edilerek vajinal orifis daraltıldı. Tip 1 FGM modeli oluşturuldu (Tip 2" ye yakın düzeyde). Operasyon öncesinde ve sonrası 7. günde periferik kan örnekleri alındı. C3a, C5a düzeyi Nefelometrik metotla (BeckmanCoulter, Inc., 4300 N. Harbor Blvd., Fullerton, CA 92835 and IMMAGE®nimmuno chemistry Systems), GM-CSF, TNF- α , IL-6 düzeyi Luminex ile, MAC-1 Elisa (Immunoassay, R&D Systems, Minneapolis, USA) yöntemiyle tayin edildi.

Bulgular : Kontrol grubuyla kıyaslandığında operasyon sonrası 7. günde FGM grubunda, GM-CSF, TNF- α , IL-6 düzeyinin anlamlı olarak arttığı(p<0,01), C5a, C3a, MAC-1 düzeyinin ise anlamlı olarak azaldığı (p<0,01) gözlemlendi.

Tartışma ve Sonuç : FGM (Tip 1) de, operasyon sonrası erken dönemde komplement anafilatoksinler C3a and C5a lerin supresyonu patofizyolojik rol oynanarak, otoimmün ve bulaşıcı hastalıklara meyili arttırabilir.



Complement anaphylatoxins and MAC in Type 1 Female genital mutilation(FGM)

Akyol Sibel, Gezer Murat

University of Istanbul, Cerrahpaşa Medicine Faculty, Department of Physiology and Urology

Problem :

FGM is the surgical procedure where the woman's extremely sensitive sections of the sexual organ are removed by cutting, in other words, genital mutilation.

The aim of the pilot study is to demonstrate how Type 1 FGM affects the innate immune responses.

Method : In our study Wistar albino female rats were divided into 2 groups (n=20).

- 1) Control group (sham),
- 2) FGM group (Type 1). In group 2 sedoanalgesia was administered in order to amputate the clitoris from the root. Starting at the clitoris suturing toward the vagina, the vaginal orifice was narrowed. A type 1 FGM was created. Blood was collected before the operation and 7 days afterwards. These parameters were determined; C3a, C5a (by Nephelometric, Beckman Coulter, Inc., 4300 N. Harbor Blvd., Fullerton, CA 92835 and IMMAGE® Immunochemistry Systems), GM-CSF, TNF- α , IL-6 (by Luminex), MAC-1 (by ELISA, Immunoassay, R&D Systems, Minneapolis, USA).

Results : There was a significant increase in GM-CSF, TNF- α , and IL-6 in the FGM group on the seventh day after operation when compared to the control group, whereas C5a, C3a, and MAC-1 levels decreased in the FGM group.

Conclusion : In women in the early period following Type 1 FGM there is a suppression of complement anaphylatoxins (C3a and C5a) which plays a pathophysiological role increasing the tendency toward autoimmune and contagious diseases.

PS-04 07

Dejeneratif disk hernialı kadın ve erkek hastalarda, cerrahi travma sonrası enfeksiyona duyarlılığın karşılaştırmalı analizi

Akyol Sibel, Hancı Murat

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Nöroşirurji Anabilim Dalı

Problem: Dejeneratif disk hastalığı, organizmanın yaşlanması ile gelişen bir süreçtir. Kadınların daha sık olarak dejenerasyona maruz kaldığı, erkeklerde ise prevalansın düşük olmasına rağmen, dejenerasyonun şiddetinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda dejeneratif disk hernialı kadın ve erkek hastalarda operasyon sonrası, inflammatuar medyatörlerin düzeylerini (TH1/TH2/TH17) belirleyerek enfeksiyona duyarlılığın karşılaştırmalı analizini yapmayı planladık.

Materyal-Metod: Çalışma grubumuz Nöroşirurji kliniğine başvuran 16 erkek (grup PM) ve 10 kadın (grup PF) olmak üzere total 26 hastadan oluşturuldu.

Kadavra kontrol grubumuz 14 erkek (grup CM) ve 10 kadın (grup CF) içermektedir. Hastalardan kan örnekleri operasyonun final bölümünde alındı. Serum interlökin düzeyleri; IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α , IL-1, TGF- β ve IL-6 luminex metodu ile tayin edildi.

Bulgular: PF ve PM grupları kendi kontrol gruplarıyla kıyaslandığında; IL-17, TNF- α , IL-1, IL-2 ve IL-6 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. IL-4 düzeyinde anlamlı azalma gözlemlendi. PF ve PM grupları kıyaslandığında ise IL-17, TNF- α , IL-6, IL-2 düzeyleri PF grubunda anlamlı olarak yüksek ve IL-4 düzeyinde anlamlı azalma bulundu. Heriki çalışma grubunun birbiriyle ve grupların kendi kontrolleriyle kıyaslanmasında TGF- β , IL-10 düzeyinde anlamlı bir değişim gözlemlenmedi.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamız cerrahi travma sonrası inflammatuar medyatörlerin kadınlarda erkeklere göre daha anlamlı arttığını gösterdi. Bu medyatörlerin baskılanması için, daha önceden varolan koşullar ve cinsiyet gözönünde tutularak sorumlu immune mekanizmaların ve patofizyolojinin tanımlanması, hastalar için etkili tedavilerin geliştirilmesinde yararlı olacaktır.

Analysis of susceptibility of infection after surgical trauma in comparing male and female patients with degenerative disc hernia

Akyol Sibel, Hancı Murat

Istanbul University, Cerrahpaşa Medical School, Department of Physiology and Neurosurgery, Istanbul

Problem: Degenerative disc hernia is a process caused by aging of the body. Study results show that women are more often exposed to degeneration. Although a low prevalence is observed in men, the degree of degeneration is stronger.

Our comparison study investigated the effect of sex on the levels of circulatory inflammatory mediators (TH1/TH2/TH17) after surgery in patients with degenerative disc hernia.

Material-Method: Our study group consisted of a total of 26 patients, 16 males (PM) and 10 females (PF) who had been admitted to neurosurgery department. The cadaver control group consisted of 14 males (CM) and 10 females (CF). Blood samples from the patient group were obtained during the final stage of surgery. Serum levels of interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α , IL-1, TGF- β , IL-6 were measured by Luminex method.

Results: IL-17, TNF- α , IL-1 and IL-6 levels in PF and PM were significantly different compared with their respective control groups. IL-4 was significantly decreased. We compared IL-17,

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
AGTCTT CAACGG TTCA AGTCTT CAACGG
GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG ATTCAG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGCTACG CAGT CAGT
ACACCATCT CAGT CAGT
GGAGTTG CAGT CAGT
ATAAAGGTG CAGT CAGT
AAGAGATAGAA CAGT CAGT
AGGCTT CAGCT CAGT CAGT
CTCTAC GAACCA CAGT CAGT
CTCTCA CATTAT CAGT CAGT
AGGCGG TGGGCT CAGT CAGT
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



TNF- α , IL-6, TGF- β in the serum of the PF and PM groups. The levels of the PF were significantly higher and IL-4 was lower. There was no significant difference in TGF- β , IL-10 in comparing both patient groups and their controls.

Conclusion: Our study showed significantly higher amounts of inflammatory mediators following surgical trauma in female patients compared with men. For the suppression of these mediators, pre-existing conditions, effect of gender, hormones, and nutritional status define the pathophysiology and immune mechanisms that influence the development of useful treatments.

Biyobelirteçler
Biomarkers



PS-05 01

Meme kanseri moleküler alt tipleri için belirteç adayı miRNA'ların meta-analiz yöntemi ile tespit edilmesi

Öztemur Yasemin¹, Bekmez Tufan², Aydos Alp¹, Gür Dedeoğlu Bala¹

¹Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara

²Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara

Meme kanseri patolojik ve histolojik alt tiplerine ek olarak 2000 yılında moleküler olarak alt tiplerine ayrılmıştır. Bu çalışmada amaçlanan literatürdeki meme kanseri miRNA mikrodizin çalışmalarını sıralama tabanlı bir meta-analiz yöntemiyle bir araya getirip, meme kanserinin moleküler alt tiplerini birbirinden ayıran belirteç adayı miRNA'ları ortaya çıkartmaktır. Meme tümör hücreleri ile yapılan ve moleküler alt tip bilgisi olan miRNA mikrodizin çalışmaları GEO mikrodizin veritabanı kullanılarak araştırılmış ve 3 çalışma (GSE7842, GSE15885, GSE19783) geliştirilen ANOVA temelli ve sıralama tabanlı meta-analiz programı ile bir araya getirilmiştir. Uygulanan ANOVA test sonucunda her çalışma için anlamlılık derecesine göre küçükten büyüğe sıralanmış miRNA listeleri oluşturulmuş ve bu miRNA'ların her bir çalışmadaki sırası tespit edilmiştir. Bütün çalışmalardaki sıralamaların ortalama değeri o miRNA'nın meta-listedeki gerçek sırasını işaret etmektedir. Meta-listedeki 10 miRNA belirteç adayı olarak seçilmiş, bu miRNA'ların hedeflediği genler biyoinformatik olarak belirlenmiş ve yolak analizleri gerçekleştirilmiştir. Hiyerarşik sınıflandırma analizleri 10 miRNA'nın özellikle luminalA ve bazal'ı diğer alt tiplerden anlamlı olarak ayırabildiğini göstermiştir. Yolak analizi sonucunda belirteç adayı miRNA'ların hedef genlerinin p53, MAPK, Wnt, TGF-beta, mTOR gibi kanserde önemli olduğu bilinen yollarda görev yaptığı görülmüştür. Belirteç adayı olarak belirlenen miRNA'ların ve hedef genlerin bulunduğu yolların kanser ile ilişkili olması meta-analiz çalışmasının doğruluğunu kanıtlar niteliktedir. Bu durum listede üst sıralarda olan diğer adayların literatürde daha önce bahsedilmeyen yeni miRNA belirteç adayları olabileceğine dikkat çekmektedir. Bu çalışma 112T679 numaralı TÜBİTAK projesi ile desteklenmiştir. miRNA mikrodizin çalışmalarını bir araya getirerek moleküler alt tipleri ayırıcı biyobelirteçleri tespit etmeye yönelik ilk çalışma olma özelliğindedir ve sonuçların miRNA'ların meme kanseri regülasyonundaki rolünün aydınlatılmasına katkıda bulunacağı öngörülmektedir.

Identification of the biomarker candidate miRNAs for breast cancer molecular subtypes by a meta-analysis approach

Öztemur Yasemin¹, Bekmez Tufan², Aydos Alp¹, Gür Dedeoğlu Bala¹

¹Biotechnology Institute, Ankara University, Ankara, Turkey

²Faculty of Dentistry, Gazi University, Ankara, Turkey

Breast cancer (BC) was classified into molecular subtypes (MS) in 2000 as well as the pathological and histological subtypes. The aim of this study is to combine miRNA microarray studies performed on BC by a ranking based meta-analysis to identify candidate miRNAs

that classify the BC samples according to their MS. Three miRNA microarray studies were selected related with BC and combined by ANOVA dependent ranking-based meta-analysis program. As a result of ANOVA test the miRNA lists were generated considering their significance level for each study and miRNAs were noted according to their ranks in the list. For each miRNA the mean of its rank in all studies became its real rank in the meta-list. The first 10 differentially expressed miRNAs were selected as candidates, their targets were identified bioinformatically and pathway enrichment analysis was performed. Hierarchical clustering showed that candidate miRNAs were able to discriminate luminalA and basal from other MS. The targets of miRNAs were enriched in cancer related pathways like p53, MAPK, Wnt, TGF-beta and mTOR. Reliability of the meta-analysis approach was verified with concordant results with the literature in the case of miRNAs and targets. This data remark that other miRNAs, which are ranked on the top places may also be novel biomarker candidates. This work has been supported by grants from TÜBİTAK with project number 112T679. This is the first meta-analysis study that can classify BC samples into MS and the results may provide further insight to improve our understanding of BC development and progression.

PS-05 02

Prenatal Dönemde Levitirasetam Uygulamasını Takiben Karaciğer ve Böbrek Dokularında Apoptotik Hücre Ölümünün Değerlendirilmesi

Tekcan Akın¹, Tural Sengül², Elbistan Mehmet², Güvenç Tolga³, Kara Nurten², Gurgor Pınar Naile⁴

¹Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Kırşehir, Türkiye

²Öndokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

³Öndokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

⁴Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

Levitirasetam epilepsi hastalarının tedavisinde kullanılan yeni nesil bir antiepileptik ilaç olmakla birlikte, çeşitli dokular üzerinde yan etkileri bulunmaktadır. Bu çalışmada; gebelik süresince levitirasetam maruziyetinin rat yavrularının karaciğer ve böbrek dokularında apoptotik bir etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Bu çalışmada gebelik süresince levitirasetam'a maruz kalan 30 adet yeni doğan Sprague-Dawley cinsi rat yavrusu kullanılmıştır. Hayvanlar grup 1, 2 ve 3 olmak üzere üç farklı gruba ayrılarak farklı ilaç dozlarına maruz bırakılmıştır. Grup 1 ve 2 prenataldönemin 1. ve 18. günleri arasında sırasıyla 25 mg/kg/d and 50 mg/kg/d konsantrasyonlarda ilaca maruz bırakılırken, grup 3 (kontrol grubu) ise saline maruz bırakılmıştır. Doğum sonrası rat yavrularının karaciğer ve böbrek dokularında TUNEL yöntemi ile apoptozis analizleri yapılmıştır. Grup 1'de TUNEL

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AACGGG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTAC TACGCG CGGTAC TACGCG CGGTAC TACGCG CGGTAC TACGCG
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGCT AGGCCG TGGGCT AGGCCG TGGGCT AGGCCG TGGGCT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



pozitif apoptotik hücrelerin yüzdesi böbrek 13,2 iken, karaciğerde 17,6 olarak belirlenmiştir. Grup 2’de ise bu oranlar böbrekte 23,2; karaciğerde 22,1 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda TUNEL pozitif apoptotik hücrelerin oranı ise böbrekte 18,5 ve karaciğerde ise 17,2 olarak ortaya çıkmıştır. Apoptotik indeks tüm gruplarda aynıdır. Bizim çalışmamız, prenatal dönemde levetirasetama maruz kalmanın yeni doğan rat yavrularının karaciğer ve böbrek dokularında apoptotic bir etkisinin olmadığı ve apoptozis açısından levetirasetam’ın gebelikte kullanımının güvenli olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışma gebelik süresince levetirasetam maruziyetinin rat yavrularının karaciğer ve böbrek dokularında apoptotik bir etkisini değerlendiren ilk araştırmadır.

Evaluation of Apoptotic Cell Death on Liver and Kidney Tissues Following Administration of Levetiracetam during Prenatal Period

Tekcan Akin¹, Tural Sengul², Elbistan Mehmet², Güvenç Tolga³, Kara Nurten², Gurgor Pinar Naile⁴

¹Ahi Evran University, School of Health, Kirsehir, Turkey.

²Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Section of Medical Genetic, Samsun, Turkey.

³Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary, Department of Pathology, Samsun, Turkey.

⁴Ordu University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Ordu, Turkey

Levetiracetam is a new generation antiepileptic drug used in treatment of patients with epilepsy and has adverse effects on different tissues. We aimed to evaluate whether the apoptotic effects of levetiracetam exposure during pregnancy on liver and kidney tissues of rat pups or not. We used the newborn rat pups exposed to levetiracetam during pregnancy. Thirty Sprague-Dawley rats were divided into three groups. The groups 1 and 2 rats were treated with different doses of levetiracetam (25 mg/kg/d and 50 mg/kg/d, respectively) from gestational days 1 to 18 during pregnancy. Group 3 (control group) was treated with the same volume of saline. Apoptosis was evaluated by the terminal deoxynucleotidyltransferase-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) method. Liver and kidney tissues from rat pups were used for investigation. The percent of TUNEL positive apoptotic cells in group 1 were 13.2 and 17.6 for kidney and liver, respectively. The percent of TUNEL positive apoptotic cells in group 2 were 23.2 and 22.1 for kidney and liver, respectively. The percent of TUNEL positive apoptotic cells (%) in group 3 were 18.5 and 17.2 respectively for kidney and liver. The apoptotic index were the same in kidney and liver tissues of all groups. Our results demonstrate that the prenatal exposure to levetiracetam has no apoptotic effects of on liver and kidney of rat pups and has biosafety in pregnancy in terms of apoptosis. The first study evaluating the apoptotic effects on liver and kidney tissues following administration of levetiracetam during prenatal period.

PS-05 03

Meme Kanseri Hücrelerinde hsa-miR-770-5p’nin Antiproliferatif Etkisi

Noyan Senem, Gür Dedeoğlu Bala

Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara

Meme kanseri, klinik davranış ve genetik çeşitliliğe bağlı terapatik müdahaleye verdiği cevap açısından heterojen bir hastalıktır. Östrojen ve östrojen reseptörü meme kanserinin dörtte üçünde ifade gösterir ve meme kanserinin büyüme ve ilerlemesinde rol alır. HER2 (ErbB2) gen amplifikasyonu ve aşırı ifadesi ile ilişkili olarak artan protein seviyesi meme kanseri içerisinde %30 civarında görülür ve genellikle kötü prognoz ile koreledir. Monoklonal antikor ve endokrin terapi, meme kanseri tedavisinde moleküler değişiklikleri temel alan terapatik uygulamalardan ikisidir. MikroRNA’lar (miRNA) 20-25 nt uzunluğunda protein kodlamayan RNA molekülleridir. miRNA’lar pekçok organizmada evrimsel olarak korunan diziler olup post-transkripsiyonel olarak gen ifadesini baskırlar. Yapılan pekçok çalışma mikroRNA’ların meme kanserinde bilinen mekanizmaları etkileyebildiğini göstermekte ve bu düzenleyici RNA moleküllerinin tedavi sürecinde rol alabilecek alternatif hedef molekül olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma, iki farklı meme kanseri alt-tipine uygulanan iki farklı ilacın ortak moleküler etki mekanizmalarını miRNA boyutunda açıklamayı hedefleyen çalışmadır. Çalışmada ER(+)/HER2(+) olduğu bilinen üç farklı meme kanseri hücre hattı (BT474-SKBR3-MCF7) iki farklı ilaç olan trastuzumab ve tamoxifen ile muamele edilmiş ve ilaca duyarlı miRNA profilleri “Qiagen miScript miRNA PCR Arrays” kullanılarak elde edilmiştir. miRNA’lara ait hedef genler ve rol aldıkları yollarla veritabanları aracılığıyla belirlenmiştir. İlaç ve iki farklı meme kanseri alt-tipinden bağımsız ve ortak olan ve anlamlı olarak artış gösteren bir adet miRNA varlığı tespit edilmiştir (hsa-miR-770-5p). Bu mikroRNA’nın belirtilen hücrelere transfeksiyonu sonrasında hücre canlılığı üzerindeki etkisini incelemek amacıyla WST1 uygulaması yapılmış ve kullanılan hücrelerde proliferasyonun azaldığı saptanmıştır. Bu miRNA’nın meme kanseri tedavisinde hücre tipinden bağımsız aday hedef miRNA olabileceği düşünülmüştür.

Antiproliferative Effect of hsa-miR-770-5p in Breast Cancer Cell Lines

Noyan Senem, Gür Dedeoğlu Bala

Ankara University Biotechnology Institute, Ankara

Breast cancer is a heterogeneous disease in which clinical behavior and responses to therapeutic interventions depend on multiple genetic alterations. Oestrogens and oestrogen receptor play fundamental roles in the development and progression of more than three-quarters of breast cancers. The ErbB2 gene encodes an epidermal growth factor receptor related tyrosine kinase that is overexpressed in 30 % of invasive breast cancers.

TCCACG AAGGCA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT CAACGG AGTG TCCACG CGTGAA
GGACAG ATTACG AGTG TCCACG CGTGAA
TATCGA CTGCTC AGTG TCCACG CGTGAA
CGGTAG TACGTC AGTG TCCACG CGTGAA
ACACATCT AGTG TCCACG CGTGAA
CGAGTG AGTG TCCACG CGTGAA
ATAAGGTG AGTG TCCACG CGTGAA
AAGAGATAGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AGGATT CACCTT AGTG TCCACG CGTGAA
CTCTAC GAACCA AGTG TCCACG CGTGAA
CTCTCA CATTAT AGTG TCCACG CGTGAA
AGGCCG TGGGCT AGTG TCCACG CGTGAA
GGCTAG TAGAGC AGTG TCCACG CGTGAA

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



For the treatment of breast cancer, therapeutic approaches have been developed based on particular molecular alterations which include monoclonal antibodies and endocrine therapy. MicroRNAs (miRNA) are noncoding RNA sequences. Studies support the crucial roles played by dysregulation of specific microRNAs in breast cancer progression. The potential of candidate microRNAs for clinical diagnosis and prognosis were revealed, and treatments involving microRNA achieved in cancer disease models. This study identifies the global expression profiles of miRNAs in tamoxifen and trastuzumab sensitive breast cancer cell lines. In this study, the putative roles of miRNAs in relation to trastuzumab and tamoxifen response was investigated. miRNA qRT arrays were used to search for differentially expressed genes between three different breast cancer cell lines. At the end of analysis a common miRNA was found to be significantly differentially expressed. Transfection of human breast cancer cell lines (BT474-SKBR3-MCF7) with mimic for this miRNA caused decrease in proliferation. In our study, this miRNA might become an candidate biomarker of breast cancer subtype in order to understand the potential disease etiology of the breast cancer subtypes.

PS-05 04

FMF (Ailesel Akdeniz Ateşi) hastalarında İnterlökin-10 (-1082,-819,-592) ve Tümör Nekroz Faktörü alfa (TNF-α) (-308) gen polimorfizmlerinin araştırılması

Güçlü Gülşen Boztepe¹, Benli İsmail², Akbaş Ali², Parmaksız İskender³

¹Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yaşlı Bakım Hizmetleri Bölümü, Sivas

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Tokat

³Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, Tokat

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), periyodik karın ağrısı, ateş, artrit, poliserözit ve deri döküntüleri ile karakterize olan, otozomal resesif geçişli enflamatuar bir hastalıktır. Hastalığın oluşum mekanizmasında, çevresel ve genetik birçok faktörün yer aldığı bilinmektedir. Bu çalışmada İnterlökin-10 (-1082,-819,-592) ve Tümör Nekroz Faktörü-α-308 gen polimorfizmi araştırılarak, bu genlerin hastalık oluşumuna olan etkisinin açıklanması hedeflenmiştir. Çalışmada kullanılmak üzere 100 FMF hastası ve 112 kontrol grubu için örnekler alınmış ve Real-Time Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR) yöntemi ile FMF hastalarında ve kontrol gruplarında, İnterlökin-10 (-1082 G/A, 819 C/T ve -592 C/A) ve Tümör Nekroz Faktörü-α (308 G/A) gen polimorfizmleri araştırılmıştır. Elde edilen verilerde, GCC, ACC, ATA haplotiplerinin yanı sıra GTA haplotipine de rastlanmış ancak, genotip ve allel frekanslarına bakıldığında istatistik açıdan FMF ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. TNF-α ve IL-10 genotiplerinin ilişkili analizine bakıldığında IL-10 GCC+/GCC-(orta)/

TNF308-α (A/G) (yüksek) olduğu durumda istatistiksel olarak bir anlam bulunmuştur (p=0,014). Ancak tek başına bu verinin hastalık üzerinde majör etki yapmadığı öngörülmüştür. Sonuç olarak, IL-10-1082,-819,-592 ve TNF-α-308 gen polimorfizminin FMF hastalığına yatkınlık oluşturmada etkin rol oynamadığı ve hastalığın patogeneğinde bu polimorfizmlerin tek başına bir risk faktörü oluşturmadıkları kanısına varılmıştır. Enflamatuar bir hastalık olan FMF'in antienflamatuar ve proenflamatuar sitokinler ile genetik bağlantılarını aydınlatmak amacıyla yapılan bu çalışmanın, ileride IL-10 ile bağlantılı diğer sitokinler ile FMF hastalığı arasındaki ilişkiyi açıklamakta yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Evaluation of Tumor Necrosis Factor-alpha-308 (TNF-α) and İnterleukin-10 (-592, -819 and -1082) polymorphisms in FMF (Familial Mediterranean Fever) patients

Güçlü Gülşen Boztepe¹, Benli İsmail², Akbaş Ali², Parmaksız İskender³

¹Department of Nursing For Old People, School of Health, Cumhuriyet University, Sivas

²Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Gaziosmanpaşa University, Tokat

³Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Science and Art, Gaziosmanpaşa University, Tokat

Familial Mediterranean Fever (FMF), which is characterized by periodic abdominal pain, fever, arthritis, polyserositis and skin rash, is an autosomal recessive inherited inflammatory disease. It is known that a lot of environmental and genetic factors take place in the pathogenesis of disease. In this study it was aimed to analyze the polymorphism of Interleukin-10 (-1082,-819,-592) and Tumor Necrosis Factor-α-308 and to examine their effects on this disease. For in this study used, the blood samples were taken from 100 FMF patient and 112 control group and the samples were studied for the polymorphisms by Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction (qRT-PCR). Both in FMF patients and control groups Interleukin-10 (-1082 G/A, 819 C/T and -592 C/A) and Tumor Necrosis Factor-α (308 G/A) gene polymorphisms were investigated. Besides GCC, ACC, ATA haplotypes we also reached GTA haplotype but when we look upon allele frequencies there was no significant differences statically between patients and control groups. In TNF-α and IL-10 combined genotype analyses, IL-10 GCC+/GCC-(medium)/TNF308-α (A/G)(high) were found statistical significance (p=0.014). However, It was projected that this data was not make a major effect on disease. As a result, there was no association between FMF disease familiarity and IL-10-1082,-819,-592 and TNF-α-308 gene polymorphism. In this study, we found out the genetic relations between anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokine and an inflammatory disease FMF and it is thought that the data obtained from this study will help future studies.

PS-05 05

Renal Transplantasyon Hastalarında TUNEL Yöntemi İle Sperm DNA Fragmentasyon Analizi

Şamlı Murat¹, Şamlı Hale², Gül Cuma Bülent³, Ersoy Alparslan³, Ardıçlı Sena², Balcı Faruk²

¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Bursa

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Bursa

Amaç : Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda infertilite sıklığı ve genellikle başarılı böbrek transplantasyonu sonrası düzelmektedir. Semen rutin incelemesi sperm kromatin defektlerini ortaya koyamamaktadır. Farklı immunsupresif rejimler gonadal fonksiyonun klinik veya hormonal indekslerin varyasyonu ile ilişkili olmamasına rağmen, sperm kromatin mimarisinde oluşturdukları defect hakkında bilgi çok azdır. Bu çalışmada renal transplant hastalarında sadece sperm üretim kapasitesini değil, TUNEL metodu kullanılarak sperm DNA defektleri de araştırıldı.

Yöntem : 25 sağlıklı erkek gönüllüden ve 56 renal transplantasyon uygulanan elde edilen seminal ejakulat sperm örneği -Roche firmasına ait In Situ Cell Death Detection Kiti ile- terminal deoksinukleotidil transferaz-aracılı-floresan-TUNEL yöntemi kullanılarak DNA fragmentasyon analizi için laboratuvarımıza refere edildi. Pozitif ve negatif kontroleri üretici tarafından temin edildi ve her testte kullanıldı.

Bulgular :Renal transplant hastalarının paternite durumları, seminal parametreler ve DNA hasarı tablo1-2 de verilmiştir.

Tartışma : Sperm DNA hasarı etyolojileri aberan rekombinasyon, oksidatif stress, defektif kromatin paketlenmesi ve abortif apoptosis gibi durumları içerir. Sperm DNA fragmentasyon eşik değeri için %20 kabul edildiğinde, renal transplant hastalarının spermalarında hafifçe daha yüksek fragmentasyon oranı olduğu görülmektedir (p=0.1). Her ne kadar renal transplat hastalarında sperm DNA fragmentasyonu kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık göstermese de yardımcı üreme yöntemlerindeki başarısız tedaviler bu hastaların spermatozoalarındaki DNA hasar oranı ile açıklanabilir.

TUNEL Analysis Of Sperm DNA Fragmentation In Renal Transplant Patients

Şamlı Murat¹, Şamlı Hale², Gül Cuma Bülent³, Ersoy Alparslan³, Ardıçlı Sena², Balcı Faruk²

¹Acıbadem University, School of Medicine, Department of Urology, İstanbul

²Uludağ University, School of Veterinary Medicine, Department of Genetics, Bursa

³Uludağ University, School of Medicine, Department of Nephrology, Bursa

Introduction and Objective : Infertility is common among men with chronic kidney disease and fertility is usually restored with successful kidney transplantation. The routine examination of

semen does not identify subtle defects in sperm chromatin architecture. Different immunosuppressive regimens were not associated with any variations in clinical or hormonal indices of gonadal function, but little data is available for defects that they created in sperm chromatin architecture. In this study we investigated not only sperm production capacity of renal transplanted patients but also sperm DNA defects by TUNEL method.

Methods : Seminal ejaculates, from 25 healthy male volunteers and 56 men with renal transplantation referred to our laboratory, were examined for sperm DNA fragmentation damage by TUNEL assay using a terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated fluorescein-TUNEL assay with an In Situ Cell Death Detection Kit, Roche. Positive and negative kit controls provided by the manufacturer and were included for each run. Semen analyses were performed and reported according to WHO laboratory manual published in 2010.

Results : Table 1-2

Conclusion : The etiology of sperm DNA fragmentation may involve aberrant recombination, oxidative stress, defective chromatin packaging and abortive apoptosis. When 20% is accepted for threshold value for sperm DNA fragmentation, renal transplant patients have slightly higher fragmentation rate in their spermatozoa (p=0.1). Although sperm DNA fragmentation rate of the renal transplant patients were not statistically significantly higher than the control group, infertility or unsuccessful assisted reproductive treatments may be explained by the amount of DNA damage in the spermatozoa from these patients.

Tablo 1: Renal transplant hastalarının paternite durumları.

Semen analizi	Azo-ospermi	OAT	AT	OT	O	A	T	Normal spermo-gram
Hasta sayısı	8*	18	2	1	1	4	6	16
Çocuk sahibi olan hastaların sayısı ve yüzdesi	3 (%37.5)	4 (%22.2)	-	-	1 pt.	2 pts.	4 (%66.6)	5 (%31.5)
	(%37.5)	(%22.2)	-	-	1 pt.	2 pts.	(%66.6)	(%31.5)

O: oligozoospermi, A: astenozoospermi, T: teratozoospermi. *Renal transplantasyon olan 56 hastanın 8'inde (%14) azoospermi olduğu için DNA fragmentasyon analizi yapılamamıştır. Bu 8 hastanın 3'ünde (%37.5) böbrek hastalığı ortaya çıkmadan önceki dönemde olan paternite öyküsü vardır.



Table 1: Paternity status of the renal transplant patients

Semen analysis	Azo-spermia	OAT	AT	OT	O	A	T	Normal parameters
No of patients	8*	18	2	1	1	4	6	16
Number and % of patients who have children	3 (37.5%)	4 (22.2%)	-	-	1 pt.	2 pts.	4 (66.6%)	5 (31.5%)

O: oligozoospermia, A: asthenozoospermia, T: teratozoospermia. * Eight (14%) out of 56 men with renal transplantation have azoospermia and excluded from sperm DNA fragmentation analysis. Three out of 8 (37.5%) azoospermic patients had paternity before the incipience of their kidney disease

Tablo 2: Seminal parametreler ve DNA hasarı.

	Kontrol grubu (n=25)	Renal transplantasyon (n=48)	P
Semen hacmi (mL)	2.7±1.1	2.4±0.9	0.3
Sperm konsantrasyonu (milyon/mL)	63.5±35	46±49.1	0.1
Total sperm sayısı (milyon)	169.2±118.8	118.3±133.3	0.1
Total motilite (%)	64.3±11.9	42.2±21.9	<0.05
Progresif motilite (%)	52.5±6.4	35.5±21	<0.05
Normal morfoloji (%)	23.2±9.6	20.3±12.6	<0.05
DNA fragmentasyonu (%)	16.5±6.5	20.3±12.6	0.1

Seminal parametreler ve DNA hasarı tablo 2 de rapor edilmiştir.

Table 2: Seminal parameters and DNA damage.

	Control group (n=25)	Renal transplantation (n=48)	P
Semen volume (mL)	2.7±1.1	2.4±0.9	0.3
Sperm concentration (million/mL)	63.5±35	46±49.1	0.1
Total sperm count (million)	169.2±118.8	118.3±133.3	0.1
Total motility (%)	64.3±11.9	42.2±21.9	<0.05
Progressive motility (%)	52.5±6.4	35.5±21	<0.05
Normal morphology (%)	23.2±9.6	20.3±12.6	<0.05
DNA fragmentation (%)	16.5±6.5	20.3±12.6	0.1

Seminal parameters and DNA damage were reported in the table 2.

PS-05 06

CA 15-3 Tumor Marker and Some Non-sex Hormones Among Women with Breast Gland Tumors

Nakashidze Irina¹, Gogitidze Elza¹, Kharabadze Nona², Baratashvili Davit¹, Artmeladze Mikheil², Gogolishvili Esma², Kharabadze Nino³

*¹Department of Biology, Faculty of Natural Sciences and Health Care,
Batumi Shota Rustaveli State University, Batumi, Georgia*

²Oncology Center of the Autonomous Republic of Adjara, Batumi, Georgia³Batumi Referral Hospital, Batumi, Georgia

Introduction: Breast cancer is a type of cancer with high mortality rates among women and it is one of the most common causes of death in women. Early diagnosis is one of the major factors in the treatment of this disease. CA 15-3 is a well established tumor marker for early detection of breast cancer. The significance of hormonal conditions in development of breast tumor is already established. Hence the aim of the investigation was to study tumor marker CA 15-3 and hormonal status among women with breast gland tumors.

Materials-Methods: Blood samples of female patients with benign and malignant tumors with mammary gland were tested for investigation the CA 15-3 and non-sex hormones. The blood samples of healthy women served as control. The determination of CA 15-3 and non-sex hormones (FT3, Ft4, TSH and PRL) were made by the immunoenzyme method. Statistical analysis of experimental data was processed using the variance method, by means of computer program (GraphPad Prisma 6). The investigations have been performed in 2014 - 2015 years. Participants of the study were enrolled from Adjara Oncology Centre (Batumi).

Results: This study suggests that there is a very increase CA15-3 in breast cancer patients. increased CA 15-3 level was higher in patients with breast malignant tumor compared to benign tumor. The study of hormonal balance revealed thyroid hormones decrease on background of increased TSH and PRL.

Conclusion: Thus, Serum levels of CA 15-3, TSH and PRL were significantly increase among women with breast malignant Tumor.

PS-05 07

Multiple Skleroz Hasta Tiplerinde Notch Pathway Proteinlerinin İmmunolojik Teknikle Biyobelirteç Olarak İncelenmesi

Öztürk Zeynep¹, Avşar Timuçin¹, Uygunoğlu Uğur², Tütüncü Melih²,
Saip Sabahattin², Siva Aksel², Tahir Turanlı Eda¹

¹*İstanbul Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*

¹*İstanbul Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, İstanbul, Türkiye*

Multipl skleroz (MS), nöro-enflamasyon ve nöro-dejenerasyon ile karakterize, otoimmün olduğu düşünülen demyelinizan bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. MS'in etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte klinik olarak heterojenite gösteren farklı alt tipleri bulunmaktadır. Grubumuzun daha önceki çalışmasında, farklı klinik alt tiplerde hem ortak hem de alt tiplere özgü farklı proteinleri anlamlı seviyede farklı ifadelendiği gösterilmiş ve biyoinformatik analizler ile bu proteinlerin yer aldığı moleküler yollar tespit edilmiştir. Notch sinyal yolağının progresif MS (PPMS) ve yineleyen düzelen MS (RRMS) alt tiplerinde diğer alt tiplere ve kontrole göre daha aktive olduğu gözlemlenmiştir. Bu yolağın nöronal fonksiyon, gelişim, remiyelinizasyon ve oligodendrosit olgunlaşmasındaki rolleri göz önünde bulundurulduğunda, Notch sinyal yolağının MS'in moleküler patogenezi açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada amacımız Notch1 proteini ile birlikte bu yolağa yer alan Numbl, Pen-2 ve Nicastrin proteinlerinin farklı MS klinik alt tiplerindeki serum ve BOS seviyeleri araştırılmasıdır. 24 CIS, 15 PPMS, 21 RRMS ve 20 kontrol örneğinin BOS ve serum'larında ELISA yöntemi ile bu proteinlerin kantitatif olarak karşılaştırılması yapıldı. Kontrollere göre yapılan kıyaslamada RRMS ve PPMS alt tiplerinde Notch1 serumda ($p < 0.0001$) azalma gösterirken, Nicastrin BOS'ta ($p = 0.0112$), Numbl serum ($p = 0.0487$), ve BOS'ta ($p < 0.0001$), Pen-2 ise BOS'ta ($p < 0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. Bulgularımız önceki çalışmamamızın sonuçları ile uyum gösterirken, Notch sinyal yolağının MS'in ataklı ve ilerleyici formlarında aktif olduğunu ve bu yolağa yer alan proteinlerin biyobelirteç potansiyellerinin bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca bu yolağa yer alan proteinlerin MS'in iki alt türüne özgü olarak protein hedefli tedavi potansiyelleri bulunduğunu da düşündürmektedir.

To Investigate The Notch Pathway Proteins As a Biomarker In Multiple Sclerosis Subtypes Via Immunological Technique

Öztürk Zeynep¹, Avşar Timuçin¹, Uygunoğlu Uğur², Tütüncü Melih²,
Saip Sabahattin², Siva Aksel², Tahir Turanlı Eda¹

¹Istanbul Technical University, Department of Molecular Biology and Genetics, Istanbul, Turkey

²*Istanbul University, Cerrahpaşa School of Medicine, Neurology Department, Istanbul, Turkey*

Multiple sclerosis (MS) is a neuro-inflammatory and neuro-degenerative disease of the central nervous system (CNS). In previous studies of our group, subtype specific, common and shared proteins with significant differences were listed. Subsequently, bioinformatics analysis using those proteins revealed the subtype specific and shared molecular pathways. The notch signaling pathway has been observed as more activated in progressive MS (PPMS) and relapsing remitting MS (RRMS) compare to other clinical subtypes and control group. The notch signaling pathway have key roles in neural function, development, remyelination and maturation of oligodendrocytes. Therefore it is thought that notch pathway is important for MS molecular

pathogenesis. In this study our aim is to investigate the protein level of Notch1 protein together with Numbl, Pen-2 and Nicastrin which are also related with notch pathway in MS clinical subtypes. The quantitative comparisons of these proteins were performed by ELISA in serum and cerebrospinal fluid(CSF) of 24 CIS, 15 PPMS, 21 RRMS and 20 control. According to comparison between controls and samples in RRMS and PPMS the Nicastrin($p=0.0112$) and Pen-2($p<0.0001$) concentration significantly increased in CSF and the Numbl concentration significantly elevated in serum($p=0.0487$) and CSF($p<0.0001$), while the Notch concentration significantly decreased in serum($p<0.0001$). Our findings indicated that notch pathway is active in remitting and progressive MS forms. It is suggested that, the notch pathway proteins have potential for using as biomarkers for RRMS and PPMS subtypes. Furthermore, proteins involved notch pathway may also have a potential to be used in protein targeted therapies for two subtypes of MS.

PS-05 08

Kronik ve Agresif Periodontitiste Gen Ekspresyon Profilleri

Sünnetçi Akkoynlu Deniz¹, Güzeldemir Akçakanat Esra²,
Oruçgüney Begüm², Çine Naci¹, Kan Bahadır³, Yılmaz Elif Büşra¹,
Eren Keskin Seda¹, Savlı Hakan¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

²Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı,
Kocaeli, Türkiye

³Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi
Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Giriş: Periodontitis diş destek dokularının enfeksiyonundan kaynaklanan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontitisin kronik (KP) ve agresif periodontitis (AgP) olmak üzere iki ana formu vardır. KP ve AgP lezyonları histopatolojik özellikleri veya mikrobiyolojik / immünolojik özelliklerine bakılarak ayırt edilemez. Bu çalışmada, KP ve AgP arasındaki ayrımı ortaya koyan gen ekspresyon belirteçlerini tanımlamayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: 23 AgP ve 18 KP olmak üzere toplam 41 hasta, her biri 25 sağlıklı birey ile karşılaştırılarak, gen ekspresyon paternlerinin belirlenmesi için tüm genom gen ekspresyon mikroarray'leri ile analiz edildi. Mikroarray sonuçları Q-RT-PCR ile konfirme edildi.

Bulgular: PRL, ADAM11 artışı ve HMBOX1, GPR182, RNA18S5, RPA4, CD86, KRT79, RNA5-8S5, PPP6R1, GPR179 azalması sadece KP grubunda gözlemlendi. ARG1, AADAC, DSC1, LRRC4 genlerinin ekspresyon azalması yalnızca AgP grubunda görüldü. MZB1, TNFRSF17, IGLL5, BMS1P20, ALDH1A1, KIAA0125, MMP7, MGC16025, PNOC, FCRL5, LAX1, SPAG4, MEI1, genlerinin artışı, CECR2, LOR, LAMB4, AADACL2, MAPT, NPR3, CHP2 genlerinin azalması ise hem KP hem de AgP grubunda saptandı.

Sonuç: Bu çalışma ile KP ve AgP'nin moleküler ayrımını kolaylaştıracak çok sayıda gen, gen ağı ve yolak tanımlanmıştır.

TCCACG AAGCGG AGCTCT GGACAG TATCCA CTGCTC CAGTCT ACACCATCT GAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTACG CTGCTC ACACCATCT GAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG AGTG TTTA AGCTCT GGACAG TATCCA CTGCTC CAGTCT ACACCATCT GAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG TCCACG AAGCGG AGCTCT GGACAG TATCCA CTGCTC CAGTCT ACACCATCT GAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA CAACGG ATTACG CTGCTC CAGTCT ACACCATCT GAGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC CTCTCA AGGCGG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Gene Expression Profiles in Chronic and Aggressive Periodontitis

Sünnetçi Akkoyunlu Deniz¹, Güzeldemir Akçakanat Esra²,
Oruçgüney Begüm², Çine Naci¹, Kan Bahadır³, Yılmaz Elif Büşra¹,
Eren Keskin Seda¹, Savlı Hakan¹

¹Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Kocaeli University,
Kocaeli, Turkey

²Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Kocaeli University,
Kocaeli, Turkey

³Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Kocaeli
University, Kocaeli, Turkey.

Introduction: Periodontitis is an infection-induced chronic inflammatory disease of tooth-supporting tissues. There are two major forms of periodontitis, chronic (CP) and aggressive periodontitis (AgP). CP and AgP lesions can not be distinguished on the basis of histopathological characteristics or microbiological/immunological features. In this study, we aimed to identify gene expression signatures revealing molecular distinction between CP and AgP.

Materials-Methods: A total of 41 patients, twenty three with AgP and eighteen with CP, were examined for gene expression patterns, each comparing with 25 healthy individuals, using whole genome gene expression microarrays. Microarray results were confirmed with Q-RT-PCR.

Results: PRL, ADAM11 were upregulated and HMBOX1, GPR182, RNA18S5, RPA4, CD86, KRT79, RNA5-8S5, PPP6R1, GPR179 were downregulated only in CP group. ARG1, AADAC, DSC1, LRRC4 genes were found downregulated only in AgP. MZB1, TNFRSF17, IGLL5, BMS1P20, ALDH1A1, KIAA0125, MMP7, MGC16025, PNOC, FCRL5, LAX1, SPAG4, MEI1 overexpressed in both CP and AgP, whereas CECR2, LOR, LAMB4, AADACL2, MAPT, NPR3, CHP2 underexpressed in both groups.

Conclusion: The present study identified numerous genes, networks and pathways to facilitate molecular distinction of CP and AgP.

Díger
Other

TCCACG AAGCGG AGTGG TCCACG CGTGAA AGTGG
AACGGG AACGGG TTGA AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT CAACGG TTCA AGCTGT AACGGG AACGGG
GGACAG ATTCA AGCG GGACAG AACGGG AACGGG
TATCCA CTGCTC CACG TATCCA CTGCTC CTGCTC
CGGTAC TGC ACACCATCT CCGTGT TACCTC
ACACCATCT CCGTGT TACCTC ACACCATCT CCGTGT
ATAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT
CTCTAC CAATAT TGGGCT TAGAGC
AGGCGG GGCTAG TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-06 01

Obez kadınlarda leptin G-2548A gen polimorfizmi, plazma leptin seviyeleri ve lipid profili arasındaki ilişki

Becer Eda¹, Tınazlı Mehtap², Ataçağ Tijen³

¹*Yakın Doğu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.*

²*Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.*

³*Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti*

Leptin, adipositlerden sentez edilen ve dolaşımdaki miktarı vücuttaki yağ oranı ile orantılı olarak bulunan bir hormondur. Leptin enerji harcanmasını artırarak ve yiyecek alımını kısıtlayarak vücut ağırlığı homeostazını düzenlemektedir. Leptin (LEP) geninde bulunan birçok polimorfizmin obezitede önemli rol oynadığı gösterilmiştir. G-2548A leptin promotör varyantı en yaygın görülen polimorfizmlerden bir tanesidir. Bu çalışmanın amacı, postmenopozal kadınlarda leptin gen G-2548A polimorfizmi ile vücut kitle indeksi (VKİ), lipid parametreleri, plazma leptin düzeyleri ve homeostatik model değerlendirme indeksi (HOMA-IR) arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Çalışmaya 115 obez ve 85 obez olmayan postmenopozal kadın katılmıştır. Çalışma kapsamında açlık kan şekeri, HDL-kolesterol (HDL-K), trigliserit (TG), total kolesterol (TK), LDL-kolesterol (LDL-K), leptin, ve antropometrik parametrelerin ölçümü yapılmıştır. LEP G-2548A polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi ile belirlenmiştir. Her iki grupta da LEP G-2548A gen polimorfizmi ile VKİ arasında ilişki saptanmamıştır. Fakat AA genotipi taşıyan obez ve obez olmayan bireylerin total kolesterol seviyelerinin GA ve GG genotipi taşıyanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0.05). Ayrıca obez grupta, AA genotipi taşıyan bireylerin trigliserit seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (p <0.05). Sonuçlar gösteriyor ki LEP gen G-2548A polimorfizminin postmenopozal kadınlarda obezite ile direkt bağlantısı bulunmamaktadır. Fakat G-2548A polimorfizminin postmenopozal obez kadınlarda trigliserit ve total kolesterol seviyeleri üzerine etkisi bulunmaktadır.

Association between leptin G-2548A gene polymorphism, plasma leptin levels and lipid profiles in obese women

Becer Eda¹, Tınazlı Mehtap², Ataçağ Tijen³

¹*Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Near East University, Nicosia, Turkish Republic of Northern Cyprus.*

²*Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Near East University, Turkish Republic of Northern Cyprus.*

³*Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Near East University, Nicosia, Turkish Republic of Northern Cyprus.*

Leptin is an adipocyte-secreted hormone which is present in the circulation in amounts proportional to fat mass that acts to reduce food intake and increase energy expenditure thereby regulating body weight homeostasis. Various polymorphisms are shown to be present in leptin (LEP) gene which play important roles in obesity. One of these polymorphisms is a common G-2548A leptin promoter variant. The aim of this study was to investigate the association of leptin gene G-2548A polymorphism, on obesity in association with body mass index (BMI), lipid parameters, plasma leptin levels and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) in postmenopausal women. The study included 115 obese and 85 non-obese postmenopausal women. The LEP G-2548A polymorphism was determined by polymerase chain reaction – restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Plasma leptin levels, serum lipid and antropometric parameters were measured. No association was found between LEP gene G-2548 polymorphism and BMI in both study and control groups. Strikingly, subjects with the AA genotype had significantly higher serum total cholesterol (p<0.05) than GA and GG genotypes in both obese and non-obese subjects. In obese group, subjects with the AA genotypes had significantly higher triglycerides levels (p<0.05). Our results suggest that the LEP gene G-2548 polymorphism has association with triglycerides and total cholesterol levels in obese group but has no direct association with obesity in postmenopausal women.

PS-06 02

Salvia officinalis Ekstresinin Karaciğer Antioksidan Sistemi Üzerine Etkisi

Kolaç Umut Kerem¹, Üstüner Mehmet Cengiz¹, Çolak Emine¹, Entok Emre², Dinçer Murat³, Tekin Neslihan⁵, Üstüner Derya⁶, Özden Hilmi⁴

¹*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Eskişehir*

²*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Eskişehir*

³*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı Eskişehir*

⁴*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Eskişehir*

⁵*Aksaray Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı Aksaray*

⁶*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Eskişehir*

İnflamasyon, birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayan kompleks bir biyolojik yanıttır. Moleküler düzeyde, inflamasyon sırasında oluşan serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu ürünleri, zararlı gen mutasyonlarına ve kanser de dahil olmak üzere çoğu inflamatuvar hastalıkla ilgili anahtar proteinlerin translayon

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT
 AACGGT AAGGCA TTITA AACGGT AAGGCA TTITA AACGGT AAGGCA TTITA AACGGT AAGGCA TTITA
 AGCTGT CAACGG AGCGG AGCTGT CAACGG AGCGG AGCTGT CAACGG AGCGG AGCTGT CAACGG AGCGG
 GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
 TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
 CAGTGT TATGTC CAGTGT TATGTC CAGTGT TATGTC CAGTGT TATGTC CAGTGT TATGTC
 ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
 GGAAGTG AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA
 AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
 CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
 AGGCGC TAGAGC AGGCGC TAGAGC AGGCGC TAGAGC AGGCGC TAGAGC
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



sonrası değişiklik geçirmesine neden olmaktadır. Yüksek flavanoid ve fenolik asit içeriği ile *Salvia officinalis* (Lamiaceae) serbest radikalleri ortadan kaldırma özelliği sayesinde kuvvetli bir antioksidan ve antiinflamatuardır. Çalışmamızda Gram-negatif bakterilerde bulunan bir endotoksin olan lipopolisakkaritle oluşturulan deneysel inflamasyon modelinde *Salvia officinalis* ekstresinin inflamasyon ve antioksidan sistem üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Çalışmada kullanılan 42 adet Wistar albino soyu dişi sıçan, her grupta 7 hayvan olacak şekilde 6 gruba ayrılmıştır. İntraperitoneal olarak lipopolisakkarit (1mg/kg) uygulamasından sonra oluşan inflamasyonun giderilmesi için sıçanlara farklı gruplarda 10 mg/kg ve 30 mg/kg (i.g.) olmak üzere iki ayrı doz *Salvia officinalis* ekstresi verilmiştir. Sıçanlardan alınan karaciğer örnekleri homojenize edilmiş ve homojenatlarda süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GPx) enzim aktiviteleri ile malondialdehit (MDA) düzeyleri belirlenmiştir. Tedavi gruplarıyla inflamasyon oluşturulan grup arasındaki karaciğer malondialdehit düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi grubu MDA düzeylerinin önemli derecede düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Ölçümler sonucu elde edilen verilerde SOD ve GPx enzim aktivitelerinin, tüm tedavi gruplarında inflamasyon grubuna göre anlamlı derecede arttığı ($p<0,001$), KAT enzim aktivitesinin ise sadece 30 mg/kg ekstre uygulanmış grupta inflamasyon grubuna oranla yükseldiği ($p<0,001$) saptanmıştır. Çalışmadan elde edilen sonuçlar *Salvia officinalis*'in karaciğer antioksidan sistemi üzerine pozitif yönde katkı yaptığını göstermektedir. Birçok hastalığın etiolojisinde oksidatif stresle başa çıkmakta zorluk çekilmesinden dolayı antioksidan cevabı artırması yönüyle *Salvia officinalis* tedavide etkili olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Effect of *Salvia officinalis* on Liver Antioxidant System

Kolaç Umut Kerem¹, Üstüner Mehmet Cengiz¹, Çolak Emine¹, Entok Emre², Dinçer Murat³, Tekin Neslihan⁵, Üstüner Derya⁶, Özden Hilmi⁴

¹Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty Medical Biology Department

²Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty Nuclear Medicine Department

³Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty Medical Oncology Department

⁴Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty Anatomy Department

⁵Aksaray University Science Faculty Biochemistry Department

⁶Eskisehir Osmangazi University Vocational School of Health Services Eskişehir

Inflammation is a complex biological answer playing a critical role in pathogenesis of many diseases. At the molecular level, free radicals and lipid peroxydation products occurring during inflammation causes harmful mutations and post translational changes of key proteins involved many inflammatory disorders including cancer. *Salvia officinalis* with its high flavonoid and phenolic compound is a strong antioxidant and anti-inflammatory

with its scavenging free-radical ability. In our study, effects of *Salvia officinalis* (Sage) in the experimental inflammation model formed with lipopolysaccharide, which is an endotoxin found in gram-negative bacterias, on the inflammation and antioxidant system were researched. Forty-two female Wistar albino rats were divided into 6 groups. *Salvia officinalis* (sage) extract (10mg/kg and 30mg/kg) was orally administrated to rats in order to treat inflammation formed after intraperitoneal lipopolysaccharide (1mg/kg) application. Liver samples taken from rats were homogenized and superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) enzyme activities and malondialdehyde (MDA) levels of liver homogenates were determined. Liver MDA levels of treatment groups were found significantly low compared to inflammation group ($p<0,001$). It was determined that SOD and GPx enzyme activities increased in all treatment groups though CAT enzyme level increased in only higher dose *Salvia* group (30mg/kg) according to inflammation group ($p<0,001$). This study shows that *Salvia officinalis* extract positively affects the antioxidant status of liver. Because failure to cope with oxidative stress is a common factor in the aetiology of many diseases sage's effects on the antioxidant response could provide its medicinal properties.

PS-06 03

Kokain ve Amfetamin-Düzenlenen Transkript [cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART)] Gen Polimorfizminin Çocukluk Çağı Obezitesinde Antropometrik ve Metabolik Parametreler ile Olan ilişkisi

Dedemoglu Fatima, Polat Derya, Rasulova Khayala, Kızıldağ Sefa
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Obezite, vücutta yağ dokusunun aşırı artmasıyla ortaya çıkan önemli bir sağlık problemidir. Tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte çocukluk çağında artış göstermektedir. Çocukluk çağında görülen obezite erişkin dönemde hipertansiyon, diyabet, kalp-damar hastalıkları ve yüksek kolesterol oluşturma potansiyeli açısından önemlidir. CART geni 5. kromozom üzerinde lokalizedir ve kodlayan bölgede belirlenen polimorfizmlerden biri de A1475G polimorfizmidir. Bu çalışmanın amacı Türkiye popülasyonunda obez çocuklardaki CART geni polimorfizminin prevalansını saptamak ve metabolik-antropometrik parametreler ile ilişkisini ortaya koymaktır. Bu çalışma yaşları 2- 18 arasında değişen 134 obez ve 143 sağlıklı kontrolde yapılmıştır. DNA izolasyonunun ardından Real-Time PCR yöntemi ile hastaların genotipleri belirlenmiştir. A1475G polimorfizmlerinin metabolik ve antropometrik parametreler ile ilişkisi araştırılmıştır. Hasta grubunda ağırlık, VKİ, bel çevresi, yağ kütlesi ve yağ yüzdesi değerleri daha yüksektir ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Metabolik ölçümler sonucu trigliserit değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek, HDL ise daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). AKŞ değeri hasta grubunda G allelini taşıyan bireylerde anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Analizler sonucunda hasta grubunda AG heterozigot alleleline

sahip olma oranının anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür. Daha geniş popülasyonda yapılacak araştırmalarla daha kapsamlı ve anlamlı sonuçlar elde edilebilecektir.

The Relation Of Cocaine And Amphetamine-Regulated Transcript (Cart) Gene Polymorphisms With Metabolic And Anthropometric Parameters In Childhood Obesity

Dedemoglu Fatima, Polat Derya, Rasulova Khayala, Kızıldağ Sefa
Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology,
Izmir

Obesity is a major public health problem caused by the excessive fat tissue increase in body. Obesity shows increase in childhood although observed in all age groups. Childhood obesity is important in terms of potential to cause hypertension, diabetes, cardiovascular disease and high cholesterol in adulthood. CART gene localized on chromosome 5 and one of the polymorphisms identified in the region is the A1475G polymorphism. The aim of this study is to determine the prevalence of A1478G polymorphisms of obese children and to reveal its relationship between metabolic and anthropometric parameters in Turkish population. This study is done with 134 obese and 143 healthy volunteers whose ages are between 3 and 18. Genotypes of the people have been identified by Real-Time PCR method after DNA isolation. It is observed that relationship between A1475G polymorphisms and metabolic-anthropometric parameters. Weight, BMI (Body Mass Index), fat mass, waist circumference and fat ratio values of the obese volunteers, have been determined higher than others and this statistically significant. Obese people have more triglyceride level than control group and they have lower HDL level ($p < 0,05$). Pre-prandial blood glucose value has been examined significantly lower, ($p < 0,05$) in obese volunteer who have G allele. The result in patients with heterozygous AG has been shown that the rate of allele was significantly higher in obese group. Making the observation with higher population could give us more comprehensive results.

PS-06 04

Paraoksonaz 1 (Pon1) Gen Polimorfizmlerinin Çocukluk Çağı Obezitesinde Metabolik Ve Antropometrik Parametrelerle Olan İlişkisi

Polat Derya, Dedemoğlu Fatima, Rasulova Khayala, Kızıldağ Sefa
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Obezite, vücutta yağ dokusunun aşırı artmasıyla ortaya çıkan önemli bir sağlık problemidir. Tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte çocukluk çağında artış göstermektedir. Çocukluk çağında görülen obezite erişkin dönemde hipertansiyon, diyabet, kalp-damar hastalıkları ve yüksek kolesterol oluşturma potansiyeli açısından önemlidir. Son yıllarda obez bireylerde oksidatif stresin

arttığı gösterilmiştir. Paraoksonaz 1 lipoproteinleri oksidatif modifikasyonlardan koruyabilen antioksidan bir enzimdir. Bu enzim LDL'nin lipid peroksidasyonunu inhibe eder. PON1 geni 7. kromozom üzerinde lokalizedir ve kodlayan bölgede iki polimorfizm (Q192R ve L55M) belirlenmiştir. Bu çalışmanın amacı Türk populasyonunda obez çocuklardaki PON1 geni polimorfizmlerinin prevalansını saptamak ve metabolik-antropometrik parametreler ile ilişkisini ortaya koymaktır. Bu çalışma yaşları 3- 18 arasında değişen 126 obez ve 137 sağlıklı kontrolde yapılmıştır. DNA izolasyonunun ardından PCR-RFLP yöntemi ile hastaların genotipleri belirlenmiştir. Q192R ve L55M polimorfizmlerinin metabolik ve antropometrik parametreler ile ilişkisi araştırılmıştır. İstatiksel analizler sonucu PON1 Q192R polimorfizmi RR genotip sıklığı kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ($p<0,05$). PON1 Q192R polimorfizminde obez grubunda QQ genotipi sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). PON1 L55M polimorfizminde ise genotip ve allel frekansları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Ağırlık, BKİ, bel çevresi, yağ kütlesi, insulin ve trigliserit değerleri obez grupta kontrol grubundan daha yüksek çıkmıştır. Bu parametrelerin polimorfizmlerle ilişkisi değerlendirildiğinde kolesterol ve trigliserit seviyelerinde anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Analizlerimiz sonucu Q192R polimorfizmi RR genotipinin çocukluk çağı obezitesinde koruyucu rolünün olabileceğini düşünüyoruz. Daha geniş gruplarda yapılacak araştırmalarla bulgularımızın karşılaştırılması sonucu daha kapsamlı veriler elde edilebilecektir.

The Relation Of Paraoxonase 1 (Pon1) Gene Polymorphisms With Metabolic And Anthropometric Parameters In Childhood Obesity

Polat Derya, Dedemoğlu Fatima, Rasulova Khayala, Kızıldağ Sefa
Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology,
Izmir

Obesity is a major public health problem and shows increase in childhood although observed in all age groups. Childhood obesity is important in terms of potential to cause hypertension, diabetes, cardiovascular disease in adulthood. In recent years, increased oxidative stress has been shown in obese individuals. Paraoxonase-1 (PON1) is an antioxidant enzyme able to protect lipoproteins from oxidative modifications. This enzyme inhibits lipid peroxidation of LDL-C. PON1 gene is located on chromosome 7, and two polymorphisms (Q192R and L55M) have been identified on its coding regions. The aim of this study is to determine the prevalence of PON1 gene polymorphisms of obese children in Turkish population. This study is made 126 obese and 137 healthy controls ranging in age from 3 to 18. After DNA isolation, the genotypes were determined of the patients by PCR-RFLP methods. Association of Q192R and L55M polymorphisms with metabolic and anthropometric parameters were investigated. As a result of the statistical analysis, PON1 Q192R polymorphisms RR genotype frequency was significantly higher in the control group ($p<0.05$).

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAATCG AGCG AGCTGT CAATCG
GGACAG ATTTCAG AGCG GGACAG ATTTCAG
TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
CGGTATCTG CCGGTATCTG
ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC CAATAT CTCTAC CAATAT
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



There was no significant difference in PON1 L55M polymorphisms in terms of genotype and allele frequencies between the groups ($p>0.05$). The relationship between polymorphisms of these parameters showed significant differences in the levels of cholesterol and triglycerides ($p < 0.05$). We think Q192R polymorphism RR genotype might be protective role in childhood obesity. Research to be done in larger groups when compared our findings, more comprehensive data can be obtained.

PS-06 05

Sitokin gen polimorfizmlerinin, on-pump koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda, ramiprilin inflammatuar yanıt ve miyokard hasar üzerine etkisi üzerindeki rolü

Urhan Küçük Meral¹, Karaca Kerem², Şahan Fırat Seyhan³, Vezir Özden², Canacankatan Necmiye⁴, Aytaçoğlu Barlas Naim², Erden Sema⁵, Tunçtan Bahar³, Sucu Nehir²

¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Hatay,Türkiye

²Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Mersin,Türkiye

³Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Mersin,Türkiye

⁴Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin,Türkiye

⁵Mersin Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Yüksekokulu, Tıbbi Dökümantasyonve Sekreterlik Bölümü, Mersin,Türkiye

On-pump koroner arter bypas (CPB) cerrahisi sırasında gelişen inflammatuar cevap, subklinik miyokard hasarı ile beraber görülür. Deneyssel ve klinik çalışmalarda ramiprilin, TNF α , IL-6, IL-8 gibi sitokinleri azaltarak inflammatuar miyokard hasarda etkili olduğu gösterilmiştir. Bireyler arasındaki genetik farklılıklar, kardiyak operasyonlar yoluyla uyarılan sitokin plazma seviyelerini de etkilemektedir. Bu çalışmada sitokin gen polimorfizmlerinin, ramiprilin inflammatuar cevabı iyileştirme üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda on-pump koroner arter bypass cerrahisi uygulanmış olan 102 hastadan ramipril alan 51 hasta, çalışma grubu, ramipril almayan 51 hasta ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Pompa inflammatuar hasar markerları TNF α , IL-6, IL-8 elisa yöntemi, subklinik miyokard hasar markerı TnT; electrochemiluminescence method ile anestezi indüksiyonundan önce (t1), kros klempı takiben 20. dakikada (t2), operasyonun sonunda (t3), ve anestezinin başlangıcından 24 saat sonra (t4) değerlendirilmiştir. Genotip çalışması PCR-RFLP ile gerçekleştirilmiştir. Her iki grupta TNF- α artışı cerrahi ile başlarken, IL-6 ve IL-8 artışı CPB da kardiyak arrestle başlamakta, ameliyat sonuna kadar devam etmekte ve postoperatif dönemde dönemde ise sadece IL-8 kontrol grubunda yüksek kalırken; çalışma grubunda TNF- α , IL-6, IL-8 düşüşe geçmektedir. Çalışma ve kontrol

grupları karşılaştırıldığında t3 zamanında IL-6, t4 zamanında TNF α değerlerindeki düşüş önemlidir ($p<0.05$). TnT değerleri sitokinlerle aynı seyri göstermiştir. Sitokinlerin bu değerleri üzerinde TNF α , IL-6, IL-8 gen polimorfizmlerinin etkili olmadığı gözlenmiştir. Sonuç olarak ramiprilin kardiyak arrest sonrası sitokin ve TnT düzeylerini azaltarak inflammatuar miyokard hasarı önlemede yeri olduğunu söyleyebiliriz. Ancak TNF α , IL-6 ve IL-8 gen polimorfizmlerinin ramiprilin bu olumlu etkisi üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Role of cytokine gene polymorphisms on the effect of ramipril in inflammatory response and myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass grafts

Urhan Küçük Meral¹, Karaca Kerem², Şahan Fırat Seyhan³, Vezir Özden², Canacankatan Necmiye⁴, Aytaçoğlu Barlas Naim², Erden Sema⁵, Tunçtan Bahar³, Sucu Nehir²

¹Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine Department of Medical Biology, Hatay, Turkey

²Mersin University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Mersin, Turkey

³Mersin University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Mersin, Turkey

⁴Mersin University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, Mersin, Turkey

⁵Mersin University, Vocational School of Health Services, Department of Medical Documentation and Secretarial, Mersin, Turkey

The inflammatory response developing in the course of on-pump coronary artery bypass surgery (CABG) is linked with subclinical myocardial injury. Ramipril is effective in treating inflammatory myocardial injury by reducing cytokines such as TNF- α , IL-6, and IL-8. In this study, the influence of ramipril on cytokine gene polymorphisms was investigated for improving inflammatory response. Of 102 patients undergoing on-pump CABG, 51 constituted the study group and the remaining 51 constituted the control group. Cytokine levels were measured with ELISA, and TnT was analyzed with the electrochemiluminescence method before anesthesia induction (t1), at 20 min following cross clamping (t2), at the end of the operation (t3), and 24 hours after the commencement of the anesthesia (t4). Genotyping was performed with PCR-RFLP method. While TNF- α increase began with surgery, IL-6 and IL-8 increase began with cardiac arrest during cardiopulmonary bypass and continued until the end of the operation. In contrast, only IL-8 remained high in the control group during the postoperative period, while TNF- α , IL-6, and IL-8 began to decrease. When the study and control groups were compared, the decrease in IL-6 at t3 and the decrease in TNF- α at t4 was important ($p<0.05$). TnT values showed the same course with the cytokines. TNF- α , IL-6, IL-8 gene polymorphisms did not affect the results. In conclusion we may state that ramipril has a role in preventing inflammatory myocardial injury by reducing cytokine and TnT levels after cardiac arrest. However cytokine gene polymorphism was seen not to be effective in this study.

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACG ACACCATCT GGAATTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGATT CACCT CTCTAC CTTCTA AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA TTTA AACGGG GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACG ACACCATCT GGAATTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGATT CACCT CTCTAC CTTCTA AGGCGG GGCTAG AGTG TTTA AACGGG GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACG ACACCATCT GGAATTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGATT CACCT CTCTAC CTTCTA AGGCGG GGCTAG TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TACG ACACCATCT GGAATTG ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGGATT CACCT CTCTAC CTTCTA AGGCGG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-06 06

Korpus Kallozum Anomalileri Olan Çocuklarda ZBTB18 Genindeki Değişikliklerin Saptanması

Öncü Tülay¹, Bayram Erhan², Ağıkaya Sinem¹, Yiş Uluç², Hız Semra², Cingöz Sultan¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

Korpus kallozum, iki serebral hemisfer arasında ana ileti yolağını oluşturarak duyuşal, motor ve bilişsel bilginin iletilmesinde ve bütünleştirilmesinde rol oynayan en büyük akson demetidir. Korpus kallozum anomalileri (KKA) izole olabileceği gibi çok sayıda genetik anomali, metabolik hastalık ve enfeksiyonla birlikte de gözlenebilmektedir. En yaygın görülen klinik tablo epileptik nöbetlerle birlikte mental retardasyon, konuşmada gecikme, görme, beslenme problemleridir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda KKA ile ilgili çok fazla aday gen bulunmamakla birlikte, genomdaki belli bazı bölgelerdeki delesyonların bu tip bozukluklarla ilişkisi çok sayıda hasta çalışmalarıyla netlik kazanmıştır. Özellikle 1q43q44 delesyon sendromunun en önemli klinik özelliklerinden biri KKA'dır. ZBTB18 bu delesyon sendromlarında aday olarak gösterilen genlerdendir. Yapılan beyin spesifik hayvan deneyleri bu genin KKA'larıyla ilişkisini desteklemektedir. Bu nedenle korpus kallozum anomalileri olan hasta kohortumuzda öncelikle ZBTB18 genini dizilemeyi amaçladık. Bu hastalarda ZBTB18 geninin tüm ekzonları ve ekzon/intron sınırları beş primer çifti kullanılarak PCR ile çoğaltılmış ve ardından DNA dizi analizleri gerçekleştirilmiştir. 18 hastada daha önceden tanımlanmış dört SNP, bir hastada 3'UTR bölgesinde daha önce tanımlanmamış nükleotid değişikliği saptanmıştır. Sekiz hastada rs199939238 SNP'si, dört hastada rs35108413 SNP'si, iki hastada rs147690899 SNP'si, dört hastada rs138662107 SNP'si; ve bir hastada 3'UTR bölgesinde nükleotid değişikliği tespit edilmiştir (c.*37T>C). Bu değişikliklerin ZBTB18 proteini üzerinde yapısal ve fonksiyonel anlamda önemli olduğu düşünülmektedir. Protein düzeyinde yapılacak çalışmalarla bu olgunun desteklenmesi gerekmektedir. Bu tip çalışmaların artırılmasıyla KKA'nın nörobiyolojik mekanizmaları hakkındaki bilginin artması, ek sendromlarla ilişkili KKA'da yaygın olan ve kontrol edilemeyen nöbetlerin nedeninin anlaşılması, hayvan deneylerini içeren fonksiyonel ve terapötik çalışmalar planlanabilmesi, kişiye yönelik tanı ve tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlanması öngörülmektedir.

Identification of the Changes of ZBTB18 Gene in Children with Corpus Callosum Abnormalities

Öncü Tülay¹, Bayram Erhan², Ağıkaya Sinem¹, Yiş Uluç², Hız Semra², Cingöz Sultan¹

¹Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Medical Biology, İzmir

²Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, İzmir

The corpus callosum is the largest bundle of axons that plays role in transmission and integration of sensory, motor and cognitive information by creating main pathway between two cerebral hemispheres. Corpus callosum abnormalities (CCA) can be isolated or be observed with many genetic abnormalities, metabolic disorders and infection. The most common clinical features are mental retardation, epileptic seizures, speech delay, vision, feeding problems. In studies so far, there is no too many genes associated with such disorders detected. Especially, CCA is important feature of 1q43q44 deletion syndrome. ZBTB18 was shown as one of candidate genes in this deletion syndrome. Brain specific animal experiments supports interest of CCA of this gene. Therefore, we aimed to sequence ZBTB18 in our patient cohort with CCA. All exons and exon/intron boundaries of ZBTB18 were amplified using five primer-pairs by PCR and then performed DNA sequence analysis in all of our patients. Four SNPs were detected in 18 patients, eight patients have rs199939238 SNP, four patients have rs35108413 SNP, two patients have rs147690899 SNP, four patients have rs138662107 SNP; and one patient has a nucleotid change at 3'UTR which is previously nondefined (c.*37T>C). These changes is thought to be structurally and functionally significant on ZBTB18 protein. It must be supported by studies about protein level. By increasing such studies, it is foreseen to increase our knowledge about the neurobiological mechanisms of CCA, understand cause of uncontrollable seizures associated with additional syndrome, plan functional and therapeutic studies involving animal experiments, develop of personal diagnosis and treatment.

PS-06 07

Denizli ili 2004 - 2010 yıllarındaki yarık damak-dudak olgu kayıtları

Tomatır Ayşe Gaye¹, Açıkbaş İbrahim¹, Akdağ Beyza², Köksal Adnan³

¹Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı¹, Denizli

²Biyoistatistik Anabilim Dalı

³Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

Amaç: Oral yarıklar, yaygın doğum defektlerindendir. Türkiye'de bu konuda az sayıda çalışma bulunmaktadır. Amacımız Denizli'de yarık damak-dudak kayıtlarını değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Denizli Merkez Devlet Hastanelerinde Ocak 2004 – Mayıs 2010 yılları arasındaki yarık damak-dudak olgu kayıtları ICD-

TCCACG AAGGGG AGTGT TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
AGCTT GAACGG AGCTCT AGCTCT
GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG
TATCCA CTGCTC CCAGC TATCCA
CGGTAC TGC CAGTGT TACCTC
ACACCATCT CAGTGT CAGTGT
CGAGTGT AATAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGGCG TGGGT TAGAGC
GGCTAG TCGT TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



10 göre sınıflandırıldı, retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 194 olgunun; 100 erkek (%51.6), 92 kadın (%47.4), 2 olgunun cinsiyeti belirtilmemişti (%1), yaş aralığı 1.00 - 65.00 olarak belirlendi. 194 olgunun 127 si (%65.5) yarık damak; 63 kadın, 64 erkek, 42 (21.6%) olgu yarık dudak; 17 si kadın, 25 i erkek. 25 olgu (%12.9) ise yarık dudak-damak; 12 si kadın, 13 i erkek.

Sonuç ve öneriler: Türkiye'de oral yarık prevalansına ait çalışmaların yetersiz olmasının yanısıra genetik analiz temeline dayalı çalışmalar da sadece vaka bazında yapılmıştır; büyük aile veya popülasyon çalışmaları hala eksiktir.

Registries of cleft lip/palate cases between 2004 and 2010 in Denizli, Turkey

Tomatır Ayşe Gaye¹, Açıkbaş İbrahim¹, Akdağ Beyza², Köksal Adnan³

¹Department of Medical Biology¹, Faculty of Medicine and Pamukkale University, Denizli, Turkey.

²Department of Biostatistics²,

³Health Services Vocational School³

Aim: Oral clefts are one of the most common birth defects in humans. However, few population-based studies of these defects have been carried out in Turkey.

Material-Methods: Our objective was to determine the registries of cases of cleft lip and palate. All cases of cleft lip and palate referred to central state hospitals in Denizli between January 2000 and May 2010 were investigated retrospectively. Anomalies were determined and classified according to the ICD-10 coding system.

Objectives: A total of 194 cases were identified consisting of 92 females (47.4%), 100 males (51.6%), and 2 subjects of undetermined gender (1%) with an age range of 1 to 65 years. Among the 194 cases, 127 subjects (65.5%) had isolated cleft palate, including 63 females and 64 males; 42 (21.6%) subjects had cleft lip, including 17 females and 25 males; and 25 subjects (12.9%) had cleft lip and palate, including 12 females and 13 males.

Results and Discussion: Studies of oral cleft prevalence are insufficient in Turkey owing to the incompleteness of registries, and the chromosome analysis rate has reached a reasonable level only in recent years.

PS-06 08

İnsan eritrosit paketinde H2O2 ile indüklenen oksidatif strese karşı tannik asit ve sarı kantaron (Hypericum perforatum) yağının antioksidatif etkinliklerinin araştırılması

Çalış İbrahim Uğur¹, Turgut Coşan Didem¹, Soyocak Ahu¹, Dal Aylin¹, Kurt Hülyam¹, Çolak Ertuğrul², Güneş Hasan Veysi¹, Değirmenci İrfan¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

Metabolik veya kimyasal süreçte oluşabilen hidrojen peroksit (H2O2), hücrelerde geçici veya kalıcı oksidatif strese sebep olabilmektedir. Canlı organizmanın toksik maddelere karşı geliştirdiği bazı antioksidatif enzim mekanizmaları ise çoğu kez yetersiz kal-maktadır. Bu durumu değiştirebilecek muhtemel bir mekanizma doğal bileşiklerin bu enzimlerle etkileşime girerek gerek inhibe gerekse de aktive ederek oksidatif stres oluşumunun azalmasına yol açmasıdır. Bu çalışmada, insan eritrositlerinde H2O2 ile indüklenen oksidatif strese karşı, diyetle alınan antioksidan bitkisel bir polifenol olan tannik asidin(TA) ve bitkisel flavonoidler, özellikle de hiperosit içeren sarı kantaron yağının (SK) insan eritrositlerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada sigara ve alkol kullanmayan 23-47 yaş arası 7 sağlıklı gönüllüden alınan 6ml kan örneğinden eritrosit paketi hazırlandı. Kontrol, H2O2, TA ve SK ile H2O2 uygulaması sonrası TA (50uM) ve SK yağı (1ul/ml) uygulanan 6 deney grubu oluşturuldu. Tüm gruplara ait 7 örnekte SOD, MDA ve katalaz ölçümleri yapıldı. Çalışmada H2O2 uygulanan grupta kontrole göre MDA seviyesinin arttığı, H2O2 uygulaması sonrası TA ve SK yağı uygulanan gruplarda ise azaldığı gözlemlendi. Katalaz aktivitesinin H2O2 grubunda kontrole göre arttığı, H2O2 uygulaması sonrası TA ve SK yağı uygulanan gruplarda azaldığı belirlendi. SOD enzim aktivitesi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Katalaz enzim seviyesi dışarıdan H2O2 verilen eritrositlerde ortamda fazla miktarda bulunan H2O2'yi suya dönüştürerek indirgenme özelliği nedeniyle artmaktadır. TA ve SK gibi antioksidanlar H2O2'yi ortamdan uzaklaştırarak bu gruplardaki enzim aktivitesinde düşüşe neden olmuştur. Çalışmamızın sonuçları, TA ve SK yağının H2O2 ile indüklenen oksidatif stres kısmen önleyebileceğini göstermektedir. Ancak bu sonuçların yapılacak diğer çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

The investigation of antioxidative activities of tannic acid and St. John's Wort oil (Hypericum perforatum) against oxidative stress induced by H2O2 in human erythrocyte packed

Çalış İbrahim Uğur¹, Turgut Coşan Didem¹, Soyocak Ahu¹, Dal Aylin¹, Kurt Hülyam¹, Çolak Ertuğrul², Güneş Hasan Veysi¹, Değirmenci İrfan¹

¹Department of Medical Biology, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir

²Department of Biostatistics and Medical Informatics, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir

Hydrogen peroxide(H2O2) can cause oxidative stress in cells. In this study, the effect of tannic acid(TA) a vegetative antioxidant polyphenol and vegetative flavonoids especially St. john's wort oil (hypericum) including hyperoside on human erythrocyte against oxidative stress induced by H2O2 was aimed to examine in human erythrocyte. In this study, erythrocyte packed by using blood samples from 7 healthy volunteers that do not use alcohol and not smoke cigarette was prepared. Six experiment groups was designed as control, H2O2, TA, hypericum oil and TA (50uM), hypericum oil (1ul/ml) treatments after H2O2 application. The measurement of

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT
 AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
 GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG
 TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA
 CAGTGT CAGTGT CAGTGT CAGTGT CAGTGT CAGTGT CAGTGT
 ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
 GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT
 AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA
 AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA
 CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC
 CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA
 AGGCGC AGGCGC AGGCGC AGGCGC AGGCGC AGGCGC AGGCGC
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and malondialdehyde (MDA) were done in seven samples in each treatment. In this study, MDA level was increased in group applied with H2O2 when compared to control and it was decreased in groups treated with TA and hypericum oil after H2O2 application. It was determined that catalase activity increased in H2O2 group compared to control and it decreased in groups treated with TA and hypericum oil after H2O2 application. Significant differences between groups were not found in terms of SOD enzyme activity. Catalase enzyme activity increased in erythrocytes treated with H2O2 due to its property of reduction of H2O2 into water. Antioxidants such as TA and hypericum caused reduction of enzyme activity in these groups by removing H2O2. Our results show that TA and hypericum oil can partially prevent oxidative stress induced by H2O2. However, we consider that these results need to be supported by other studies.

PS-06 09

'Saccharomyces cerevisiae' ve 'Schizosaccharomyces pombe' Anlatım Verilerinden Transkripsiyonel Etkileşimlerinin Modellenmesi

Akan Selin

İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul

Bu çalışmada, ökaryotlar genlerinin birbiriyle ilişkisini transkripsiyonel açıdan anlamayı amaçladık. Genom anlatımları hakkında bilgi sahibi olduğumuz S.pombe ve S.cerevisiae model organizma olarak seçildi. Çeşitli biyoinformatik araçların kullanımı ile tahmini veriler karşılaştırılması sonucu işlev benzerlikleri ve evrimle korunan sistem-gen ilişkileri tespit edildi. Genlerin anlatımının çevresel değişiklikler veya diğer stres koşullarına bağlı olarak değişebildiği bilinmektedir. Mikroarray deneylerinden faydalanılarak, birden fazla çevresel koşul ile anlatım kalıplarının analiz edilmesi ile ortak düzenlemelerin ağı ortaya çıkarılabildi. Bu ağ için 2023 mikroarray verisine sahip S.cerevisiae ve 146 mikroarray verisine sahip S.pombe analiz edildi. Anlatım ilişkileri arasındaki bağı karşılaştırmak için S.cerevisiae ve S.pombe 'de birbirlerine karşılık gelen genlerden oluşan ortholoji tablosu kullanıldı. Bu denklekte 36 adet anlatım ilişkisinin iki organizmada da korunduğu gözlemlendi. İlgili 4 genin de tespitiyle kromozom replikasyonu ve korunmuş transkripsiyonel ilişkileri farkedildi. 4 genin histon odaklı olduğunun görülmesiyle evrimsel proteinin hücre yaşamında mecburiyeti öne sürülmüş oldu.

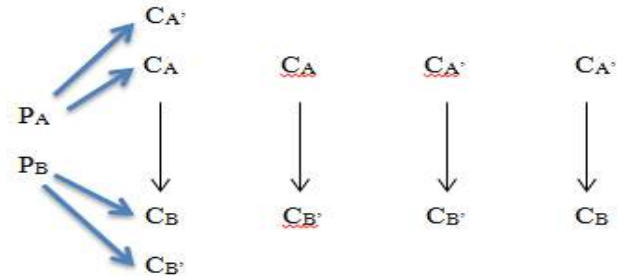
MODELLING TRANSCRIPTIONAL INTERACTIONS FROM EXPRESSION DATA: Saccharomyces cerevisiae & Schizosaccharomyces pombe

Akan Selin

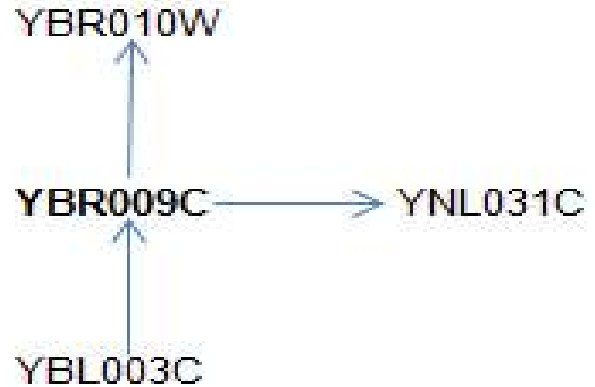
İstanbul University, Faculty of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Istanbul

We aim to understand the complex relationships between most of the genes in a eukaryote from the transcriptional perspective. We will use modern bioinformatics tools to infer a genome wide transcriptional network in two important organisms: S.pombe and S.cerevisiae. By comparing both predicted networks we can pinpoint the genes that are conserved by evolution with the same function (orthology) and with the same relationships to other genes (conservation of systems). It is widely known that genes change their expression in response to environmental changes or other stress conditions. Two genes that are regulated by the same transcription factor will change their expression in a similar (non-independent) way. Thus, by analysing expression patterns through multiple environmental conditions we can infer the network of co-regulations. These correlations can be observed in microarray experiments. In this work we analysed data from 2023 microarrays for S.cerevisiae and 146 arrays for S.pombe that are freely available as results from peer-reviewed papers. We succeeded on reconstructing networks for both organisms, finding 5140 co-regulations in S.cerevisiae and 4333 in S.pombe. To compare both networks we used a published orthology table that related each gene in S. pombe with its corresponding gene on S.cerevisiae. Through this equivalence we determined that only 36 relationships are conserved in both organisms. In particular, we observe that 4 genes related to chromosome replication and their transcriptional relationships are conserved. This shows that this function is so essential to the cell life that it is more stable through evolution than other functions.

Ortholoji Şeması / Schema of Orthology



YBR009C Gen Anlatımı Expression of YBR009C



Aralarında İlişki Gözlenen Dört Gen Arındaki Bağlantı
Relationship between 4 genes



PS-06 10

Erken ve geç başlangıçlı Parkinson hastalarında Alfa-sinüklein geni polimorfizmlerinin ve haplotiplerinin incelenmesi

Kurman Yener¹, Gezen Ak Duygu¹, Dursun Erdinç¹, Apaydın Hülya²,
Alaylioğlu Merve¹, Gündüz Ayşegül², Bilgiç Başar³, Kızıltan Güneş²,
Hanağası Haşmet³, Ertan Sibel², Yılmaz Selma¹

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul*

³*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi*

Parkinson hastalığı hareket bozukluğu ile birlikte görülen ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Parkinson hastaları ile yapılan çeşitli hasta-kontrol ve ilişki çalışmalarında α -Sinüklein (SNCA) geninin 4.intron ve 3' UTR bölgelerindeki tek nükleotid polimorfizmlerin Parkinson hastalığı için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, SNCA geni rs356219 (3'UTR) ve rs2736990 (4.intron) tek nükleotid polimorfizmleri ile Parkinson hastalığı arasındaki ilişkiyi ve bu polimorfizmlerin Parkinson hastalığı için bir risk haplotipi oluşturup oluşturmadığını Türk toplumunda araştırmayı amaçladık. Toplam 257 Parkinson hastası (184 geç başlangıçlı ve 73 erken başlangıçlı) ile herhangi bir nörodejeneratif hastalığı bulunmayan toplam 165 kontrole ait periferik kan örnekleri kullanıldı. SNCA genindeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile araştırıldı. Haplotip analizi, herbir SNP'nin üzerinde bulunduğu kromozom pozisyonları referans alınarak "Haploview 4.2" yazılım programı ile yapıldı. Çalışmamızda her iki bölgeye ait allel ve genotip dağılımlarını açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. rs356219 bölgesi için AG+GG genotipinin, AA genotipine kıyasla geç başlangıçlı Parkinson hasta grubunda daha sık görüldüğü saptandı ($p=0,037$). Haplotip analiz sonuçları açısından hem geç başlangıçlı hem de erken başlangıçlı hasta gruplarında belirgin bir fark gözlenmedi. Çalışmamızda, SNCA geni rs356219 tek nükleotid polimorfizminin artmış Parkinson hastalığı riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Toplumlara özgü genetik heterojenite dikkate alındığında, hasta ve kontrol sayısı artırılarak yapılacak başka çalışmalarla çoklu risk allellerinin belirlenmesi, Parkinson hastalığının genetik alt yapısının anlaşılmasına daha fazla katkı sağlayacaktır.

Investigation of the Alpha-synuclein gen polymorphisms and haplotypes in early and late onset Parkinson's patients

Kurman Yener¹, Gezen Ak Duygu¹, Dursun Erdiñç¹, Apaydın Hülya², Alaylıoğlu Merve¹, Gündüz Ayşegül², Bilgiç Başar³, Kızıltan Güneş², Hanağası Haşmet³, Ertan Sibel², Yılmaz Selma¹

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

²Department of Neurology, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul

³Behavioral Neurology and Movement Disorders Unit, Department of Neurology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul

Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disease that is classified as a movement disorder. Several association studies conducted in Parkinson's patients indicated single nucleotide polymorphisms (SNPs) which are located in the 3'UTR and in the fourth intron of the SNCA gene as risk factors for the disease. In our study, we aim to investigate the association between α -Synuclein (SNCA) gene SNPs; rs356219 (3'UTR), rs2736990 (intron 4) and Parkinson's disease in order to determine whether these polymorphisms and any haplotype constitutes a risk factor for Parkinson's disease or not in a cohort of Turkish population. Peripheral blood samples of 257 patients with Parkinson's disease (184 late onset, 74 early onset) and 165 aged-matched healthy controls were included in this study. SNPs in the SNCA gene were analyzed with real-time polymerase chain reaction method. Haplotype analysis was performed by "Haploview 4.2" software with chromosome position of each SNP taken as reference. The genotype and allele distributions of both regions did not significantly differ between patients and control groups. We found that AG+GG genotype frequency of rs356219 region was significantly higher than AA genotype frequency in late onset Parkinson patients ($p=0,037$). Haplotype analysis showed no significant difference both late onset and early onset Parkinson patient's groups. Our study showed that SNCA rs356219 single nucleotide polymorphism is associated with increased risk of Parkinson's disease. Considering the population-specific heterogeneity; with further studies should be conducted with larger samples, identification of multiple risk alleles will contribute more to the understanding genetic background of the Parkinson disease.

PS-06 11

Borik asit uygulanan *Camellia sinensis* ekstraktlarının insan meme kanseri hücreleri üzerindeki oksidatif hasara olan etkileri

Melike Ersöz¹, Zeynep Mine Coşkun¹, Işıl Sezekler²

¹*İstanbul Bilim Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü İstanbul*

²Marmara Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, İstanbul

Bitkiler için temel element olan bor, bitkilerin anti-oksidatif özelliğini arttırmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda *Camellia sinensis*'in çeşitli tümörlere karşı etkili olduğu ve kanseri önlediği bildirilmiştir. Çalışmamızda, borik asit uygulanan *C. sinensis* ekstraktlarının MCF-7 insan meme kanseri hücreleri üzerindeki oksidatif hasara olan etkisi araştırılmıştır. Borik asit, 0 (kontrol),

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA TTITA
AGCTGT CAATCG AGCTGT CAATCG AGCTGT CAATCG
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTAT CTGCTC CGGTAT CTGCTC CGGTAT CTGCTC
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGTTT CACCTT AGGTTT CACCTT AGGTTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGTT AGGCCG TGGGTT AGGCCG TGGGTT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



100 g/da (A), 300 g/da (B) ve 500 g/da (C) konsantrasyonlarında uygulandı. C. sinensis yaprakları hasat edildi. Çay ekstraktları; 2 gr çay yapraklarının 80°C'deki 200 ml distile suda 40 dk bekletilmesi ile hazırlandı. MCF-7 hücreleri ekildi ve büyütüldü. Her bir gruptan (0, A, B, C grupları) elde edilen C. sinensis ekstraktları farklı konsantrasyonlarda (250, 500, 1000 µg/ml) MCF-7 hücrelerine in vitro koşullarda 24 saat süresince uygulandı. C. sinensis ekstraktları ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinin lipid peroksidasyon (LPO), glutatyon (GSH) ve protein karbonil (PCO) seviyeleri ölçüldü. Tüm gruplara ait C. sinensis ekstraktlarının 250, 500 ve 1000 µg/ml konsantrasyonlarında MCF-7 hücrelerinin LPO, GSH ve PCO seviyelerinde anlamlı değişiklikler gösterdi. 250 ve 500 µg/ml konsantrasyonlarda B grubu C. sinensis ekstraktları uygulanan MCF-7 hücrelerinin GSH seviyesi, aynı konsantrasyonlarda kontrol grubu C. sinensis ekstraktları uygulanan MCF-7 hücrelerine göre arttı. 500 ve 1000 µg/ml konsantrasyonda C grubu C. sinensis ekstraktları uygulanan MCF-7 hücrelerinin LPO ve PCO seviyeleri aynı dozlarda kontrol grubu C. sinensis ekstraktları uygulanan MCF-7 hücrelerine göre artış gösterdi. Sonuç olarak, B grubu C. sinensis ekstraktının 500 µg/ml konsantrasyonu kanser hücrelerinde oksidatif hasarı azaltmada daha uygun olabileceği düşünülmektedir.

The effects of Camellia sinensis extracts treated with boric acid on oxidative damage in human breast cancer cells

Ersöz Melike¹, Coşkun Zeynep Mine¹, Sezekler Işıl²

¹Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Arts and Sciences, Istanbul Bilim University, Istanbul, Turkey

²Department of Biology, Science and Art Faculty, Marmara University, Istanbul, Turkey

Boron is an essential element for plants and increases their anti-oxidative properties. Epidemiological evidence suggests that Camellia sinensis has effects against various tumors and prevents cancer. In this study, the effects of boric acid applied to C. sinensis extracts were examined on oxidative damage in MCF-7 human breast cancer cells. Boric acid in concentration range of 0(Control), 100 mg/m2(A), 300 mg/m2(B) or 500 mg/m2(C) were applied. C. sinensis leaves were collected. 2 gr tea leaves were extracted in 200 ml of distilled water for 40 min at 80°C. MCF-7 cells were seeded and grown on. The cells were treated with various doses(250, 500, 1000 µg/ml) of the C. sinensis extracts for each group during 24h under in vitro conditions. The levels of lipid peroxidation(LPO), reduced glutathione(GSH) and protein carbonyl(PCO) were measured in MCF 7 cells treated with C. sinensis extracts. LPO,GSH and PCO levels showed significant changes in MCF-7 cells treated with 250, 500, 1000 µg/ml concentrations of all C. sinensis extracts. The GSH levels increased in MCF-7 cells treated with 250 and 500 µg/ml concentrations of B group C. sinensis extracts as compared to in MCF-7 cells treated with control C. sinensis extracts, respectively. The LPO and PCO levels increased in MCF-7 cells treated with 500 and 1000 µg/ml concentrations of B group C. sinensis extracts when compared to in MCF-7 cells treated with control C. sinensis extracts, respectively. In conclusions, the treatment with 500

µg/ml concentration of B group C. sinensis extract may prevent oxidative damage in cancer cells.

PS-06 12

Koroner Arter Hastalarında MDR1 G2677T/A ve C3435T Polimorfizimleri ile Plazma Trombosit Aktive Edici Faktör Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Ayaz Gülsel¹, Batar Bahadır¹, Kanigür Gönül¹, Güven Mehmet¹, Onaran İlhan¹, Karadağ Bilgehan², İlerigelen Barış², Dirican Ahmet³, Ulutin Turgut¹

¹İstanbul üniversitesi cerrahpaşa tıp fakültesi, tıbbi biyoloji anabilim dalı, istanbul

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul

Koroner Arter Hastalığı (KAH) nın çevresel ve potansiyel çoklu genetik faktörlerden kaynaklanan komplike bir hastalık olduğu bilinmektedir. Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklarda trombosit aktive edici faktör (TAF) ün rolüne dikkat çekilmiştir. Trombosit aktive edici faktör önemli bir proinflamatuvar aracıdır ve plazma TAF düzeyleri transmembran taşıyıcı çoklu ilaç direnci1 P- glikoprotein (MDR1- Pgp) 'in ekspresyon ve aktivitesi ile ilişkilidir. MDR1 polimorfizimleri P-gp'nin ekspresyon ve aktivitesini ve plazma TAF düzeylerini etkileyebilir. Bu yüzden plazma TAF düzeyleri ile MDR1 gen polimorfizimleri ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Investigate the correlation of plasma platelet activating factor levels with MDR1 G2677T/A and C3435T polymorphisms in coronary artery disease patients

Ayaz Gülsel¹, Batar Bahadır¹, Kanigür Gönül¹, Güven Mehmet¹, Onaran İlhan¹, Karadağ Bilgehan², İlerigelen Barış², Dirican Ahmet³, Ulutin Turgut¹

¹department of medical biology, cerrahpasa medical faculty, university of istanbul, istanbul

²Department of Cardiology, Cerrahpasa Medical Faculty, University of Istanbul, Istanbul

³Department of Medical Biology, Cerrahpasa Medical Faculty, University of Istanbul, Istanbul

It is well known that coronary artery disease (CAD) is a complex disease resulting from potential multiple genetic and environmental factors. During recent years, attention has focused on the role of platelet activating factor (PAF) in cardiovascular diseases. PAF is an important proinflammatory mediator and plasma levels of PAF correlates with transmembrane transporter multidrug resistant 1 P-glycoprotein (MDR1 P-gp) expression and activity. MDR1 polymorphisms can effect the expression and activity of P-gp

and plasma PAF levels. Therefore, we examined the correlations between plasma PAF levels and the MDR1 gene polymorphisms and the risk of CAD.

PS-06 13

Mipomersen Tedavisi Gören Aileli Hiperkolestrolemili Olgulara Farmakogenetik Yaklaşım

Tetik Vardarlı Aslı¹, Kayıkçıoğlu Meral², Gündüz Cumhur¹, Eroğlu
Zuhal¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: Ailevi hiperkolestrolemi (AH), arterlerde aterosklerotik plak birikimine neden olan anormal LDL-kolesterol seviyeleri ile karakterize edilen otozomal dominant olarak kalıtılan bir metabolik hastalıktır. AH'nin tüm dünyada heterozigot formunun görülme sıklığının % 0.2, homozigot formunun ise % 0.001'dir. Erken tanı ve etkin tedavi yöntemlerinin uygulanması AH gelişiminin kontrol altına alınması açısından oldukça büyük önem taşımaktadır. Günümüzde etkin lipit düşüşünün sağlanarak morbidite ve mortaliteyi en aza indirecek yeni tedavi seçenekleri geliştirilmeye başlanmıştır. LDL-R nin işlevlerini düzenleyen proteinleri hedef alarak, Apolipoprotein (Apo) B sentezini engelleyen antisense oligonükleotidler (ASO) klinik olarak kullanılmaya başlanan yeni ajanlardan bir tanesidir. Mipomersen, Apo B-100'ün ASO inhibiitörüdür ve insan apoB mRNA'sını kodlayan bölgenin tamamlayıcısı olarak görev yapmaktadır. Etkin Mipomersen tedavisi gören bazı olgularda serum karaciğer transaminazlarında yükselme/karaciğerde yağlanma gözleendiği rapor edilmektedir. Transaminaz yüksekliğinin dozun azaltılması ya da tedaviye son verilmesi şeklinde normal değerlerine geri dönüşümü sağlanabilirken, artan karaciğer yağlanmasının uzun dönemde oluşturacağı sonuçlar henüz bilinmemektedir. Bu çalışmada mipomersen tedavisi gören 3 olguda LDLR, LDLRAP1, MTP, PCSK9, APOB gen bölgelerinde meydana gelen mutasyonlarının yan etki gelişimi üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Yöntem: Mipomersen tedavisi gören şiddetli karaciğer yağlanması gözlenen 1 olgu, hafif karaciğer yağlanması gözlenen 1 olgu ve karaciğer yağlanması gözlenmeyen 1 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olgulara ait periferik kan örneklerinden genomik DNA izolasyonları gerçekleştirilmiştir. LDLR, LDLRAP1, MTP, PCSK9, APOB genlerinin dizi analizleri Ion-torrent PGM cihazında gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: ApoB (rs41291161) ve LDLR (rs148698650) mutasyonlarının mipomersen tedavisi sırasında karaciğer yağlanması gelişimi üzerinde etkili oldukları saptanmıştır.

Sonuçlar: Bireye özgü etkin tedavi seçeneklerinin belirlenmesine öncülük edeceğini düşünmekteyiz.

Pharmacogenetic Approaches to Familial Hypercholesterolemia Cases treated with Mipomersen

Tetik Vardarlı Aslı¹, Kayıkçıoğlu Meral², Gündüz Cumhuri¹, Eroğlu Zuhal¹

¹Ege University Medical Faculty, Department of Medical Biology, Izmir

²Ege University Medical Faculty, Department of Cardiology, Izmir

Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant inherited metabolic disease, characterized with abnormal LDL-cholesterol levels that causes atherosclerotic plaque buildup in the arteries. The frequency of heterozygous FH is about % 0.2, homozygote FH is % 0.001 in worldwide. Implementation of early diagnosis and effective treatments have a great importance for controlling of FH development. Nowadays new treatment options have started to develop for minimizing morbidity and mortality by ensuring effective lipid reduction. Antisense oligonucleotides (ASOs) is one of the new drug which inhibits the synthesis of apolipoprotein B (apoB) by targeting the proteins that regulates the LDLR functions, currently being used clinically. Mipomersen is an ASO inhibitor of ApoB and serves as a complement of the coding region of human mRNA. It has been reported that elevations in liver transaminases/ increases liver fat occur in some patients treated with mipomersen. The transaminase elevations are reversible on dose reduction/ discontinuation to treatment but long-term clinical consequences of increased hepatic fat are unknown yet. We aimed to investigate the effects of mutations in LDLR, LDLRAP1, MTTP, PCSK9, APOB gene regions on developing side effects in Mipomersen treatment. Our study group consist of 3 patients treated with Mipomersen who has severe fatty liver, mild fatty liver and any side effect. DNA isolation was performed from peripheral blood samples. Sequence analysis of the LDLR, LDLRAP1, MTTP, PCSK9, APO genes were carried out on Ion-torrent PGM instrument. ApoB (rs41291161) and LDLR (rs148698650) gene mutations were found to be effective on developing fatty liver during mipomersen treatment. These results will be guide to identification of individual treatment options.

PS-06 14

Erkek Rat Kalbinde 17-Beta Östradiolün Seks Hormon Reseptörlerine Etkisi

Dursunoğlu Duygu¹, Erdoğan Ender¹, Ayaz Murat²

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji- Embriyoloji Anabilim Dalı, Konya

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Konya

Premenopozal kadınların, aynı yaştaki erkeklerden ve postmenopozal kadınlardan daha düşük oranda KKH riski taşımaları, KVS'de östrojenlerin koruyucu ve/veya androjenlerin uyarıcı etkilerine dikkat çekmektedir. Ancak erkeklerde miyokard infarktüsü sonrası östrodiol seviyelerinin yükseldiğinin bildirilmesi,



östrojenlerin erkeklerde KKH için uyarıcı olabileceği görüşüne yol açmıştır. Bununla birlikte, literatürde seks hormonlarının karşı cinsteki kardiyovasküler etkileri ile ilgili oldukça çelişkili görüşler mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, dişi seks hormonu 17-beta estradiol (E2)'ün, erkek rat kalbinde seks hormon reseptörleri ile ilişkisini araştırmaktır. Planlanan amaç için dört deney grubu oluşturuldu; kontrol grubu (Kon, n=5), kastrasyon yapılan grup (E-, n=8), kastrasyon sonrası taşıyıcı verilen grup (ET, n=6), kastrasyon sonrası E2 verilen grup (EX, n=8). Ratlar 30. günde sakrifiye edilerek kalp dokuları çıkarıldı. Kalp dokuları, indirekt immunohistokimyasal yöntemle östrojen reseptörleri (ER- α ve ER- β) ve androjen reseptörü (AR) için primer antikolar kullanılarak boyandı. Molekül ekspresyonları, boyanmanın yoğunluğuna göre skorlandı. Sonuçlarımız, E- grubuyla karşılaştırıldığında EX grubunda, ER- α ekspresyonunun arttığını, ER- β ekspresyonunun değişmediğini, AR ekspresyonunun ise azaldığını gösterdi. E2, erkek kalbinde ER- α upregülasyonuna ve AR downregülasyonuna neden olmakta ve olasılıkla AR downregülasyonu yoluyla, androjenlerin etkilerini antagonize etmektedir. Bulgularımız, E2'nin erkek KVS'nde de koruyucu etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, erkeklerde KKH'nın tedavi ve önlenmesinde, östrojen tedavisinin yararlı olabileceğini söyleyebiliriz.

Effect of 17-Beta Estradiol on the Sex Hormone Receptors in the Male Rat Heart

Dursunoğlu Duygu¹, Erdoğan Ender¹, Ayaz Murat²

¹Selcuk University Faculty of Medicine, Department of Histology-Embryology, Konya

²Selcuk University Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Konya

Premenopausal women have lower risk of coronary heart disease (CHD) than men or postmenopausal women, suggesting that estrogens have protective effects and/or androgens have promoter effects on the cardiovascular system (CVS). However, elevated estradiol levels after myocardial infarction in men have been reported, leading to opinion that estrogen may be stimulating for CHD in men. However, in the literature, there is highly conflicting reviews about the cardiovascular effects of sex hormones on the opposite sex. The purpose of this study is to investigate the relation of female sex hormone 17-beta estradiol (E2) with sex hormone receptors in the male rat heart. For the planed purpose, four experimental groups were organized: control (Con, n=5), castrated (M-, n=8), vehicle given to castration (MT, n=6) and E2 given to castration (MX, n=8). Rats were sacrificed on 30th day and heart tissues were removed. Heart tissues were stained by indirect immunohistochemistry using primary antibodies for estrogen receptors (ER- α , ER- β) and androgen receptor (AR). The expressions of molecules were scored according to the staining intensity. Our results showed that ER- α expression increased, ER- β expression did not change, AR expression decreased in MX group compared to M- group. E2 have led to ER- α upregulation and AR downregulation and possibly antagonizes the effect of androgens through AR

downregulation in the male heart. Our findings show that E2 may have protective effects also on the male CVS. In conclusion, in the treatment and prevention of CHD in men, we can say that estrogen therapy may be useful.

PS-06 15

Kitosan nanopartikülleri ile yüklü Methotrexate sentezi ve in vitro da prostat kanseri tedavisinde potansiyel olarak değerlendirilmesi

Selvi Günel Nur¹, Özel Buket¹, Kıpçak Sezgi¹, Aktan Çağdaş¹, Akgün Cansu², Ak Güliz², Yılmaz Habibe², Biray Avcı Çığır¹, Dodurga Yavuz³, Hamarat Şanlıer Şenay²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana bilimdalı, İzmir

²Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Bölümü, İzmir

³Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik

⁴nabilimdalı, Denizli

Bu çalışmada, kitosana (CS) yüklenmiş Metotreksatın (MTX) in vitro düzeyde prostat kanseri hücre hattı olan LNCaP üzerine toksik ve apoptotik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç için iyonik jelleşme yöntemle kitosan nanopartikülleri (NPs) sentezlenmiş ve kapsülleme ile MTX, taşıyıcı içine yüklenmiştir. Kitosan nanopartiküllerinin SEM görüntüleri, mono-dispers yapıda yaklaşık 85 nm çapında olduklarını gösterilmiştir. İlaç yükü veriminin % 95.7 oranında 470 ug ilaç / mg NP yükleme kapasitesine sahip olduğu bulunmuştur. Hücre canlılığı, tripan mavi boyası canlılık testi kullanarak tespit edilmiştir ve WST-1 hücre proliferasyon deneyi CS, MTX ve MTX yüklü NP' nin toksik etkilerini göstermek için yapılmıştır. Hücre canlılık grafiğinden elde edilen sonuçlara göre CS, MTX ve MTX ile yüklü NP' lerin IC50 değerlerinin 72. saatte sırasıyla 29.77 μ M, 14,4 μ M ve 2.635 μ M olarak tespit edilmiştir. Apoptoz analizi sonuçlarına göre, LNCaP hücrelerine MTX yüklü CS uygulanması ardından 72. saatte apoptotik hücre yüzdesinin %39.3 olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, MTX' nin apoptoz yüzdesi ile karşılaştırıldığında, MTX yüklü CS' nin, apoptotik hücre yüzdesini 1.85 kat artırdığı bulunmuştur

Synthesis of Methotrexate Loaded Chitosan nanoparticles and in vitro evaluation of the potential in treatment of prostate cancer

Selvi Günel Nur¹, Özel Buket¹, Kıpçak Sezgi¹, Aktan Çağdaş¹, Akgün Cansu², Ak Güliz², Yılmaz Habibe², Biray Avcı Çığır¹, Dodurga Yavuz³, Hamarat Şanlıer Şenay²

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

²Department of Biochemistry, Faculty of Science, Ege University, Izmir, Turkey

³Department of Medical Biology and Genetics, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey

TCCACG AAGGGA AGTG TCCACG AAGGGA AGTG TCCACG AAGGGA AGTG TCCACG AAGGGA AGTG
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT AGCTCT
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTCT TACCTG CGGTCT TACCTG CGGTCT TACCTG CGGTCT TACCTG CGGTCT TACCTG
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC CAATTA CTCTAC CAATTA CTCTAC CAATTA CTCTAC CAATTA CTCTAC CAATTA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



The objective of the study was to investigate the cytotoxic and apoptotic effects of Methotrexate (MTX)-loaded chitosan (CS) on LNCaP prostate cancer cell line in vitro. For this purpose, CS nanoparticles (NPs) were synthesized through ionic gelation method and MTX was loaded into the carrier with encapsulation. SEM images of the CS NPs have revealed that they have sizes of around about 85 nm in mono-disperse manner. Drug loading yield was found to be 95.7 % with 470 µg drug/mg NP loading capacity. Cell viability was detected by using trypan blue dye exclusion test and WST-1 cell proliferation assay was performed to show cytotoxic effects of the CS, the MTX and the MTX-loaded NP. IC50 values of CS, MTX and MTX-loaded NPs were assigned from the cell survival plot and were determined as 29.77 µM, 14.46 µM and 2.635 µM at the 72nd hour, respectively. As for apoptosis analysis results, following to MTX-loaded CS treatment of LNCaP cells, apoptotic cell percent was detected as 39.3 % at the 72nd hour, that is, MTX-loaded CS induces 1.85-fold increase in apoptotic cell percent in comparison with that of MTX- induced apoptosis.

PS-06 16

Paratroid adenoma ve hiperplazinin proteomlarının 2D yaklaşımlar kullanılarak analizi: DIGE ve 2D

Gürler Akpınar¹, Murat Kasap¹, N. Zafer Cantürk², Kübra Karaosmanoğlu³, Nil Güzel¹, Aylin Kanlı¹, S. Ata Güler²

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji AD./ DEKART Proteomik Laboratuvarı, Kocaeli

²Kocaeli Üniversitesi, Genel Cerrahi AD. Kocaeli

³Kocaeli Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği AD. Kocaeli

Çalışmamızda paratroid dokusunun adenomdan hiperplaziye geçişinde rol oynayan proteinlerdeki ekspresyon farklılıklarını takip etmek ve bu farklılaşan proteinlere ait hücresel yolları ortaya koymaktır. Böylelikle karsinomaya doğru gelişen paratroid dokusunun, adenom ve hiperplazi dönemine ait hücresel değişimleri incelemektir. Kocaeli Üniversitesi genel cerrahi servisine başvuran 10 paratroid adenom 10 hiperplazi hastasının paratroid dokuları ameliyat esnasında toplanmış ve kullanılabilecek kadar hızlı dondurma sonrası -80C saklanmışlardır. Her doku örneğinden protein özütleri hazırlanmış ve iki boyutlu jel elektroforezi (2D) yapılarak analiz edilmiştir. Ayrıca aynı örneklerle ait floresan boyalı (DIGE) analizleri yapılarak bu çalışma karşılaştırılmış, ortak protein spotları MALDI TOF/TOF analizi ile isimlendirilmiştir. 2D ve DIGE deneyleri sonucunda ortak 55 adet protein spotu isimlendirilmeye çalışılmış bunların 46 tanesi yüksek skor ile tanımlanabilmiştir. Bulgular sonucunda 13 adet protein hiperplazi grubunda ifadelerini artırırken, kalan 33 proteinin ise adenoma grubunda ifadelerini arttırdıkları gözlenmiştir. Özellikle hiperplazi grubunda tanımlanan proteinlerin mitokondrial proteinler olması, bu grupta mitokondrial aktivitenin artışı, hücrelerin enerji metabolizmasındaki artışa işaret

etmektedir. Yapılan ön çalışmamıza ek olarak IPA analizi sonucunda elde edilen bulgular, sıklıkla rastlanan housekeeping proteinlere ve mitokondrial proteinlere ait hücresel yolların değiştiğini ortaya koymuştur. Bu da bizlere özellikle enerji metabolizmasının adenomdan hiperplaziye geçişte önemli rol aldığını göstermiştir.

“Bu posterin ön çalışması 1. Ulusal Proteomik Kongresi’nde sunulmuştur (Imaging Mass Spectrometry Conference, 18-21 Kasım 2014)”.

Comparative proteome analysis of parathyroid adenoma and parathyroid hyperplasia by using combined 2D approach: DIGE plus 2D

Gürler Akpınar¹, Murat Kasap¹, N. Zafer Cantürk², Kübra Karaosmanoğlu³, Nil Güzel¹, Aylin Kanlı¹, S. Ata Güler²

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji AD./ DEKART Proteomik Laboratuvarı, Kocaeli

²Kocaeli Üniversitesi, Genel Cerrahi AD. Kocaeli

³Kocaeli Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği AD. Kocaeli

The purpose of this study was to monitor the changes in parathyroid tissues during transition from adenoma to hyperplasia using two dimensional gel electrophoresis so that metabolic pathways and the cellular events causing this transition can be elucidated. Parathyroid tissue samples (10 adenoma and 10 hyperplasia) were collected and stored at -80oC. Cell-free extracts were prepared and the proteins in the cell free extracts were subjected to 2D gel electrophoresis for comparison of the proteome profiles. In addition to this classical proteomic approach, pools of the cell-free extracts were subjected to a more reliable 2D gel electrophoresis system, namely DIGE. Data from both set of experiments were analyzed and out of 55 protein spots that were subjected to regulation 46 were identified through MALDI-TOF/TOF analysis. Thirteen of these proteins were over expressed in hyperplasia while 33 of them were over expressed in adenoma. Most of the proteins over expressed in hyperplasia samples were mitokondrial indicating that there was a great demand for metabolic energy. To predict hyperplasia associated transition pathways, IPA analysis was performed. The results demonstrated that during hyperplastic transition, a great demand for activation of housekeeping pathways to withstand the demand for metabolic energy requirement was needed.

“Preliminary study of this poster was represented at 1. National Proteomics Meeting (18-21 November 2014)”

TCCACG AAGCGG AGTGC TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT
GGACAG ATTACG AGTGC TCCACG AAGCGG AAGCGG
TATCCA CTGCTC AGTGC TCCACG AAGCGG AAGCGG
CGGTAC TGC CAGTGC TCCACG AAGCGG AAGCGG
ACACATCT CAGTGC TCCACG AAGCGG AAGCGG
GAGTGC TCCACG AAGCGG AAGCGG AAGCGG
ATAAGGTG AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGTTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT
CTCTAC CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT
CTCTCA CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT
AGGCGG CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT
GGCTAG CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-06 17

İki boyutlu jel elektroforez ve MALDI tabanlı membran proteini tanımlama metodunun gradiyent santrifüj kullanılarak geliştirilmesi

Kübra Karaosmanoğlu¹, Abula Ayımuğu¹, Gürler Akpınar², Aylin Kanlı², Nil Guzel², Murat Kasap²

Tıbbi Biyoloji Bölümü/DEKART Proteomiks Laboratuvarı, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, 41380, Kocaeli, Türkiye

Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Kocaeli Üniversitesi Teknoloji Fakültesi, 41380, Kocaeli, Türkiye

Bilinen ilaç hedeflerinin %70'inden fazlasını oluşturan membran proteinlerinin medikal olarak önemi büyüktür. Sahip oldukları öneme rağmen, içerdikleri hidrofobik yapılar membran proteinlerinin izolasyonu ve karakterizasyonunu zorlaştırmaktadır. Top-down proteomik yaklaşımlarının sınırlı başarısına rağmen, membran proteinlerini izole etmede kullanılacak daha iyi bir yöntem bulma arayışı sürmektedir. Tüm optimizasyon denemelerine rağmen, iki boyutlu elektroforez (2DE) tabanlı yaklaşımların (bottom-up) membran proteinlerini tanımlamada başarısız olduğu bilinmektedir. Bununla beraber, iyi tasarlanmış bir membran izolasyon ve tanımlama protokolü, 2DE için geliştirilebilir. Bazı ticari firmalar (örneğin Focus Membran kiti, G-Biosciences) aksini iddia etse de, geçmişteki deneyimlerimiz bize kullandığımız ticari kitlerin 2DE ile uyumlu olmadığını göstermiştir. 2DE uyumlu membran protein izolasyon yöntemi geliştirebilmek için farklı iodoxanol gradiyentleri ve ultrasantrifüjün kullanıldığı bir metod geliştirdik. Fraksiyonlara ayırma işlemi için, %30'dan %2,5'a doğru ilerleyen gradiyentler oluşturulmuş ve 165.000Xg'de gece boyu santrifüj sonrası on adet fraksiyon toplanmıştır. Membran proteini içeren fraksiyonlar, Na-K ATPase/kaderin antikorları kullanılarak Western Blotlama (WB) yöntemi ile belirlenmiştir. Belirlenen bu fraksiyonlardan 2DE ve MALDI-TOF/TOF analizleri yapılmıştır. Analiz sonrası tanımlanan proteinler hücre lokalizasyonlarına göre gruplandırılmıştır: %17'si membran proteini, %33'ü membran-ilişkili proteinler ve %50'si diğer organellere ve sitoplazmaya ait olan proteinler. Membran proteini tanımlamada en çok umut vadeden metot, en yüksek membran proteini tanımladığımız ve diğer proteinler ile kontaminasyonu en düşük seviyede olan ultrasantrifüj metodu olarak belirlenmiştir.

Improvement of two dimensional gel electrophoresis&MALDI based membrane protein identification method using gradient centrifugation

Kübra Karaosmanoğlu¹, Abula Ayımuğu¹, Gürler Akpınar², Aylin Kanlı², Nil Guzel², Murat Kasap²

¹Department of Medical Biology/DEKART Proteomics Laboratory, Kocaeli University Medical School, 41380, Kocaeli, Turkey

²Department of Biomedical Engineering, Kocaeli University School of Technology, 41380, Kocaeli, Turkey

Membrane proteins (MPs) are medically important since they account for more than 70% of all known drug targets. Despite of their importance, MP isolation and characterization is a challenging task because of their hydrophobic nature. Although top-down proteomic approaches (Nano LC-MS/MS) has limited success, there is still a search for a superior method to identify MPs. Despite of many optimization trials, two dimensional electrophoresis (2DE)-based approaches (bottom up) are known to fail in identification of MPs. However, a well-suited MP isolation and identification protocol can be developed for 2DE. Our past experience showed that the commercial MP isolation products are not compatible with 2DE, although some claim the otherwise (e.g., Focus Membrane Kit, G-BioSciences). To develop an improved 2DE-compatible MP isolation protocol, we performed iodoxanol gradient approach (Opti-Prep, AxisShield) using ultracentrifugation. A discontinuous gradient (30%-2.5%) was created for fractionation. Ten fractions were collected after overnight centrifugation at 165.000xg. The MP containing fractions were located by Western Blot (WB) analysis using Na-K ATPase/cadherin antibodies. The fractions were then subjected to 2DE and MALDI-TOF/TOF analysis. Identified proteins were categorized according to their subcellular location: 17% of the identified proteins were MPs and 33% of them are membrane-associated proteins (MAPs), 50% of them are proteins belong to other organelles and cytoplasm. The most promising results were obtained using ultracentrifugation method with the highest percent of identified MPs and the lowest percentage of contaminating proteins.

PS-06 18

Tetpromoter kontrolü altında R96H, R322Q, R316Q ve V493F Mutant FatMassandObesity-associated (FTO) Proteinlerini eksprese edebilen stabilnöroblastoma hücre hatlarının oluşturulması

Aylin Kanlı^{1,2}, Murat Kasap^{1,2}, Gürler Akpınar^{1,2}, Mert Selimoğlu^{1,2}, M. Doğan Gülkaç²

¹Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, 41380, Kocaeli, Türkiye

²DEKART ProteomiksLaboratuvarı, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, 41380, Kocaeli, Türkiye

³Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, 41380, Kocaeli, Türkiye

FTO geni 9 ekzonlu bir ve 505 amino asitlik bir polipeptidi kodlayan bir gendir. FTO proteini, Fe2+ ve 2-oxoglutarate (2-OG)-bağımlı dioksigenaz ailesinin bir üyesidir. İn vitro, Fe2+ ve 2-OG varlığında, FTO'nun DNA ve RNA'da demetilaz aktivitesi gösterdiği bilinmektedir. FTO geni üzerindeki intronik mutasyonlar obezite ile ilişkilendirilmiştir. FTO geni üzerindeki egzonik mutasyonların

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG CGTGAA
AAGCGG AAGCGG TTTTA AACGGG AAGCGG
AGTGT TTTTA AACGGG AAGCGG
GGACAG ATTCTG AGCGG GGACAG
TATCGA CTGCTC CACAC TATCGA
CTGCTC CACAC TATCGA CTGCTC
ACACATCT CAGATG ACACCA CCAATC
ATAAGGTG AAGAGATAGAA GAGG GAGG
AAGAGATAGAA GAGG GAGG
CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CATTAT
AGGCGG TAGAGC TAGAGC
GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



ise proteinin katalitik aktivitesini, lokalizasyonunu ve yapısını bozduğu bilinmektedir ve protein üzerinde meydana gelen bu değişimler bireylerde merkezi sinir sistemini etkilemektedir. Bu çalışmada FTO üzerindeki bazı mutasyonların FTO proteini aktivitesini nasıl etkilediği ve bu değişimlerin hücre proteomunu üzerinde nasıl bir değişim yaptığı sorularına cevap verebilmek için R96H, R322Q, R316Q ve V493F mutant FTO proteinlerini tetrasiklin kontrolü altında eksprese eden hücre hatları oluşturmayı hedefledik. Yabanıl tip FTO geni üzerinde site-directed mutagenesis yöntemi kullanılarak R96H, R322Q, R316Q ve V493F mutasyonları oluşturuldu. Bu mutant FTO genleri pCDNA4/TO vektörüne klonlandı. Daha sonra mutant FTO genlerini içeren rekombinant plazmidlerin her biri ayrı ayrı TetR proteinini eksprese eden SH-SY5Y hücrelerine transfekte edildi. Üç hafta süren antibiyotik seleksiyonundan sonra, izole edilmiş koloniler toplandı ve western blotlama/immüno floresan mikroskopisi yöntemleri ile tarandı. Hazırlanan protein özütlemlerinin WB analizi, kontrollü mutant FTO ekspresyonlarının olduğunu gösterdi. Oluşturulan hücre hatları, mutant FTO proteinlerini kontrollü eksprese edebilme olanağı sağladığından ileride yapacağımız karşılaştırmalı proteomik çalışmamızda model olarak kullanılacaktır.

Creation of Stable neuroblastoma Cell Lines Expressing R96H, R322Q, R316Q and V493F mutant Fat Mass and Obesity-associated (FTO) proteins under Tet Promoter Control.

Aylin Kanlı^{1,2}, Murat Kasap^{1,2}, Gürler Akpınar^{1,2}, Mert Selimoğlu^{1,2}, M. Doğan Gülkaç²

¹Department of Medical Biology, Kocaeli University Medical School, 41380, Kocaeli, Turkey

²DEKART Proteomics Laboratory, Kocaeli University Medical School, 41380, Kocaeli, Turkey

³Department of Biomedical Biology, Kocaeli University Medical School, 41380, Kocaeli, Turkey

FTO a nine exon containing gene encodes for a polypeptide of 505 amino acids. FTO as a protein belongs to Fe²⁺ and 2-oxoglutarate (2-OG)-dependent dioxygenase family and displays DNA and RNA demethylase activity in the presence of Fe²⁺ and 2-OG. Intronic mutations on FTO is associated with obesity while exonic mutations on FTO affect catalytic activity, function, localization and the structure of the protein and they are associated with central nervous system disorders. In this study, to mimic the effect of some of the exonic FTO mutations on CNS, we created stable neuroblastoma cell lines expressing the mutant FTO proteins (R96H, R322Q, R316Q and V493F) under tetracycline control. The mutants were created by site directed mutagenesis using a WT-FTO clone and used to transfected to SH-SY5Y cells via electroporation. After three weeks of antibiotic selection colonies expressing FTO under tetracycline control was created. Western blot analysis was also performed on the clones to choose the best FTO expressing clones. Because the clones allow controlled FTO

expression, they will be used for comparative proteomic studies in the near future.

PS-06 19

Yabanıl tip aşırı kitle ve obezite ilişkili (FTO) protein ifadesinin SH-SY5Y hücrelerinin çözünmüş ve zar proteomu üzerine etkisi

Aylin Kanlı^{1,2}, Murat Kasap^{1,2}, Gürler Akpınar^{1,2}, Kübra Karaosmanoğlu³ Nil Güzel^{1,2}, M. Doğan Gülkaç²

¹Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

²DEKART Proteomik Laboratuvarı, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

³Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

21. yüzyılın en büyük halk sağlığı sorunlarından biri obezitedir. Obezite ile FTO genindeki intronik SNP'lerin ilişkili olduğu genom ilişkilendirme çalışmaları ile gösterilmiştir. FTO proteini, böbrek üstü bezleri ve beyinde (özellikle hipotalamus ve hipofizde) yüksek miktarda olmak üzere çeşitli dokularında ifade olmaktadır. Bu çalışmanın amacı, tetrasiklin kontrolü altında yabanıl tip FTO proteinini ifade edebilen SH-SY5Y hücre hatlarında, bu proteinin aşırı ifadesinin çözünmüş ve hücre zarları proteomuna etkilerinin araştırılmasıdır. Daha önceki çalışmalarımızda, yabanıl tip FTO genini Tetrasiklin kontrolü altında ekspresyonunu yapabildiğimiz hücre hatları oluşturulmuştu. Bu çalışmada öncelikle yabanıl FTO proteininin aşırı ifadesinin Tetrasiklin ile indüklendiği ve indüklenmediği SH-SY5Y hücrelerinden çözünmüş protein özütlemleri hazırlandı. Bu protein örnekleri hem klasik 2D hem de daha güvenilir ve hassas olan DIGE tekniği ile analiz edildi. Ayrıca tetrasiklin ile indüklenmiş ve indüklenmemiş hücrelerden Focus membrane (Biociences) kit ile insoluble protein örnekleri hazırlanarak bu örneklerin klasik 2D tabanlı analizleri yapıldı. Yapılan deneyler yabanıl FTO'nun çözünmüş hücre proteomunu etkilemediğini gösterdi. FTO'nun lipid metabolizması ile ilişkili bir protein olması ve çözünür proteom üzerinden yaptığımız analizlerin anlamlı bir fark veremeyişi FTO'nun çözünür proteomdan çok zar proteomunu mu etkileyebileceğini düşündürdü. Nitekim, hücre yüzey proteinlerinin izolasyonu sonrasında yapılan 2D jel elektroforezinde 23 protein spotunda değişim görüldü. Değişim görülen protein spotları kesilerek MALDI-TOF/TOF analizi yapıldı. Analiz sonucunda 15 protein tanımlandı. Bu proteinlerden 13 tanesi zar ilişkili, 2 tanesi karakterize edilmemiş proteinler olduğu görülmüştür. FTO ilişkili metabolik yolların bu proteinlerle olan ilişkisi şu anda tarafımızdan araştırılmaktadır.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT CAACGG TTTA AGCTGT AACGGG
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
ACACCATCT GTCG TATCCA CTGCTC
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA ACCT GAACCA ACCT
AGGCGG CATTAT AGGG CATTAT AGGG
GGCTAG TAGAGC TCGT TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



The effect of Expressing Wild type Fat Mass and Obesity-associated (FTO) protein on soluble and insoluble SH-SY5Y proteome

Aylin Kanlı^{1,2}, Murat Kasap^{1,2}, Gürler Akpınar^{1,2}, Kübra Karaosmanoğlu³ Nil Güzel^{1,2}, , M. Doğan Gülkaç²

¹Department of Medical Biology, Kocaeli University Medical School, 41380, Kocaeli, Turkey

²DEKART Proteomics Laboratory, Kocaeli University Medical School, 41380, Kocaeli, Turkey

³Department of Biomedical Biology, Kocaeli University Medical School, 41380, Kocaeli, Turkey

Obesity is one of the greatest public health problems of the 21st century. The genome-wide association studies (GWAS) revealed the association between intronic SNPs of the FTO (fat mass and obesity-associated) gene and obesity. FTO is expressed in various tissues but the highest level of expression is seen in the brain and the adrenal glands of the fetal and adult tissues. The aim of this study was to investigate the effect of wild type FTO expression on the soluble and insoluble proteome of SH-SY5Y cells. In our previous work, we created a WT-FTO expressing SH-SY5Y cell line (Kanlı, A., 2014). Cell-free extracts were prepared from this cell line before and after FTO expression. Proteins from these cell-free extracts were subjected to 2D gel electrophoresis and DIGE for comparative proteome analysis. The results showed that FTO expression did not have a significant effect on the soluble proteome. The association between FTO and obesity is a well known fact and this fact implies a possible connection between FTO and lipid metabolism. Therefore, we decided to study the effect of WT-FTO expression on the insoluble proteome. For this purpose, membrane proteins were isolated from SH-SY5Y cells before and after FTO expression and comparative proteome analysis was performed by 2D gel electrophoresis. As we expected, there were regulations in insoluble proteome after FTO expression. Twenty three protein spots that were upregulated were subjected to MALDI-TOF/TOF analysis. 15 of these proteins were identified. 13 of these proteins were membrane associated and two were uncharacterized. Their association with FTO-related metabolic events is currently being investigated by us.

Hastalıkların Moleküler Temeli
Molecular Basis of the Disease

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AGCTGT AAGGCA TTTA AACGGG AGCTGT AAGGCA TTTA
 GGACAG ATTCA AGCG GGACAG ATTCA AGCG
 TATCTA CTGCTC TATCTA CTGCTC TATCTA CTGCTC
 CAGTGT TACGTC CAGTGT TACGTC CAGTGT TACGTC
 ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
 GGAGTGT GGAGTGT GGAGTGT
 AATAAGGTG AATAAGGTG AATAAGGTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGCTT CACCT AGGCTT CACCT AGGCTT CACCT
 CTCTAC CAATAT CTCTAC CAATAT CTCTAC CAATAT
 AGGCGG TGGGTT AGGCGG TGGGTT AGGCGG TGGGTT
 GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-07 01

KLOTHO ve VDR Geni Polimorfizmleri ve Kronik Böbrek Hastalığı

Hekimler Öztürk Kuyas¹, Yıldız Saliha Handan¹, İmirzalıoğlu Necat², Demir Serap³, Köken Tülay⁴, Ulu Sena⁵

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

²HRS Ankara Kadın Hastanesi, ANKARA

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

⁴Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

⁵Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

Kronik böbrek hastalığına (KBH) yatkınlık genlerinin çevresel ve kalıtsal faktörlerle birleştiğinde, hastalığın prognozu açısından önemli olduğu birçok çalışma ile ortaya koyulmuştur. Çalışmamızda, kronik böbrek hastalarından ve sağlıklı bireylerden oluşan çalışma grubunda, KLOTHO geninin G395A ve C1818T polimorfizmleri ve Vitamin D reseptör geninin Apal ve Taql polimorfizmlerini genotipleyerek, hasta ve kontrol grubu arasındaki sıklığını belirlemek ve böylece hastalık ile söz konusu polimorfizmlerin arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır. Kronik böbrek hastalığı tanısı almış 104 hasta ve 104 kontrolde KLOTHO geni C1818T ve G395A TNP'leri DNA dizi analizi, VDR geni Apal ve Taql TNP'leri ise PCR-RFLP yöntemiyle çalışılmıştır. Çalışmamızda, 104 KBH hastasında VDR geni Apal TNP'i genotip dağılımı %42.3 AA, %34.6 Aa, %23.1 aa bulunurken Taql TNP'i genotip dağılımı %50 TT, %39.4 Tt, %10.6 tt olarak bulunmuştur. KLOTHO geni C1818T TNP'i genotip dağılımı %41.3 CC, %47.1 CT, %11.5 TT bulunurken G395A TNP'i %40,4 GG, %55.8 GA, %3.8 AA olarak bulunmuştur. Literatürde, KLOTHO'nun azalmış ekspresyonunun renal fonksiyonun bozulmasına neden olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, KBH olan hastalarda vitamin D'nin renin anjiyotensin sisteminde düzenleyici görev aldığı bildirilmiştir. Mevcut çalışmada, VDR geni Apal polimorfizmi Aa genotipi olgu grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, hem KLOTHO hem de VDR geni polimorfizmlerinin KBH ile ilişkisi açısından yeni ve değerli bilgiler elde edilmiştir.

KLOTHO and VDR Gene Polymorphisms and Chronic Kidney Disease

Hekimler Öztürk Kuyas¹, Yıldız Saliha Handan¹, İmirzalıoğlu Necat², Demir Serap³, Köken Tülay⁴, Ulu Sena⁵

¹Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Afyon Kocatepe University, Afyonkarahisar

²HRS Women's Hospital, ANKARA

³Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mersin University, Mersin

⁴Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Afyon Kocatepe University, Afyonkarahisar

⁵Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Afyon Kocatepe University, Afyonkarahisar

It was proven in many studies that combination of susceptibility genes of CKD with environmental and hereditary factors is important for prognosis of the disease. Aim of this study is to determine the incidence of G395A and C1818T polymorphisms of KLOTHO gene and Apal and Taql polymorphisms of VDR gene among case and control groups and to establish the relation between corresponding polymorphisms and CKD. C1818T and G395A SNP's of KLOTHO gene were studied by using DNA sequence analysis and Apal and Taql SNP's of VDR gene were analyzed by PCR-RFLP method for 104 CKD patients and 104 controls. In this study, Apal SNP genotype distribution of VDR gene for 104 CKD patient was determined as 42.3% AA, 34.6% Aa, 23.1% aa, while Taql SNP genotype distribution was determined as 50% TT, 39.4% Tt, 10.6% tt. C1818T SNP genotype distribution of KLOTHO gene was found as 41.3% CC, 47.1% CT, 11.5% TT and G395A SNP genotype distribution was attained as 40.4% GG, 55.8% GA, 3.8% AA. Down-regulated expression of KLOTHO causes disruption of renal function. In the recent studies, it was reported that vitamin D takes a role as a regulator on renin angiotensin system in CKD patients. In conclusion, Apal polymorphism of VDR gene was found meaningfully high for case group compare to control group. Also, new and valuable information were obtained for the relation of both KLOTHO and VDR gene polymorphisms with CKD.

PS-07 02

Osteoporotik Kırıklar ile A1298C MTHFR Gen Polimorfizminin İlişkisi*

Fulya Doğaner¹, Ahu Soyocak², Didem Turgut Coşan², Merih Özgen³, Funda Taşcıoğlu³, Fezan Şahin Mutlu⁴, İrfan Değirmenci², Hasan Veysi Güneş²

¹Aksaray Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Bölümü, Aksaray, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi, kemik dokusunun mikro yapısında bozulma ve artmış kırılma riski ile karakterize, genetik yapıyla da ilişkili bir hastalıktır. Postmenopozal kadınlarda serum homosistein seviyeleri yüksektir ve bu yolağın insan kemik metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızda homosistein etki mekanizmasında görevli, metilentetrahidrofolat redüktaz



(MTHFR) enzimine ait A1298C polimorfizminin osteoporozda kırık oluşumundaki olası ilişkisi araştırılmıştır. 150 postmenopozal ve 50 sağlıklı kontrolden DNA elde edildi. A1298C polimorfizmi PCR-RFLP yöntemi ile belirlendi. Hasta ve sağlıklı bireyler arasında, A1298C polimorfizminde hasta grubunda mutant allelin (AC+CC) fazla (86,7%) olduğu ($p=0,002$), kırığı olan ve olmayan hastalar arasında farklılık göstermediği ($p>0,05$) bulundu. Bununla birlikte en az bir C alleleline sahip (AC+CC) kırığı olan osteoporoz hastalarında sahip olmayanlara göre (AA) kırık oluşma riskinin 1,30 kat fazla olduğu belirlendi. Sonuç olarak postmenopozal osteoporoz gelişiminde A1298C polimorfizminin ilişkili olduğu, kırık gelişimde bir risk faktörü olup olmayacağının daha geniş bir çalışma grubunda incelenmesi gerektiği bulunmuştur.

**Bu çalışma Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (Proje No: 2014-018) ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (Proje No: 201211D08) tarafından desteklenmiştir.*

Association of the MTHFR Gene A1298C Polymorphism with Osteoporotic fractures*

Fulya Doğaner¹, Ahu Soyocak², Didem Turgut Coşan², Merih Özgen³, Funda Taşçıoğlu³, Fezan Şahin Mutlu⁴, İrfan Değirmenci², Hasan Veysi Güneş²

¹Aksaray University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Biotechnology and Molecular Biology, Aksaray, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Eskişehir, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Eskişehir, Türkiye

⁴Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Eskişehir, Türkiye

Osteoporosis is a common disease associated with genetic component characterized by low bone mass, microarchitectural deterioration of bone tissue and an increased risk of fracture. Postmenopausal women have high serum homocysteine levels and it is known to affect the human bone metabolism. This study was conducted with the purpose of evaluating the potential association of the A1298C polymorphism of the MTHFR gene that involved in homocysteine metabolism, with fracture in osteoporosis. DNA samples that were collected from patients with the diagnosis of osteoporosis and from volunteer healthy subjects will analyze A1298T polymorphism using PCR-RFLP assay. Between controls and patients, there was an increase (86,7%) in mutant alleles (AC+CC) of A1298C polymorphism in the patient group ($p=0,002$). There was no difference between with or without fractures among the group of patients ($p>0,05$). However, between osteoporotic patients with or without fractures were determined that the presence of C allele (AC+CC) was associated with a 1.30 fold increased risk of fractures. In conclusion, it is found that A1298C polymorphism was associated in postmenopausal osteoporosis. Furthermore, it is needed to be examined with a larger study group

in order to indicate whether it is risk factor for development of fractures or not.

**This study was supported by a Grant from the Research Foundations of Aksaray University, Türkiye (Project No: 2014-018) and Eskişehir Osmangazi University, Türkiye (Project No: 201211D08)*

PS-07 03

Genetik Varyasyonlar Temelinde NOD1/CARD4 ve NOD2/CARD15 Genleri ile Osteoporoz Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi

Ahu Soyocak⁴, Merih Özgen², Didem Turgut Coşan¹, Hülyam Kurt¹,
Fulya Doğaner³, Onur Armağan², İrfan Değirmenci¹, Fezan Şahin
Mutlu⁴, Hasan Veyisi Güneş¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Eskişehir

³Aksaray Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji AD, Aksaray

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD, Eskişehir

Amaç: Osteoporozlerileyen yaşla birlikte, azalmış kemik yoğunluğu, kemiğin yapısında bozulma ve artan kırılabilirlik ile karakterize kronik ve ilerleyici bir hastalık olup, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Klinik ve moleküler kanıtlar enflamasyonun osteoporozda kemik döngüsü üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. NOD-benzeri reseptör ailesinin üyelerinden NOD1/CARD4 ve NOD2/CARD15, apoptoz, otofaji, reaktif oksijen türleri ve immün yanıtın oluşumunda önemli rol oynar. Ayrıca bu proteinler yaşla ilişkili hastalıklarda önemli bir yeri olan transkripsiyon faktörü NF- κ B aktivasyonu etkiler. NF- κ B aktivasyonu proinflatuvar sitokin ve öncüllerinin üretimini artırarak, enfeksiyon, kronik enflamasyon, kanser ve osteoporoz gibi yaşla ilişkili hastalıkların gelişim riskini etkileyebilir. NOD1/CARD4 ve NOD2/CARD15 genlerinde meydana gelebilecek fonksiyonel polimorfizmlerin osteoporoz gelişimini tetikleyebileceğini düşündüğümüz çalışmamızda NOD1/CARD4 ve NOD2/CARD15 SNP'leri ile osteoporoz arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmada NOD1/CARD4 (rs5743336) ve NOD2/CARD15 (rs2066847) genotip dağılımları 94 sağlıklı kontrol ve 164 osteoporoz hastası arasında karşılaştırıldı. PCR-RFLP yöntemiyle NOD1/CARD4 ve NOD2/CARD15 SNP'leri analiz edildi. PCR ürünleri NOD1/CARD4 için Aval ve NOD2/CARD15 için Apalenzimi ile kesildi ve sonrasında görüntüldü.

Bulgular:Genotipler kontrol ve osteoporozlu hastalar arasında Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. NOD1/CARD4; AA, AG ve GG genotiplerinin dağılımları sırasıyla; hasta grubunda %15, %44 ve %41, kontrol grubunda %17,%46 ve %37 olarak bulundu.

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AAGCGG AAGCGG
 AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
 AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
 GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG
 TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA
 CCGTGT TACGTC CCGTGT TACGTC CCGTGT TACGTC CCGTGT
 ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
 CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
 ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AAGCTT CACCTT AAGCTT CACCTT AAGCTT CACCTT AAGCTT
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
 CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA
 AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



NOD2/CARD15 ise sadece hasta grubunda 3 kişide heterozigot (%1.8) olarak görüldü. Hasta ve kontrol grupları arasında NOD1/CARD4 ve NOD2/CARD15 dağılımları açısından istatistiksel bir fark gösterilemedi.

Sonuç: NOD1/CARD4 ve NOD2/CARD15 genlerindeki bu polimorfizmler, Türk osteoporoz hastalarında kontrol gruplarına göre farklı olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Determination of the Relationship Between NOD1/CARD4 And NOD2/CARD15 Gene With Osteoporosis Based On The Genetic Variations

Ahu Soyocak¹, Merih Özgen², Didem Turgut Coşan¹, Hülyam Kurt¹, Fulya Doğaner³, Onur Armağan², İrfan Değirmenci¹, Fezan Şahin Mutlu⁴, Hasan Veysi Güneş¹

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir

²Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir

³Department of Biotechnology and Molecular Biology, Faculty of Arts and Sciences, Aksaray University, Aksaray

⁴Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir

Aim: Osteoporosis is a relevant age related pathological disorder. Clinical and molecular evidence suggests that inflammation also exerts significant influence on bone turnover in the osteoporosis. NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 is a member of NOD-like receptor family that are plays an important role in the generation of ROS, apoptosis, autophagy and immune response. These proteins are affects NF-κB which plays an important role in age-related diseases. NF-κB activation increases production of pro-inflammatory cytokine and may affect the risk of age-related diseases such as osteoporosis. We thought that the functional polymorphisms in NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genes might be triggered the development of osteoporosis. The objective of our study was to determine the relationship between NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 SNPs and osteoporosis.

Method: We analyzed the NOD1/CARD4 (rs5743336) and NOD2/CARD15 (rs2066847) SNPs by PCR-RFLP in 94 healthy controls and 164 subject osteoporosis patients. PCR products were digested with Aval for NOD1/CARD4 and ApaI for NOD2/CARD15 and then visualized.

Results: Comparisons of the genotypes between healthy control and osteoporosis patients were performed by Chi-square tests. We found that NOD1/CARD4; genotype distribution of AA, AG and GG were %15, %44 and %41 for patients and %17, %46 and %37 for control, respectively. NOD2/CARD15 mutation was found only in 3 patients (1.8%) as heterozygote. The results did not show any statistically difference between NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genotype distribution of patients and healthy groups.

Conclusion: Even a disparity at polymorphisms in NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genes found in Turkish osteoporosis patients compared to the control groups, these differences were not statistically significant.

PS-07 04

Kolanjiokarsinomlu hastalarda ERCP ile elde edilen safra sıvısında belirlenen p53 gen mutasyonları tanı amaçlı kullanılabili mi?

Aslan Koşar Pınar¹, Şahin Calapoğlu Nilüfer¹, Koçkar Muhammed Cem², Denler Kılıç Arzu², Çiçek Yasemin¹

¹Süleyman Demirel University, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Isparta, TURKEY.

²Süleyman Demirel University, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Isparta, TURKEY.

Kolanjiokarsinoma safra yolları epitelinden köken alan, agresif bir kanser türüdür. Günümüzde yeni tanısal tekniklerin ortaya çıkmasına rağmen kolanjiokarsinoma tanısını koymak ve cerrahi öncesi değerlendirmesini yapmak oldukça güçtür. Bu çalışmada kolanjiokarsinomlu hastalarda ERCP ile elde edilen safra sıvısında p53 gen mutasyonu saptamanın tanı amaçlı kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmıştır. Çalışmada kolanjiokarsinoma tanısı konulan 40 hasta ve malignitesi olmayan 40 hasta (kontrol grubu) yer aldı. Hastaların safra sıvılarında p53 geninin 5-8 nolu ekzonlarında, MALDI-TOF MS (Sequenom, San Diego, USA) otomatik analizörle direkt DNA'da mutasyon araştırıldı. Kolanjiokarsinomlu hastalardan ERCP ile alınan safra sıvısında p53 geninin 5. Eksonunda 4 adet mutasyon saptanıldı. Bunlardan 1. mutasyon 28934576. kodonda normal pozisyonda Adenin bazı yerine Guanin gelmesiydi. Bu mutasyon hastaların 38'inde görüldü. Ekson 5'deki 2. mutasyon 34607064. kodonunda Sitozin bazının delesyona uğramasıydı. Bu mutasyona hastaların 34'ünde rastlanıldı. Ekson 5'deki 3. mutasyon 66759322. kodonda adenozin bazının delesyona uğramasıydı. Hastaların 36'sında bu mutasyona rastlanıldı. Ekson 5'deki 4. mutasyon 67389650. kodonda Timin bazının insersiyona uğramasıydı. Hastaların 39'unda bu mutasyona rastlanıldı. Ekson 8'de 2 bölgede mutasyona rastlanıldı. 1. mutasyon 78378222. kodonda normal pozisyonda Adenin bazı yerine Sitozin bazının gelmesiydi. Bu kolanjiokarsinomlu hastaların 32'sinde görüldü. Ekson 8'deki 2. mutasyon 35659787. kodonda normal pozisyonda Guanin bazı yerine adenin bazının gelmesiydi. Bu kolanjiokarsinomlu hastaların 32'sinde görüldü. Çalışmamızda kolanjiokarsinomlu olgularda safra sıvısında p53 geni ekson 5-8'de daha önce tanımlanmamış mutasyonlar tanımlandı. Bu durum farklı coğrafyalarda farklı genetik yapıya sahip olmakla ve farklı mutajenlere maruz kalmakla ilişkili olabilir. Bu mutasyonların hepsinin klinikte kullanımında tanı kriteri olmaya yetmeceği, ancak tanıyı kuvvetlendirici bir kriter olabileceği düşünüldü.

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTT AGCTT AGCTT AGCTT AGCTT AGCTT AGCTT AGCTT
GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG
TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA
CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC
CGGTAC CGGTAC CGGTAC CGGTAC CGGTAC CGGTAC CGGTAC CGGTAC
ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT
CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC
CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA
AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG AGGCCG
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Identification of p53 Mutation in Bile fluid with Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Diagnosis of Bilier Cancer

Aslan Koşar Pınar¹, Şahin Calapoğlu Nilüfer¹, Koşkar Muhammed Cem², Denler Kılıç Arzu², Çiçek Yasemin¹

¹Department of Medical Biology and Genetic, Süleyman Demirel University, School Of Medicine, Isparta, TURKEY.

²Department of Internal Diseases, Süleyman Demirel University, School Of Medicine, Isparta, TURKEY.

Cholangiocarcinoma (CC) is aggressive cancer arising from epithelium of bile ducts. Despite developments in diagnostic methods, preoperative diagnosis, evaluation of CC is difficult. The aim of study is to investigate whether the detection of p53 gene mutation in bile fluid obtained by ERCP in CC patient.

The study included 40 patients diagnosed with CC and nonmalignant 40 patients (control group). Mutation was researched on 5-8 exon of p53 gene in bile fluid of patients by using SNP analysis with MALDI-TOF MS automatic analyzer. Four mutations were identified on 5. exon of p53 gene in the bile fluid of patients with cholangiocarcinoma. One of the mutations was the presence of guanine instead of adenine in the normal position on the codone 28934576. This interchange was determined in 38 patients. Second mutation on exon 5 is the deletion of cytosine on codone 34607064, deletion of adenosine on codone 66759322, third mutation is deletion of adenosine on codone 66759322 and fourth mutation is insertion of thimine on codone 67389650. This type of mutation was seen respectively in 34-36-36-39 patients. There were two different mutation areas on exon 8. The first one was the presence of cytosine instead of adenine in the normal position on the codone 78378222, second mutation was the presence of adenine instead of guanine in the normal position on the codone 35659787. This interchange was determined in 32 patients with cholangiocarcinoma. We investigated p53 gene mutation in bile fluid of patients with cholangiocarcinoma and found out undetermined mutations on exon 5-8 previously.

PS-07 05

46,XX karyotipli erkek hastanın moleküler ve sitogenetik analizi: bir olgu sunumu

Kurtoğlu Elçin Latife, Savacı Saliha Serap

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, Malatya

46,XX testiküler bozukluk (DSD) nadir görülen bir genetik sendromdur. Memelilerde sex-determining region Y geni (SRY) Y kromozomunda bulunmaktadır ve testis gelişiminden sorumlu olan faktörün kodlanmasında büyük bir rol oynamaktadır. Bu çalışma ile anormal cinsiyet özellikleri nedeniyle hastanemize başvuran yetişkin erkek olguyu inceleyerek hormonal, moleküler ve

sitogenetik sonuçlarının klinik özellikleri ile birlikte değerlendirilip SRY-pozitif 46,XX olgusunun etiyolojisinin açıklanması amaçlanmıştır. 36 yaşında erkek hasta, infertilite şikayeti ile hastanemize başvurdu. Hasta genomik DNA'larından Y kromozom mikrodelsyonu GML Y-Chromosome Microdeletion Detection Kiti kullanılarak gen dizileme cihazında fragman analizi yapıldı. Bunun yanında AZOpleksIV AZF Detection Kiti kullanılarak multipleks PCR amplifikasyonu ile agaroz jel elektroforezi yapıldı. Ayrıca FISH analizi yapılarak hastadaki SRY bölgesinin varlığı araştırıldı. Karyotip analizi, periferik kan lenfosit tekniği kullanılarak uygulandı. Olgumuz klinik değerlendirmelere göre tamamen olgun normal erkek genitelyaya sahipti ve esas anomali infertiliteydi. Hastanın Testosterone, FSH ve LH seviyeleri yüksek olarak ölçüldü ve hasta kısa boya sahipti. Yapılan sitogenetik incelemeler sonucunda 46,XX karyotip sonucuna ulaşıldı ve ayrıca yapılan moleküler ve moleküler sitogenetik (FISH) analizle SRY geninin varlığıyla birlikte sY84, sY86, sY127, sY133, sY134, sY127, 152, sY157, sY254 delesyonları belirlendi. Sonuç olarak, Y kromozomunda bulunan SRY geni erkek cinsiyetinin belirlenmesinde birinci derecede rol oynamaktadır. 46,XX karyotipli erkek hastalarda moleküler tetkiklerle SRY bölgesinin varlığının veya yokluğunun kesin olarak saptanması ve bu bulgular ışığında genetik danışma verilmesi büyük önem taşımaktadır.

Molecular and Cytogenetic Analysis of Male Patient with 46,XX Karyotype: A Case Report

Kurtoğlu Elçin Latife, Savacı Saliha Serap

Department of Medical Biology and Genetics, Faculty of Medicine, İnönü University, Malatya

46,XX testicular disorder of sex development is a rare genetic syndrome. The sexdetermining region Y(SRY) gene plays a major role in encoding a testis determining factor(TDF), which is located on the Y chromosome. The aim of the present study is to explain the etiology of SRY-positive 46, XX cases by assess the results of the clinical features with molecular and cytogenetic who adult male patient admitted to the hospital due to abnormal hormonal sex characteristics. 36 years old male patient was admitted to our hospital with complaints of infertility. Genomic DNA of the patient was extracted and analyzed using GML Y-Chromosome Microdeletion Detection Kit. Also, multiplex PCR amplification and agarose gel electrophoresis was performed using AZOpleksIV AZF Detection Kit. The presence of the SRY in patient was confirmed by FISH analysis. Karyotype analysis was performed using peripheral blood lymphocytes. In our case, our patient had a normal male genitalia by clinical evaluation and main anomaly was infertility. Testosterone, FSH and LH levels of patient were measured as high, and he was short. It has been reached to 46, XX karyotype results by the results of cytogenetic studies and also, deletions of sY84, sY86, sY127, sY133, sY134, sY127, 152, sY157, sY254 with the existence of the SRY gene were determined by molecular and molecular cytogenetic analysis. SRY gene on Y chromosome plays a major role in determining male gender. In patients with 46, XX karyotype,

TCCACG AAGCGG AGTGC TCCAGG AAGCGG AGTGC TCCAGG AAGCGG AGTGC
AACGCG AACGCG AACGCG AACGCG AACGCG AACGCG AACGCG AACGCG AACGCG
AGTGC AGTGC AGTGC AGTGC AGTGC AGTGC AGTGC AGTGC AGTGC
GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG
TATCGA TATCGA TATCGA TATCGA TATCGA TATCGA TATCGA TATCGA TATCGA
CCTGTC CCTGTC CCTGTC CCTGTC CCTGTC CCTGTC CCTGTC CCTGTC CCTGTC
ACACCATC ACACCATC ACACCATC ACACCATC ACACCATC ACACCATC ACACCATC ACACCATC
GGAGTT GGAGTT GGAGTT GGAGTT GGAGTT GGAGTT GGAGTT GGAGTT GGAGTT
ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT
CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC CTCTAC
CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA
AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



to determine the presence or absence of SRY by molecular tests and genetic counseling, is very important.

PS-07 06

PPARG genindeki Pro12Ala polimorfizmi, insülin direnci gelişimini ve tip 2 diyabet riskini artırıyor mu?

Erkoç Kaya Dudu¹, Arıkoğlu Hilal¹, İşçioğlu Funda², Baldane Süleyman³

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Konya

²Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, İstatistik Ana Bilim Dalı, İzmir

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya

Tip 2 Diyabet (T2D) en sık görülen diyabet tipidir ve tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir halk sağlığı sorunu hale gelmiştir. T2D patogenezinde; insülin salınımının azalması ve hedef dokularda (kas, yağ vb) insüline duyarlılığın azalması ile karakterize insülin direncinin gelişimi olmak üzere iki temel bozukluk yer alır. Peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör gamma (PPARG) geni; nukleer hormon reseptör süperailisine ait bir transkripsiyon faktörünü kodlar. Kromozom 3p25'de yerleşiktir ve PPARG1, PPARG2, PPARG3 ve PPARG4 olmak üzere dört tane izoformu bulunur. Bunlardan, temel olarak adipositlerde eksprese edilen PPARG2 glukoz ve lipid metabolizmalarının düzenlenmesinde yer alan çok sayıda anahtar genin transkripsiyonunu düzenler. Çalışmamızda, Konya bölgesinde PPARG2 genindeki Pro12Ala polimorfizminin insülin direnci gelişimi ve T2D riski üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya T2D tanısı konmuş 387 (181 non-obez/206 obez) birey ile yaş/vücut kitle indeksi eşleştirilmiş 264 (137 non-obez/127 obez) sağlıklı birey olmak üzere toplam 650 birey alındı. Her birey için biyokimyasal parametreler analiz edildi ve insülin direnci (HOMA-IR) hesaplanarak 2.5'un üzerinde olan bireyler insüline dirençli kabul edildi. Genotiplama RT-PCR tekniği ile yapıldı. İstatistiksel analizlerde SPSS18.0 programı kullanıldı. P<0.05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi. Genotip dağılımları bakımından hasta ve kontrol grubu Hardy-Weinberg dengesinde değildi (p<0.05). Dominant, resesif ve additif modeller kurularak yapılan ilişki analizinde Pro12Ala değişiminin T2D riski ve biyokimyasal fenotipler üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı tespit edildi (p>0.05). Poligenik bir hastalık olması, T2D patogenezinde genlerin işlevinin anlaşılmasını oldukça zorlaştırmaktadır. Bu nedenle biyolojik işlevinden dolayı ilişkili olması muhtemel olan PPARG geninin hastalığın genetik temelindeki yerini ortaya koyabilmek için daha büyük popülasyonlarda yapılacak ileriki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Does Pro12Ala polymorphism in PPARG gene increase insulin resistance and type 2 diabetes risk?

Erkoç Kaya Dudu¹, Arıkoğlu Hilal¹, İşçioğlu Funda², Baldane Süleyman³

¹Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Konya

²Ege University Faculty of Science, Department of Statistics, İzmir

³Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology, Konya

Type 2 diabetes (T2D) is the most common type of diabetes and has become a serious public health problem in our country as worldwide. Reduction of insulin secretion and/or insulin resistance (IR) development (decreased insulin sensitivity in target tissues) are two major defects in T2D pathogenesis. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG) gene, located chromosome 3p25, encodes a transcription factor from nuclear receptor superfamily and has four isoforms as PPARG1, PPARG2, PPARG3 and PPARG4. Of these, PPARG2, mainly expressed in adipocytes, regulates a large number of key genes involved in regulation of glucose and lipid metabolism. We aimed to evaluate the effects of Pro12Ala in PPARG gene on IR development and T2D risk in 650 individuals totally, which of 387 (181 non-obese/206 obese) individuals with T2D and 264 (137 non-obese/127 obese) healthy individuals in Konya region. Biochemical parameters were analyzed and IR (HOMA index) was calculated. Individuals with HOMA-IR index higher than 2.5 were considered resistant to insulin. Genotyping was performed by RT-PCR technique. SPSS18.0 program was used for statistical analysis. P<0.05 was considered statistically significant. Patient and control groups were not in Hardy-Weinberg equilibrium (p<0.05). Pro12Ala polymorphism had no effect on T2D risk and biochemical parameters according to association analysis under dominant, recessive, additive models (p>0.05). The polygenic nature of the disease makes it difficult to understand the function of the genes in the pathogenesis of T2D. Thus, further studies in larger populations is needed to reveal the possible role of PPARG in the genetic background of the disease.

PS-07 07

Tekrarlayan gebelik kayıpları olan olgularda factor V leiden, protrombin ve metilen tetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonlarının sıklığı

Gülbay Gonca, Yeşilada Elif

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Malatya

Factor V leiden, protrombin (FII G20210A) ve metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) (C677T) tromboz risk faktörleri olarak bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar bu mutasyonların varlığının tekrarlayan gebelik kayıpları açısından artan bir risk oluşturduğunu göstermektedir. Çalışmamızda factor V leiden, protrombin (FII G20210A) ve MTHFR (C677T) gen mutasyonları bakımından genotipleri belirlenmek üzere laboratuvarımıza yönlendirilen olgularda bu mutasyonların sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Factor V leiden, protrombin (FII G20210A) ve MTHFR (C677T) gen mutasyonları, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 2071



kadından elde edilen veriler şu şekildedir: Normal, heterozigot ve homozigot genotipler sırası ile factor V leiden gen mutasyonu bakımından %94.5, %5.4 ve %0.1 olarak, protrombin (FII G20210A) gen mutasyonu bakımından %96.8, %3.0 ve % 0.2 olarak, MTHFR gen mutasyonu bakımından ise % 48.3, %41.8 ve %9.9 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en fazla MTHFR gen mutasyonu saptanmıştır. Gebelik, koagulasyon artışına neden olan bir durumdur. Bu nedenle factor V leiden, protrombin (FII G20210A) ve MTHFR (C677T) tromboz risk faktörleri gebeliğin sağlıklı ilerlemesi ve sonlanması açısından oldukça önemlidir.

Frequency of factor V leiden, prothrombin and methylene tetrahydrofolate reductase mutations in patients with recurrent pregnancy loss

Gülbay Gonca, Yeşilada Elif

Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Malatya

Factor V leiden, prothrombin (FII G20210A) and methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) (C677T) gene mutations are well-established risk factors for thrombosis. In the recent years, many studies have suggested that these mutations are associated with an increased risk of recurrent pregnancy loss. We aimed to investigate the prevalence of these molecular defects in subjects with a history of early recurrent pregnancy loss. The presence of factor V leiden, prothrombin (FII G20210A) and MTHFR (C677T) mutations was assessed by real time polymerase chain reaction analysis. The data obtained in the 2071 women were included in the study as follows: Normally, heterozygous and homozygous genotypes are respectively in terms of factor V leiden gene mutation 94.5%, 5.4% and 0.1%, in terms of prothrombin (FII G20210A) gene mutation 96.8%, 3.0% and 0.2%, and in terms of MTHFR gene mutation 48.3%, 41.8% and 9.9% as it was determined. Maximum MTHFR gene mutation has been identified in our study is consistent with the literature. Pregnancy is a condition that causes an increase in coagulation. Therefore factor V leiden, prothrombin (FII G20210A) and MTHFR (C677T) thrombosis risk factors are very important for the healthy progress and termination of pregnancy.

PS-07 08

Fetal anöplöidilerin belirlenmesinde kantitatif floresan polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin rolü

Yeşilada Elif, Gülbay Gonca, Korkmaz Selcen

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Malatya

Kantitatif floresan polimeraz zincir reaksiyonu (QF-PCR) kromozomal anöploidilerin tanısında sıklıkla kullanılmaktadır. Anöploidiler, konjenital malformasyonlar, cinsiyet gelişim bozuklukları ve spontan düşüklerin kaynağı olması nedeni ile oldukça önemlidir.

veya tanıyı erken gebelik haftasında hızlı olarak belirlemek temel amaçtır. Burada ikili/üçlü tarama test pozitifliği, ileri anne yaşı ve anomalili bebek hikayesi referans alınarak riskli gruba giren gebe kadınlardan alınan ve laboratuvarımıza gönderilen fetal örneklerde 13, 18, 21, X ve Y kromozomlarını kapsayan yaygın anöploidilerin QF-PCR ile taraması yapılmış ve elde edilen sonuçlar sunulmuştur. Çalışmamızda toplam 996 amniyon sıvısı, 80 koryon villus örneği ve 4 adet kord kanı olmak üzere toplam 1080 örnek değerlendirilmiştir. Laboratuvarımıza gönderilen örneklerden izole edilen genomik DNA'lar STR (küçük ardil tekrar dizileri) bölgelerine özel primerler ile PCR'a alınıp ardından ABI 310 cihazına yüklenmiş ve elde edilen elektroforez pikleri değerlendirilerek analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre 57 (%5.27) olguda farklı anöploidiler belirlenmiştir. Bu anöploidilerin 35'i trizomi 21 (Down sendromu), 8'i trizomi 18 (Edward sendromu), 3'ü trizomi 13 (Patau sendromu), 1'i de triple X'den oluşmaktadır. Olguların 10 tanesinde ise monozomi X (Turner sendromu) dışlanamamıştır. Toplam 38 (%3.56) örnek için ise maternal kontaminasyon nedeni ile sonuç verilememiştir. Günümüzde QF-PCR yöntemi ile anöploidi tanısı hızlı ve güvenilir sonuç başarısı ile prenatal tanıda önemli bir yere sahiptir. Bu sonuç, bölgemiz için sunulan ilk rapor olup, çalışmalarımız sitogenetik testler ile paralel olarak devam etmektedir.

The role of quantitative fluorescence polymerase chain reaction methods in the determination of fetal aneuploidy

Yeşilada Elif, Gülbay Gonca, Korkmaz Selcen

Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Malatya

Quantitative fluorescence polymerase chain reaction (QF-PCR) in the diagnosis chromosomal aneuploidies is frequently used. The aneuploidies are the most important because of congenital malformation, abnormal sexual development and spontaneous abortion and here is the most important step is to make a quick diagnosis in the early weeks of pregnancy. The reasons of references of these pregnant women to our division were increased maternal age, positive double/triple screening test and fetal anomaly history. Fetal samples sent to our laboratory 13, 18, 21, X and Y chromosomes including the common aneuploidies screening by QF-PCR. The obtained results are presented. In our study, 996 amniotic fluid, 80 chorionic villus and 4 units of cord blood samples were evaluated, including a total of 1080 patients. Genomic DNAs was isolated from samples sent to our laboratory. PCR was performed with specific primers for STR (short tandem repeat) region. All electropherogram peaks were evaluated on ABI 310. We detected 57 (5.27%) numerical abnormalities in our subjects by QF-PCR. Of 57 samples, 35 had trisomy 21 (Down syndrome), 8 had trisomy 18 (Edward syndrome), 3 had trisomy 13 (Patau syndrome), 1 had triple X and 10 had monosomy X (Turner syndrome). It was determined that maternal contamination rates were 38 samples (3.56%). Today, QF-PCR method has very important for rapidly and accurately prenatal diagnosis. This result is the first report presented to our region. Our work continues in parallel with cytogenetic tests.

TCCACG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG
AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTGAG ATTGAG ATTGAG ATTGAG ATTGAG ATTGAG ATTGAG ATTGAG ATTGAG
TATCCA CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC
CGATTC TACATC TACATC TACATC TACATC TACATC TACATC TACATC TACATC TACATC
ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT
ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT
AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA AAGAGTAGAA
AGGCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA GAACCA GAACCA GAACCA GAACCA GAACCA GAACCA GAACCA GAACCA
CTCTCA CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT
AGGCCG TGGGCT TGGGCT TGGGCT TGGGCT TGGGCT TGGGCT TGGGCT TGGGCT TGGGCT
GGCTAG TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-07 09

Vitiligo Tanılı Olgularda CTLA4 ve MYG1 Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi

Yıldırım Ayşen¹, Yıldız Saliha Handan¹, Özügüz Pınar², Erdoğan Müjgan Özdemir¹, Doğruk Kaçar Seval², Arıkan Terzi Evrim Suna¹, Kuşku Elvin³, Söylemez Zafer¹, Solak Mustafa¹

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Afyonkarahisar

²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Afyonkarahisar

³Akşehir Devlet Hastanesi

Vitiligo deride melanosit kaybı sonucu gelişen; keskin sınırlı, beyaz maküllerle karakterize bir depigmentasyon hastalığıdır. Hastalık yaygınlığına ve yerleşme bölgelerine göre lokalize tip, generalize tip ve universal tip olmak üzere üçe ayrılır. Vitiligo etyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte kompleks bir yapı gösterir. Genetik yatkınlık, stres, sistemik hastalıklar ve fiziksel travma gibi birçok etkileyici faktör vitiligoya neden olmaktadır. Çalışmamızda MYG1 geni rs1465073 polimorfizmi ve CTLA4 geni rs231775 polimorfizmi vitiligo tanısı almış 106 hasta ve 97 kontrolde değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamına alınan ve vitiligo tipleri belli olan 91 hastanın 17 (%18,6)'si lokalize, 42 (%46,1)'si generalize, 32 (%35,1)'si ise universal tipte idi. Generalize tip vitiligo kadın hastalarda daha fazla görülmesine rağmen kadın ve erkek hastalar arasında vitiligo hastalığının tipi istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0,05$). Genotiplendirme eş zamanlı PCR yöntemi ile yapılmıştır. MYG1geni rs1465073 ve CTLA4 geni rs231775 polimorfizmlerinde hasta ve kontrol arasında alel frekansları açısından istatistiksel fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). İlaveten CTLA4 geni rs231775 polimorfizmi hasta kontrol arasında genotip frekansı açısından değerlendirildiğinde fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Zıt olarak MYG1geni rs1465073 polimorfizmi hasta kontrol arasında genotip frekansı açısından değerlendirildiğinde aradaki fark önemli bulunmuştur ($P<0,05$). Çalışma sonuçlarımız değerlendirildiğinde literatür verileriyle uyumlu olarak MYG1 geni rs1465073 polimorfizmi ile vitiligo arasında bir ilişki olduğu, CTLA4 geni rs231775 polimorfizmi ile vitiligo arasında direkt bir ilişki olmadığı gözlenmiştir.

Investigation of CTLA4 and MYG1 Gene Polymorphisms in Patients Diagnosed with Vitiligo

Yıldırım Ayşen¹, Yıldız Saliha Handan¹, Özügüz Pınar², Erdoğan Müjgan Özdemir¹, Doğruk Kaçar Seval², Arıkan Terzi Evrim Suna¹, Kuşku Elvin³, Söylemez Zafer¹, Solak Mustafa¹

¹Afyon Kocatepe University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetic, Afyonkarahisar

²Afyon Kocatepe University, Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Afyonkarahisar

³Akşehir State Hospital

Vitiligo is a disease characterized by sharply limited white macular depigmentation as a result of melanocyte loss. Disease is divided into three types according to prevalence and localization as localized, general and universal. Etiology of vitiligo is unknown, but clearly shows a complex structure. Genetic predisposition, stress, many influencing factors such as systemic diseases and physical trauma causes vitiligo. In our study, MYG1gene rs1465073 andve CTLA4 gene rs231775 polymorphisms were evaluated in 106 patients diagnosed with vitiligo and 97 controls. Ninety one patients diagnosed with vitiligo were characterized according to the vitiligo types and 17 patients (18,6%) was localized, 42 patients was (46,1%) generalized and 32 patients was (35,1%) was universal. Although generalized vitiligo was more frequent in females, there was no significant differences between females and males. Genotyping was performed using real time PCR method. There is no statistically significant differences between patients and controls in terms of allele frequencies of MYG1gene rs1465073 and ve CTLA4 gene rs231775 polymorphisms. Beside, there is no statistically significant differences between patients and controls in terms of genotype frequencies of CTLA4 gene rs231775 polymorphism. On contrary to this there is statistically significant differences between patients and controls in terms of genotype frequencies of MYG1gene rs1465073 polymorphism. In conclusion, consistent with the literature data, there is a significant association between MYG1gene rs1465073 polymorphism and vitiligo. But there is no directly association between CTLA4 gene rs231775 polymorphism and vitiligo.

PS-07 10

Moleküler Tanısı Konulan Üç Kuşaklı Huntington Ailesi

Taşkurt Hekim Gülgez Neslihan¹, Güneş Sezgin¹, Şahin Hüseyin Alparslan², Arslan Mehmet Alper¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun

Amaç: Moleküler tanısı konulan üç kuşaklı Huntington ailesinin sunumunu yapmaktır.

Gereç-Yöntem: Huntingtin geninin 1. ekzon içindeki CAG tekrarlarını içeren dizi PCR ile çoğaltıldı. CAG tekrar sayısı %8' lik poliakrilamid jel elektroforezi (PAGE) ile belirlendi.

Bulgular: Huntington hastalığı (HH) semptomları gösteren dede, oğul ve torunun CAG tekrar sayısının üç ve katları olarak arttığı görüldü. Olgu I, 31 yaşında erkek hasta, yaklaşık altı sene önce sürekli göz kırpması, ellerinde distonik kasılma ve unutkanlık şikayetleriyle psikiyatri polikliniğinden nörolojiye sevk edildi. Huntingtin geninin bir allelinde 45 CAG tekrarı olduğu belirlenen hastaya HH tanısı konuldu. Dede ve babanın CAG tekrar sayısının 39 ve 42 olduğu belirlendi. Bildiride üç olgunun klinik özellikleri ve tekrar sayısı arasındaki korelasyonu ayrıntılı olarak bildirilecektir.

Tartışma: HH, otozomal dominant, nörodejeneratif bir bozukluktur.



HH, striatal atrofi ve ilişkili olarak motor, kognitif ve psikiyatrik bozukluklarla karakterizedir. CAG tekrar sayısı ve hastalığın klinik başlangıç yaşı arasında genellikle negatif bir korelasyon vardır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar CAG tekrar sayısı dışında hastalığın başlangıç yaşı ve şiddeti üzerine etkisi olan genetik ve epigenetik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir.

Sonuç: Her olgunun kendinden bir önceki kuşaktaki olgudan daha fazla CAG tekrar dizisine sahip olduğu bu üç kuşaklı aile paternal antisipasyona örnek teşkil etmektedir.

A Three-generational Family Diagnosed with Huntington's Disease

Taşkurt Hekim Gülgez Neslihan¹, Güneş Sezgin¹, Şahin Hüseyin
Alparslan², Arslan Mehmet Alper¹

¹*Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Samsun*

²Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Neurology,
Samsun

Objective: This study aims to present a three-generational family diagnosed with Huntington's disease.

Materials-Methods: CAG repeats in the first exon of Huntingtin gene was amplified by PCR. The number of CAG repeats was determined by 8% polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE).

Results: In grandfather, son and grandson who display symptoms of Huntington's disease (HD), the number of CAG repeats was found to increase by multiples of three. Case I, a 31-year-old male patient, was referred to Department of Neurology with complaints of constant blinking, dystonic contractions in hands, and dysmnnesia about six years ago. The patient was diagnosed with Huntington's disease after a number of 45 CAG repeats was detected in one allele of his Huntington gene. Number of CAG repeats was found to be 39 and 42 in his grandfather and father, respectively. In this report, clinical features of these three cases and the correlation between the numbers of repeats will be presented in detail.

Discussion: HD is an autosomal dominant neurodegenerative disorder. HD is characterized by striatal atrophy and related motor, cognitive and psychiatric disorders. There usually exists a negative correlation between CAG repeat number and age of disease onset. However, recent studies have indicated that apart from CAG repeat numbers, genetic and epigenetic factors play a role in the age of onset and severity of the disease.

Conclusion: This three-generational family where each case has a higher CAG repeat number than that of the case in the previous generation sets a good example of paternal anticipation.

PS-07 11

Moleküler Tanısı Konulan Bir Huntington Ailesi

Metin Mahmutoglu Asli¹, Alparslan Hüseyin Şahin², Güneş Sezgin¹,
Arslan Mehmet Alper¹

¹Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Samsun

²Nöroloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

Huntington hastalığı, dünya genelinde en yüksek prevalansa sahip olan poliglutamin hastalıklarından biridir. Hastalığa 4 nolu kromozomun kısa kolunda yer alan HTT genindeki CAG tekrar artışı neden olur. Bu sunumda 40'lı yaşlarda psikiyatrik belirtilerle başlayan bir Huntington olgusu sunulacaktır. Ailesi ile birlikte bölümümüze başvuran olgumuza hastalığının moleküler tanısı 72 yaşında iken konulmuştur. Huntingtin geninin 1. ekzonu içindeki CAG tekrarlarını içeren dizi PCR ile çoğaltılarak tekrar sayısı %8'lik poliakrilamid jel elektroforezi (PAGE) ile belirlendi. Yapılan analizler sonucu olgumuzun kızı sağlıklı bulunurken; olgumuzda 41 CAG tekrarı, oğlunda ise 44 CAG tekrarı saptanmıştır. CAG tekrar sayısı ile hastalığın başlangıç yaşı arasında genel olarak negatif bir korelasyon olduğu bildirilmektedir. Olgumuzun 51 yaşında olan oğlundaki tekrar sayısı, annesinde bulunan tekrar sayısından fazla olmasına rağmen Huntington hastalığına dair bir belirti göstermemektedir. Bildiride olgumuzun klinik özellikleri ve tekrar sayısı arasındaki korelasyon ayrıntılı olarak bildirilecektir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, tekrar sayısının yanı sıra farklı genetik ve epigenetik faktörlerin de hastalığın başlangıç yaşı ve şiddeti üzerinde rolü olabileceğini göstermektedir. Ailemizde CAG tekrarı sayısı ve hastalığın başlangıç yaşı ile ilgili bulgularımız bu araştırmaları destekler niteliktedir.

Case Report of a Family Diagnosed with Huntington's Disease

Metin Mahmutoğlu Aslı¹, Alparslan Hüseyin Şahin², Güneş Sezgin¹,
Arslan Mehmet Alper¹

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun

²Department of Neurology, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun

Huntington's disease is a polyglutamine disease with a high prevalence across the world. The disease manifests as a result of increased CAG repeats in HTT gene located in the short arm of chromosome 4. In this report, a case of Huntington's disease who displayed psychiatric symptoms at his early 40s will be presented. The case was admitted at our department together with his family, and diagnosed with Huntington's disease at the age of 72. The region where CAG repeats are located in the first exon of huntingtin gene was amplified by PCR, and the exact repeat number was determined by 8% polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE). According to the analyses performed, the daughter of

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG AAGCGG
AGCGT ATTCAG AGCG ATTCAG AGCG ATTCAG AGCG ATTCAG
GGACAG ATTCAG AGCG ATTCAG AGCG ATTCAG AGCG ATTCAG
TATCA CTGCTC TATCA CTGCTC TATCA CTGCTC TATCA CTGCTC
CAGTAC TATCA CAGTAC TATCA CAGTAC CAGTAC TATCA CAGTAC
ACACCATCT CAGTAC CAGTAC CAGTAC CAGTAC CAGTAC CAGTAC
GAGTAC CAGTAC GAGTAC CAGTAC GAGTAC CAGTAC GAGTAC
ATAAGGTTG AAGGATAGAA AAGGATAGAA AAGGATAGAA AAGGATAGAA
AAGGATAGAA AAGGATAGAA AAGGATAGAA AAGGATAGAA AAGGATAGAA
AGGTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC AGGCGG
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



the case was found to be healthy, whereas the case and his son displayed 41 and 44 CAG repeats, respectively. Studies so far have indicated a negative correlation between the number of CAG repeats and age of disease onset. Although the 51-year-old son of the case has a higher repeat number than his mother, he does not show any signs of Huntington's disease. In this presentation, we will discuss in detail the correlation between the clinical features and the number of CAG repeats of our case. Recent studies have indicated that apart from the repeat number, other genetic and epigenetic factors may play a role in the severity and age of onset of the disease. Our findings regarding the CAG repeat number and age of disease onset in our family give supporting evidence to these studies.

PS-07 12

Ailesel Akdeniz Ateşi ile ilişkili MEFV geninin 2. ekzonunda saptanan yeni bir delesyon 334-335 delG (p.Glu112fs, c.334-335delG) mutasyonu olgusu

Eröz Recep¹, Doğan Mustafa¹, Yüce Hüseyin¹, Kocabay Kenan²

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD,Düzce

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri AD,Düzce

FMF en sık görülen herediter inflamatuvar hastalık olup, kendi kendini sınırlayan ateş, serözit ataklarıyla karakterizedir. MEFV geninde meydana gelen değişiklikler hastalığın oluşmasından sorumludur. Bugüne kadar MEFV geninde 300'ün üzerinde varyant tanımlanmıştır. Klinik olarak FMF tanısı konan bir türk ailesinin 4 ferdi incelenmiştir. MEFV geninin tüm ekzonları (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10) PCR tekniği ile amplifiye edilerek her bir birey için MEFV geninin tüm ekzom dizi analizi yapılmıştır. MEFV geninin kodlayan bölgesinde yeni tek bazlık G delesyonunun olduğu 334-335 delG (p.Glu112fs, c.334-335delG) olarak adlandırılan ve mutasyona uğramış Pyrin/Marenostrin protein oluşturan bir mutasyon tespit edilmiştir. Bizim sonuçlarımız probanda ilaveten onun annesinin ve kız kardeşinde aynı mutasyonu taşıdığını gösterdi. Probandın babası hiç mutasyon taşımıyordu. Bildiğimiz kadarıyla MEFV geni Exon 2'de saptadığımız 334-335 delG mutasyonuna daha önce literatürde rastlanmamıştır. Bugüne kadar Ekzon 2 üzerinde 65 tane varyant tanımlanmıştır. Mutation Taster ve PolyPhen-2 biyoinformatik programlarına göre bu değişiklik patojenik olarak gözükmemektedir. Ortaya koyduğumuz bu yeni delesyon mutasyonunun FMF patogenezi üzerine yapılacak olan çalışmalar için katkı sunacağını düşünüyoruz.

A novel deletion mutation 334-335 DelG (P.Glu112fs, C.334-335delG) identified in Exon 2 of the MEFV gene associated with Familial Mediterranean Fever

Eröz Recep¹, Doğan Mustafa¹, Yüce Hüseyin¹, Kocabay Kenan²

¹Duzce University Medical Faculty, Department of Medical Genetics,Duzce

²Duzce University Medical Faculty, Department of Pediatrics,Duzce

Familial Mediterranean fever (FMF) is the most frequent hereditary inflammatory disease characterized by self-limited recurrent attacks of fever and serositis. The alterations of the MEFV gene is responsible for the occurrence of the disease. Until this time, more over the 300 variants have been discovered in the MEFV gene. A Turkish family with a total of four members clinically diagnosed as FMF are investigated. All exons of MEFV gene (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10) were amplified via PCR technic and complete exom sequencing analysis of MEFV gene was performed for each individuals. A novel single base Guanine (G) deletion mutation in the coding region of MEFV gene, named 334-335 delG (p.Glu112fs, c.334-335delG) heterozygot resulting in a mutated Pryn/Marenostrin protein was detected. Our results showed that in addition to the proband, his mother and sister have carried the same mutation, too. His father has not any mutation. To the best of our knowledge, this is the first report of 334-335 delG in exon 2 of the MEFV gene. Sixty-five sequence variants already have been reported on exon 2 until this time. According to the Mutation Taster and PolyPhen-2 bioinformatics programs, this alteration seems to be a pathogenic. We thought that this novel pattern of deletion mutation may provide important information for further studies on FMF pathogenesis.

PS-07 13

Ailesel Akdeniz Ateşi ile ilişkili MEFV geninin 4. Ekzonunda saptanan yeni bir mutasyon K447M (p.Lys447Met, c.1340 A>T) olgusu

Eröz Recep¹, Doğan Mustafa¹, Kocabay Kenan²

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD,Düzce

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri AD,Düzce

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), otozomal resesif kalıtlı, otoinflamatuvar bir hastalık olup özellikle Yahudi, Ermeni, Türk, Arap popülasyonlarını etkilemektedir. Hastalıktan sorumlu olan MEFV geni kromozomun 16p13.3 bölgesinde yer almaktadır ve pyrin proteinini kodlamaktadır. Bugüne kadar 300'den fazla mutasyon ve polimorfizm rapor edilmiştir. Klinik olarak FMF tanısı konan bir türk ailesinin 4 ferdi incelenmiştir. MEFV geninin tüm ekzonları (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10) PCR tekniği ile amplifiye edilerek dört birey için MEFV geninin tüm ekzom dizi analizi yapılmıştır. MEFV geninin kodlayan bölgesinde yeni tek bazlık K447M (p.Lys447Met, c.1340 A>T) olarak adlandırılan ve mutasyona uğramış Pryn/Marenostrin protein oluşturan bir mutasyon tespit edilmiştir. Bizim sonuçlarımız probanda ilaveten onun annesinin (M694V,R202Q), babasının (K447M) ve erkek kardeşinde (M694V, R202Q, K447M) aynı mutasyonu taşıdığını gösterdi. Bildiğimiz kadarıyla MEFV geni Exon 4'de Türk ailesinden bildirdiğimiz K447M (p.Lys447Met, c.1340 A>T) mutasyonu yeni bir mutasyondur. Ekzon 4 üzerinde 3 tane varyant tanımlanmıştır. Mutation Taster ve PolyPhen-2 bioinformatics programlarına göre bu değişiklik patojenik olarak gözükmemektedir. Ortaya koyduğumuz bu yeni tek bazlık mutasyonun

TCCACG AACGGG AGTGT TCCACG AACGGG AGTGT TCCACG AACGGG AGTGT
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
CGGTAT TATCGA CGGTAT TATCGA CGGTAT TATCGA CGGTAT TATCGA
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



FMF patogenezi üzerine yapılacak olan çalışmalar için önemli katkı sunacağını düşünüyoruz.

A novel single base mutation K447M (p.Lys447Met, c.1340 A>T) identified in Exon 4 of the MEFV gene associated with FMF

Eröz Recep¹, Doğan Mustafa¹, Kocabay Kenan²

¹Düzce University Medical Faculty, Department of Medical Genetics, Düzce

²Düzce University Medical Faculty, Department of Pediatrics, Düzce

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive autoinflammatory disorder which primarily affects Jewish, Armenian, Turkish and Arab populations. The MEFV gene responsible for the disease placed on chromosome 16p13.3, which encodes pyrin. More than 300 mutations and polymorphisms have been reported to date. A Turkish family with a total of four members clinically diagnosed as FMF are investigated. All exons of MEFV gene (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10) were amplified via PCR technic and complete exom sequencing analysis of MEFV gene was performed for four individuals. A novel single base mutation in the coding region of MEFV gene, named K447M (p.Lys447Met, c.1340 A>T) heterozygot resulting in a mutated Pyrin/Marenostrin protein was detected. The proband also included M694V and R202Q mutation. Our results showed that in addition to the proband, her mother (M694V, R202Q), father (K447M) and brother (M694V, R202Q, K447M) have carried the mutation, too. To the best of our knowledge, this K447M (p.Lys447Met, c.1340 A>T) is a new mutation in exon 4 of the MEFV gene from Turkish family. Three sequence variants already have been reported on exon 4. According to the Mutation Taster and PolyPhen-2 bioinformatics programs, this alteration seems to be a pathogenic. We thought that this novel single base mutation may provide important information for further studies on FMF pathogenesis.

PS-07 14

Batı Karadeniz Bölgesi Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde 2011-2015 yılları arasında habituel abortus etyolojisi ile incelenen 220 dişide Faktör V Leiden (G1691A), Protrombin, Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T analizi sonuçları

Eröz Recep¹, Yüce Hüseyin¹, Doğan Mustafa¹, Çağlar Mete², Başbuğ Alper²

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Düzce

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Düzce

Habitual abortus ya da tekrarlayan gebelik kaybı birbirini takip eden en az 2 ya da daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır. Gebeliğin devamının başarılı olması için başarılı bir uteroplasental dolaşım şarttır. Bu nedenle maternal trombofililer {(Faktör V

Leiden (FVL), Protrombin (PTm) ve MTHFR (metilentetrahidrofolat redüktaz)} gebelikte önem arz etmektedirler. Bu çalışmada 2011-2015 yılları arasında Düzce Üniversite hastanesine habituel abortus etyolojisi ile başvuran 220 dişi hastanın FVL (G1691A), PTm (G20210A) ve MTHFR (C677T) moleküler analizleri yapılmıştır. Analiz sonuçlarına göre; FVL (G1691A) açısından 187 dişi normal (GG) genotipine (%85) sahipken 33 dişi normal dışı (%15) (GA ya da AA) genotipine sahipti. PTm (G20210A) açısından bakıldığında 202 dişi normal genotipe sahipken (%91,82) (GG), 18 dişi normal dışı genotipe (%8,18) sahipti (GA ya da AA). MTHFR (C677T) açısından bakıldığında 96 dişi normal (%43,64) genotipe (CC), sahipken 124 kişi normal dışı genotipe (CT ya da TT) (%56,36) sahipti. Habitual abortus etiyolojisine sahip bayanlarda maternal trombofilili faktörlerinde genotipik değişiklik en fazla MTHFR (C677T), en az ise PTm (G20210A) idi.

The Factor V Leiden (G1691A), Protrombin II And Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T analysis results of 220 female patients with habitual abortus etiology who admitted to Düzce University Research And Application Hospital between 2011 and 2015

Eröz Recep¹, Yüce Hüseyin¹, Doğan Mustafa¹, Çağlar Mete², Başbuğ Alper²

¹Düzce University Medical Faculty, Department of Medical Genetics, Düzce

²Düzce University Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, Düzce

Habitual abortus or recurrent miscarriage is described as at least 2 or more consecutive pregnancy losses. A successful uteroplacental circulation is a condition for maintenance of successful gestation. For this reason, the maternal thrombophilias {(Factor V Leiden (FVL), Prothrombin (PTm) and MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase)} are crucial for gestation. The molecular analysis of FVL (G1691A), PTm (G20210A) and MTHFR (C677T) of 220 females patients with habitual abortus etiology who admitted to Düzce University School of Medicine between 2011 and 2015 were analysed for each patients. According to analysis results; When the FVL (G1691A) to be taken into consideration, while 187 female have normal (GG) genotype (85%), 33 female have the altered genotype (15%) (GA or AA). When the PTm (G20210A) to be taken into consideration, while 202 female have normal genotype (91.82%) (GG), 18 female have the altered genotype (8.18%) (GA or AA). When the MTHFR (C677T) to be taken into consideration, while 96 female have normal genotype (43.64%) (CC), 124 female have the altered genotype (CT or TT) (56.36%).



PS-07 15

MEFV geninde S288Y (p.Ser863Tyr, c.863 C>A) mutasyonu saptanan bir Türk ailesi

Doğan Mustafa¹, Eröz Recep¹, Yüce Hüseyin¹, Kocabay Kenan², Gün Emrah²

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Düzce

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri AD, Düzce

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) otozomal resesif kalıtılan, kendini sınırlayan ve tekrarlayıcı karın ağrısı, sinövrit, plevrit ataklarıyla karakterize bir hastalıktır. MEFV genindeki mutasyonlar hastalığa sebep olmakta ve genin ürünü olan pyrin/marenostrin proteini inflammatuar reaksiyonların regülasyonunda görev yapmaktadır. Klinik olarak FMF tanısı konan bir türk ailesinin 4 ferdi incelenmiştir. MEFV geninin tüm ekzonları (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10) PCR tekniği ile amplifiye edilip, dört birey için MEFV geninin tüm ekzom dizi analizi yapılmıştır. MEFV geninin 2. Ekzon bölgesinde yeni tek bazlık S288Y (p.Ser863Tyr, c.863 C>A) olarak adlandırılan bir mutasyon tanımlanmıştır. Proband aynı zamanda M694V and R202Q mutasyonlarında taşıyordu. Bizim sonuçlarımız probanda ilaveten onun annesinin (M694V,R202Q) ve babasının (S288Y) da mutasyon taşıdığını gösterdi. Probandda ateş, aile öyküsü, abdomen ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve eritemi vardı. Atak sıklığı 2 haftada birdi. Vakamız MEFV geninin 2. Ekzonunda bu mutasyonun Türkiye'den bildirilen ikinci olgusu özelliğini taşımaktadır. İlk vaka Türkiye'nin Güneydoğusundan rapor edilmiştir ancak bu vaka ile ilgili klinik veri paylaşılmamıştır. İlk vakadan farklı olarak hastalarımızın klinik profillerini tanımladık. Ortaya koyduğumuz bu tek baz değişikliği mutasyonunun FMF patogenezi üzerine yapılacak olan çalışmalar için katkı sunabileceğini düşünüyoruz.

A Turkish family with S288Y (P.Ser863tyr, C.863 C>A) mutation on the MEFV gene

Doğan Mustafa¹, Eröz Recep¹, Yüce Hüseyin¹, Kocabay Kenan², Gün Emrah²

¹Duzce University Medical Faculty, Department of Medical Genetics, Duzce

²Duzce University Medical Faculty, Department of Pediatrics, Duzce

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an autosomal recessive genetic disorder characterised by recurrent and self-limited abdominal pain, synovitis and pleuritis. MEFV gene mutations are responsible from the disease and its protein product, pyrin or marenostrin, plays an essential role in the regulation of the inflammatory reactions. A Turkish family with a total of four members clinically diagnosed as FMF are investigated. All exons of MEFV gene (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10) were amplified via PCR technic and complete exom sequencing analysis of MEFV gene was performed for four individuals. A single base mutation was identified in exon 2 of MEFV gene, named S288Y (p.Ser863Tyr, c.863 C>A). The proband also carried M694V and R202Q mutation. Our results showed that in addition to the proband, her mother

(M694V, R202Q) and father (S288Y) have carried mutations too. His sister has not any mutation. The proband has fever, family history of FMF, abdominal pain, chest pain, arthritis, erythema. The recurrency of the attack is one of 2 week. This is the second report of this mutation in exon 2 of the MEFV gene from a Turkish family. First report was from South-east of Turkey but we don't have any clinical information about that case. We describe our patient's clinic profile differently. We thought that this single base mutation may provide important information for further studies on FMF pathogenesis.

PS-07 16

PIK3R1 genindeki tek nükleotid polimorfizmi rs7709243 tip 2 diyabet gelişiminde rol oynuyor

Karadoğan Hakan¹, Arıkoğlu Hilal¹, Göktürk Fatma¹, İşcioğlu Funda², İpekçi Süleyman Hilmi³

¹Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Konya

²Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, İzmir

³Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya

Fosfotidilinositol 3 kinaz p85 alfa düzenleyici alt ünite 1 geni (PIK3R1) insülin sinyal yolağında direk rolü olan PIK3R1 proteinini kodlar. PIK3R1 (p85 düzenleyici alt ünite), p110 katalitik alt ünite ile sıkıca bağlanarak birlikte, hücre sağkalımı, büyümesi, farklılaşması ve glukoz trafiği ile kullanımını düzenleyen Akt sinyal yolunun anahtar proteini olan, fosfotidilinositol 3 kinaz (PI3K) proteinini oluşturur. İnsülin sinyal akışındaki bozulmalar tip 2 diyabet (T2D), obezite ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik hastalıkların ortak zemininde yer alan insülin direncinin gelişiminde rol oynar. Çalışmamızda PIK3R1 geninin 3' UTR bölgesindeki rs3756668, ekzon 6'da yer alan rs3730089 ve intron 1'de lokalize rs7709243 tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) T2D üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 418 diyabetik (204 obez ve 214 nonobez) ve 312 diyabetik olmayan birey (122 obez ve 190 nonobez) olmak üzere toplam 730 birey alındı. Hedef SNP'ler gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile analiz edildi. İstatistiksel analizler SPSS18.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. P<0.05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmamızda, obez bireylerde PIK3R1 geninin intron 1'de lokalize rs7709243C>T polimorfizminin hastalıkla ilişkili olduğu (OR 2.4 [95% CI: 1.265-4.629], p=0.008 ve OR 2.4 [95% CI: 1.326-4.454], p=0.004, sırasıyla additif ve dominant model altında) ve nadir allel olan T allelinin risk alleli olduğu tespit edildi. Hasta ve kontrol bireyleri Hardy-Weinberg dengesindeydi. Çalışmamız insülin sinyal akışında kritik öneme sahip olması nedeniyle önemli bir aday gen olan PIK3R1'nin T2D gelişimindeki rolünü desteklemektedir. PIK3R1 genindeki diğer varyantların da çalışılarak birlikte değerlendirilmesi bu genin T2D ve ilişkili olduğu fenotipik özelliklerdeki yerini ortaya koymak bakımında önemli olacaktır.



The single nucleotide polymorphism rs7709243 in PIK3R1 gene plays role on type 2 diabetes development

Karadoğan Hakan¹, Arıkoğlu Hilal¹, Göktürk Fatma¹, İşcioglu Funda²,
İpekçi Süleyman Hilmi³

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Selcuk University, Konya, Turkey

²Department of Statistics, Faculty of Science, Ege University, Izmir, Turkey

³Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Selcuk University, Konya, Turkey

Phosphatidylinositol-3 kinase p85 alpha regulatory subunit1 gene (PIK3R1) encodes PIK3R1 protein which plays directly role in insulin signaling. PIK3R1 (p85 regulatory subunit) connects firmly with p110 catalytic subunit, and together form the phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) protein, a key protein of Akt signaling pathway which regulates cell survival, growth, differentiation, glucose trafficking and utilization. Defects in insulin signaling cascade play important role on insulin resistance development, located in common genetic basis of metabolic diseases such as type 2 diabetes (T2D), obesity and cardiovascular diseases. In our study, we aimed to investigate the effect of single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs3756668 in 3'UTR region, rs3730089 in exon 6 and rs7709243 in intron 1 of PIK3R1 gene on T2D. The study enrolled 730 individuals totally including 418 diabetic (204 obese and 214 non-obese) and 312 non-diabetic individuals (122 obese and 190 non-obese). Target SNPs were analyzed by real time-PCR. Statistical analysis was performed using SPSS18.0 program. $p < 0.05$ was considered statistically significant. In our study, rs7709243C>T in intron 1 of PIK3R1 gene was determined to be associated with disease (OR 2.4 [95%CI:1.265-4.629], $p = 0.008$ and OR 2.4 [95%CI:1.326-4.454], $p = 0.004$, under additive and dominant model, respectively) in obese and rare T allele is the risk allele. Both groups were in Hardy-Weinberg equilibrium. Our study supports the role of PIK3R1, an important candidate gene since its critical role in signal transduction, on T2D development. The evaluation of other variants in PIK3R1 is important to reveal the role of the gene on T2D development and associated phenotypic characteristics.

PS-07 17

MEFV geninde R176Q (p.Arg257Gln, c.257 G>A) değişimi saptanan FMF şüpheli bir Türk hasta

Eröz Recep¹, Doğan Mustafa¹, Bolu Semih², Gün Emrah³, Kocabay Kenan³

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Düzce

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD,Düzce

³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri AD,Düzce

Ailesel Akdeniz ateşi klasik olarak otozomal resesif olarak kalıtılan otoinflamatuvar bir hastalıktır. Kromozom 16p13.3 bölgesinde yerleşen ve 10 ekzon içeren MEFV geni hastalıktan sorumludur.

Benzer şikayetleri olması nedeniyle (karın ağrısı) bir kız çocuğu ve onun erkek kardeşi FMF açısından araştırıldı. MEFV geninin tüm ekzonları (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10) PCR tekniği ile amplifiye edilerek bireyler için MEFV geninin tüm ekzon dizi analizi yapılmıştır. MEFV geninin 2. Ekzon bölgesinde yeni tek bazlık R176Q olarak adlandırılan bir değişiklik tanımlanmıştır. Bizim sonuçlarımız probanda ilaveten onun erkek kardeşinin R761H, M680I (G>C) ve R202Q mutasyonları taşıdığını gösterdi. Bildiğimiz kadarıyla MEFV geninin 2. Ekzonundaki bu değişikliğin ilk bildirildiği vakadır. Mutasyon taster ve PolyPhen-2 biyoinformatik programlarına göre bu değişiklik patojenik olmayan şekilde gözükmemektedir fakat bizim vakamızın tekrarlayan karın ağrısı ve kabızlık öyküsü vardı. R176Q hakkında daha net bilgiler elde etmek için ilave çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu değişikliğin FMF patogenezi üzerine yapılacak olan çalışmalar için katkı sunabileceğini düşünüyoruz.

A novel single base alteration R176Q (p.Arg257Gln, c.257 G>A) identified in the MEFV gene from a Turkish FMF suspected patienty

Eröz Recep¹, Doğan Mustafa¹, Bolu Semih², Gün Emrah³, Kocabay Kenan³

¹Düzce University Medical Faculty, Department of Medical Genetics, Düzce

2Duzce University Medical Faculty, Department of Pediatric
Endocrinology,Duzce

³Düzce University Medical Faculty, Department of Pediatrics, Düzce

Familial Mediterranean fever is classically an autosomal recessive inherited autoinflammatory disease. The gene MEFV gene consist of 10 exon located on chromosome 16p13.3 is responsible for the disease. A girl and her brother are researched for FMF due to similar complaints (abdominal pain). All exons of MEFV gene (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10) were amplified via PCR technic and complete exom sequencing analysis of MEFV gene was performed for the individuals. A novel single base alteration was identified in exon 2 of MEFV gene, named R176Q. Our results showed that in addition to the proband, her brother carried the R761H, M680I (G>C) and R202Q mutations. To the best of our knowledge, it is the first report of this alteration in exon 2 of the MEFV gene. According to the Mutation Taster and PolyPhen-2 bioinformatics programs, this alteration seems to be a non-pathogenic but our patient had a history about recurrent abdominal pain and constipation. It was required that the additional works are needed to obtain more exact knowledge about the R176Q. This alteration may provide important information for further studies on FMF pathogenesis

PS-07 18

Ailesel Akdeniz Ateşi'nin Klinik Tanısında CIAS1Geni L307P Mutasyonunun Etkisi

Yüce Melek, Bağcı Hasan

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı,
Samsun

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT
AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTAT CTGCTC CGGTAT CTGCTC CGGTAT CTGCTC
ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGTTT CACCTT AGGTTT CACCTT AGGTTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Yapılan çalışmada AAA hastalığının yaygın fenotipik özelliklerinin ortaya çıkmasında CIAS1 geni L307P mutasyonunun rolü olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Çalışmaya, Tel-Hashomer kriterlerine göre kesin tanı alan ve çift mutasyon taşıyan 223 AAA hastası ile yine aynı kriterlere göre AAA kesin tanısı alan fakat yaygın olarak gözlenen 12 MEFV geni mutasyonlarından hiçbirini taşımayan 208 semptomal AAA hastasından oluşan kontrol grubu dahil edildi. Genotiplendirme PCR-RFLP yöntemi ile yapıldı. 223 AAA hastasının ve 208 mutasyon taşımayan semptomal AAA hastasının hepsinin LL genotipinde olduğu belirlendi. Çalışılan bireylerin hiçbirinde L307P mutasyonuna rastlanmadığı için istatistiksel olarak değerlendirmeye alınmadı. Otoinflamatuvar hastalıklar grubunda yer alan AAA ve CAPS'in semptomlarının benzemesi ve patogenezlerinde benzer yolların gözlenmesi nedeniyle, Tel-Hashomer kriterlerine göre kesin tanı aldığı halde, taranan MEFV geni mutasyonlarından hiçbirini taşımayan hastalarda CIAS1 L307P mutasyonunun görülme sıklığı incelenmiş, fakat çalışmaya dahil edilen bireylerin hiçbirinde mutasyon tespit edilmemiştir. Semptomal ve patogenezlerindeki benzerliklerine rağmen, CIAS1 geni L307P mutasyonunun karşılaştırılan iki grupta da bulunmaması, AAA'nın CAPS ile karıştırılmadığını düşündürmektedir.

Effect of CIAS1 Gene L307P Mutation to Clinical Diagnosis of Familial Mediterranean Fever

Yüce Melek, Bağcı Hasan

Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun

In this study, we aimed to determine whether L307P mutation of CIAS1 gene has a role in the emergence of common phenotypic features of FMF disease. 223 FMF patients with a definitive diagnosis of FMF according to Tel-Hashomer criteria and carrying double mutations were included in this study. Control group consisting of 208 symptomatic FMF patients with a definitive diagnosis of FMF to the same criteria; however displaying none of the 12 MEFV gene mutations, which are commonly observed, were also included in this study. Genotyping was performed with PCR-RFLP method. It is determined that 223 FMF patients and 208 symptomatic FMF patients without the 12 MEFV gene mutations were LL genotype. None of the studied individuals does not have L307P mutation; so the results were not evaluated statistically. Symptoms of FMF and CAPS both included in the autoinflammatory diseases group are similar and similar pathways are involved in their pathogenesis. Therefore; the frequency of the CIAS1 gene L307P mutation was analyzed in patients without any of the screened investigated MEFV gene mutations, in spite of receiving definitive diagnosis of the disease regarding Tel-Hashomer criteria. L307P mutation was not detected in any of the individuals included in the study. Despite similarity of symptoms and pathogenesis, CIAS1 gene L307P mutation was not found in both groups. These results suggest that FMF and CAPS are not confused.

PS-07 19

Otizmli hastalarda neuralized1(NEURL1) ve RGS14 genlerinin hafıza ve öğrenme ile ilişkileri

Eciroğlu Hamiyet¹, Özkul Yusuf², Öztöp Didem Behice³, Şener Elif Funda², Kurt Fatma⁴, Bayramov Keziban Korkmaz²

¹Kapadokya Meslek Yüksekokulu Anestezi Programı, Nevşehir; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Kayseri

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kayseri

⁴Dr. Sami Ulus Çocuk Hastalıkları ve Kadın Doğum Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Ankara

Amaç: Otizm; etiyojisi tam olarak açıklanamamış nörogelişimsel bozukluktur. NEURL-1 ve RGS14 genlerinin hafıza ve öğrenme ile ilgili çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmada otizm, yüksek fonksiyonlu otizm (YFO) ve kontrol gruplarında bu genlerin ekspresyon düzeylerine bakılmıştır. Ekspresyon düzeyleri arasında fark olup olmadığı değerlendirilerek, hastaların öğrenme ve hafıza problemlerinin genler ile ilişkisinin açıklanması amaçlanmıştır. Çalışma bu yönüyle ilk olmuştur.

Yöntem-Gereçler: DSM-IV tanı kriterlerine göre Otizm ve YFO tanısı almış 2-16 yaş grubu aralığındaki hasta grupları ve kontrol grubu oluşturuldu. Kandan HighPure RNA İzolasyon Kiti kullanılarak RNA izolasyonu; Revers Transkriptaz PCR yöntemi ile cDNA sentezi yapıldı. Hedef genlerin cDNAlarını çoğaltmak için pre-amplifikasyon çalışması yapıldı. cDNAlardan Real-Time PCR yöntemi kullanılarak genlerin ekspresyon düzeyleri araştırıldı. LightCycler 480 software programından Ct değerleri elde edildi.

Bulgular: RGS14 gen ekspresyonunun kontrol grubu media değeri=4,79100, YFO grubu= 3,19900, Otizm Grubu= 4,84050 olarak bulunmuştur; p değeri 0,005'in üzerindedir. Gruplar AGTE testi sonucuna göre karşılaştırıldığında ise RGS14 ekspresyon düzeyinde p=0,001dir. Neurl-1 geni ekspresyonuna hasta gruplarında rastlanmamıştır.

Sonuç: Otizm tanısı almış hasta grubunun semptomlarının diğer gruptan daha ağır seyrettiği görülmektedir. NEURL-1 geninin ekspresyonuna kontrol grubunda rastlanmış, ancak Otizm yada YFO hasta gruplarında rastlanmamıştır. Bu sebeple istatistiksel analizi yapılamamıştır. Yapılan araştırmalara göre RGS14 geninin öğrenme ve hafızayı baskılayıcı bir etkisi olduğu bilinmektedir. Bu genin ekspresyonunun Otizm, YFO ve kontrol gruplarında sırayla azalan düzeyde olabileceği düşünülmektedir. İstatistiksel analiz sonucunda hastalık grupları arasında anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. Ancak AGTE testi anormal olan çocuklarda RGS14 geni ekspresyon düzeyi, diğerlerine göre daha yüksektir olduğu tespit edilmiştir, bu açıdan öğrenme ve hafızayı etkileyebileceği düşünülmektedir.



The relationships between learning, memory and neuralized1(NEURL1) and RGS14 genes in patients with autism

Eciroğlu Hamiyet¹, Özkul Yusuf², Öztö Didem Behice³, Şener Elif Funda², Kurt Fatma⁴, Bayramov Keziban Korkmaz²

¹Cappadocia Vocational Collage Anesthesia Program, Nevşehir; Erciyes University Faculty of Medicine, Medical Genetics Department, Kayseri

²Erciyes University Faculty of Medicine, Medical Genetics Department, Kayseri

³Erciyes University Faculty of Medicine Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health, Kayseri

⁴Dr. Sami Ulus Children Obstetrics and Gynecology Training and Research Hospital, Medical Genetics Department, Ankara

Background: Autism is a neurodevelopmental disorder whose etiology hasn't been explained completely. NEURL-1 and RGS14 genes have studies related to memory and learning. In this study the expression levels of these genes were analyzed in autism, high-functioning autism (HFO) and control groups. It was aimed to explain the relationship between learning and memory problems of patients and genes.

Materials-Methods: 2-16-ages patient groups and control group were formed. RNA using the RNA Isolation Kit High Pure from blood and cDNA by the reverse transcriptase PCR method was synthesized. Pre-amplification was studied to amplify cDNA of target genes. The level of the genes expression was investigated by using Real-Time PCR method.

Findings: Control group media value of RGS14 gene expression=4,79100, YFO group=3,19900, Autism Group=4,84050 was found. P value is over 0,005. When the groups were compared to AGT test results, p was 0.001 in RGS14 expression level. Neurl-1 gene expression was not observed in patient groups.

Result: NEURL1 gene expression was not observed in patients with YFO or autism. Its statistical analysis was not done. According to the studies, it is known that RGS14 gene has a suppressive effect on learning and memory. This gene expression has been thought to be respectively in decreasing levels in autism, YFO and control groups. In statistical analysis result, it has not come up with a meaningful result among patients groups. However, it has been identified that RGS14 gene expression level in children with abnormal AGTE tests is higher than the others. It is thought to affect learning and memory.

PS-07 20

Kadmiyuma Maruz Bırakılan Sprague Dawley Sıçanlarda Kakao Yağının Oksidatif Hasar ve Glukoza Etkisi

Soyocak Ahi¹, Dal Aylin¹, Çiçek Arzu², Kurt Hülyam¹, Turgut Coşan Didem¹, Çolak Ertugrul³, Değirmenci İrfan¹, Güneş Hasan Veysi¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Eskişehir

²Anadolu Üniversitesi, Çevre Sorunları Uygulama ve Araştırma Merkezi, Eskişehir

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Eskişehir

Endüstriyel çevre kirleticilerinin başında gelen kadmiyum, oksidatif hasara neden olan yüksek derecede toksik etkiye sahip ağır bir metaldir. Kadmiyum klorür (CdCl₂) gibi çözülebilir kadmiyum tuzları birikerek dokularda hasara neden olur. Aynı zamanda karaciğerde bulunan ve glukojenezde görevli enzimlerin aktivitesini bozarak kanda glukoz seviyesini de artırmaktadır. Kakao yağı yüksek flavonoid içeriğine sahip antioksidan olup, kan glukoz seviyesini korumaktadır. Çalışmamızda kadmiyumun karaciğerde oluşturduğu oksidatif hasara ve glukoz seviyesine kakao yağının etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmamızda 28 adet Sprague Dawley soyu yetişkin erkek sıçan; kontrol, CdCl₂, kakao yağı ve CdCl₂+kakao yağı (Ön tedavi grubu) olmak üzere 4 eşit gruba ayrıldı. Birinci gruba 3 ml/gün serum fizyolojik intragastrik (i.g), ikinci gruba tek doz 35mg/kg/gün CdCl₂ (i.g), üçüncü gruba 7 gün boyunca 2.5 ml/kg/gün kakao yağı, dördüncü gruba 7 gün 2.5ml/kg/gün kakao yağı (i.g) verildikten sonra 8.gün 35mg/kg CdCl₂ tek doz (i.g) olarak verildi. Sıçanlardan 9. gün eter anestezisi altında kan ve karaciğer doku örnekleri alındı. Karaciğer dokularında malondialdehit (MDA), katalaz (KAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktiviteleri, kan örneklerinde glukoz seviyeleri belirlendi. Ön tedavi uygulanan grupta MDA seviyesinin CdCl₂ uygulanan gruba göre azaldığı (p<0.05), KAT ve SOD aktivitelerinin de CdCl₂ uygulanan gruba göre ön tedavi uygulanan grupta arttığı bulundu. Kan glukoz seviyelerinin kontrol ve kakao yağı gruplarına göre ön tedavi uygulanan grupta arttığı bulundu (p<0.05). Sonuç olarak, kadmiyumun karaciğerde oluşturduğu oksidatif hasar ve kan glukoz seviyesindeki yükselmeye karşı, kakao yağının koruyucu etkinliğinin olabileceğine dair bulgulara ulaşılmıştır. Bununla birlikte kakao yağının antioksidan özelliğinin ve glukojenezdeki etkisinin daha net ortaya konulması için ileride yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Effect of Cocoa Butter on Oxidative Damage and Glucose Level in Sprague Dawley Rats Exposed to Cadmium

Soyocak Ahi¹, Dal Aylin¹, Çiçek Arzu², Kurt Hülyam¹, Turgut Coşan Didem¹, Çolak Ertugrul³, Değirmenci İrfan¹, Güneş Hasan Veysi¹

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir

²Applied Research Centre for Environmental Problems, Anadolu University, Eskişehir

³Department of Biostatistics and Medical Informatics, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir

Cadmium is among the increasingly industrial pollutant that is a toxic heavy metal, with causing oxidative damage. Soluble cadmium salts such as cadmium chloride (CdCl₂) accumulate in the tissues which caused toxicity. Also, it increases the blood glucose level by disrupting the gluconeogenesis enzymes activities

TCCACG AAGGGA AGTG TCCACG AAGGGA CGTGAA
AACGGG AACGCA TTGA AACGGG AACGCA AACGGA
AGCTCT CAACGG AGCGG AACGGG AACGCA AACGGA
GGACAG ATTGAG AGCGG AACGGG AACGCA AACGGA
TATCGA CTGCTC AGCGG AACGGG AACGCA AACGGA
CGAGTCT GAGTTC AGCGG AACGGG AACGCA AACGGA
ACACATCT GAGTTC AGCGG AACGGG AACGCA AACGGA
GAGTTC GAGTTC AGCGG AACGGG AACGCA AACGGA
ATAAGGTG GAGTTC AGCGG AACGGG AACGCA AACGGA
AAGAGATGAA GAGTTC AGCGG AACGGG AACGCA AACGGA
AGGTTT CACCTT AGCGG AACGGG AACGCA AACGGA
CTCTAC GAACCA AGCGG AACGGG AACGCA AACGGA
CTCTCA CATTAT AGCGG AACGGG AACGCA AACGGA
AGGCGC TGGGTT AGCGG AACGGG AACGCA AACGGA
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



in liver. Cacao butter is an antioxidant, has high flavonoid and maintains the blood glucose levels. We aimed to investigate cacao butter's effect on oxidative damage caused by cadmium in the liver and glucose levels in blood. Twenty-eight Sprague Dawley male rats were divided 4 grouped, controls, CdCl₂, cacao butter and CdCl₂+cacao butter (Pre-treatment group). First group was administered 3ml/day saline intragastric(i.g); second group was administered single dose 35mg/kg/day CdCl₂(i.g); third group was administered 2.5ml/kg/day cacao butter(i.g.) for 7 days; fourth group was administered 2.5ml/kg/day cacao butter(i.g.) for 7 days, then was administered single dose 35mg/kg/day CdCl₂ in 8th day. Blood and tissue samples were taken under ether anesthesia at 9th day. Malondialdehyde(MDA), catalase(CAT) and superoxide dismutase(SOD) activity in liver tissues;blood glucose levels were determined. In the pre-treatment group, MDA levels decreased(p<0.05), KAT and SOD activity levels increased when compared with CdCl₂group. Blood glucose level increased in pre-treatment group compared with control and cacao butter groups(p<0.05). As a result, against oxidative damage in liver and rise in blood glucose level caused by cadmium, the findings were that there might be protective efficacy of cacao butter. However, for reveal of the cocoa butters antioxidant property and effect on gluconeogenesis, we suggest that the need for future studies.

PS-07 21

Ailesel Akdeniz Ateşi'nde IL1RN VNTR Polimorfizminin Etkisi

Yüce Melek, Bağcı Hasan

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Samsun

Sitokinler, inflamasyon ve immün yanıtta önemli rol oynar. Otoinflamatuvar bir hastalık olan Ailesel Akdeniz Ateşi'nin (AAA, FMF) patogenezinde önemli olan pro-inflamatuvar sitokinlerden biri Interlökin-1'dir. Bu çalışma, Türk popülasyonunda FMF hastalığı ile Interlökin-1 reseptör antagonist (IL-1RN) geni VNTR polimorfizmi arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya, Tel-Hashomer kriterlerine göre kesin tanı alan ve yaygın olarak gözlenen MEFV gen mutasyonlarından ikisini taşıyan 225 FMF hastası ile yine aynı kriterlere göre kesin tanı alan fakat MEFV gen mutasyonu taşımayan 209 semptomatik FMF hastası dahil edildi. IL-1RN geni VNTR polimorfizmi özgül primerler kullanılarak PCR yöntemi ile çalışıldı. Yapılan çalışmada, MEFV gen mutasyonu taşıyan FMF hastalarının %64.9'u 1/1 genotipinde, %20.9'u 1/2 ve %5.8'inin 2/2 genotipinde olduğu belirlenirken mutasyon taşımayan bireylerin ise %57.6'sı 1/1, %22.1'i 1/2 ve %8.9'u 2/2 genotipinde olduğu saptandı. Pearson Ki-Kare testi ile yapılan değerlendirme sonucunda her iki grup arasında IL-1RN geni VNTR polimorfizmi genotip ve alel frekansları açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p=0.315; p=0.109).Verilerimiz, Türk popülasyonunda IL-1RN geni VNTR polimorfizminin FMF ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Fakat, FMF-IL-1RN geni VNTR

polimorfizmi ilişkisinin kesinleştirilmesi için çalışmanın daha geniş hasta ve kontrol grubuyla tekrarlanmasında yarar vardır.

The Effect of IL-1RN VNTR Polymorphism on Familial Mediterranean Fever

Yüce Melek, Bağcı Hasan

Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun

Cytokines play an important role in inflammation and immune response. Interleukin-1 is one of the proinflammatory cytokines which are important in the pathogenesis of FMF. We performed an association study between VNTR polymorphism and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RN) gene in FMF patients. 225 FMF patients with a definitive diagnosis of FMF according to Tel-Hashomer criteria and carrying double MEFV gene mutations commonly observed and 209 symptomatic FMF patients with a definitive diagnosis of FMF according to the same criteria, yet without the MEFV gene mutations were included in this study. IL-1RN gene VNTR polymorphism was performed with PCR method using specific primers. It was determined that 64,9% of FMF patients with MEFV gene mutations had 1/1 genotype, 20,9% had 1/2 genotype and 5,8% 2/2 genotype; whereas of the patients without MEFV mutation, %57,6 of had 1/1 genotype, %22,1 had 1/2 genotype and %8,9 had 2/2 genotype. No significant difference was determined between both groups with regard to IL-1RN gene VNTR polymorphism genotype and allele frequency tested by Pearson Chi-Square statistical analyses (p=0,315; p=0,109). Our data suggest that IL-1RN gene VNTR polymorphism is not associated with FMF in Turkish population. However, in order to asserting the relationship between IL-1RN gene VNTR polymorphism and FMF the study should be repeated with a larger patient and control groups.

PS-07 22

Sperm DNA Fragmentasyonun İdiyopatik İnfertiliteye Etkisi

Sevgili Emel¹, Güneş Sezgin¹, Arslan Mehmet Alper¹, Aşçı Ramazan², Süllü Yurdanur³

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Samsun

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Samsun

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Samsun

Son yıllarda erkek infertilitesi alanında moleküler düzeyde yapılan yoğun araştırmalara rağmen hala olguların yaklaşık %50'sinin altında yatan sebepler açıklanamamaktadır. Çalışmamızda, idiyopatik infertilite tanısı konulan erkeklerde sperm DNA fragmentasyonu (DF) mekanizmasının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, OMÜTF Hastanesi Üroloji polikliniğine infertilite nedeniyle başvuran 17 hasta dahil edildi. Semen örnekleri PBS ile yıkanıp santrifüj edildi. Çöken sperm hücreleri %4

TCCACG AAGCGG AGTGG TCCACG AAGCGG AGTGG TCCACG AAGCGG AGTGG
 AACGCG AACGCG AACGCG AACGCG AACGCG AACGCG AACGCG AACGCG AACGCG
 AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
 GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG
 ATTCAG ATTCAG ATTCAG ATTCAG ATTCAG ATTCAG ATTCAG ATTCAG ATTCAG
 TATCGA TATCGA TATCGA TATCGA TATCGA TATCGA TATCGA TATCGA TATCGA
 CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC
 CAGTTC CAGTTC CAGTTC CAGTTC CAGTTC CAGTTC CAGTTC CAGTTC CAGTTC
 ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
 GAGTTC GAGTTC GAGTTC GAGTTC GAGTTC GAGTTC GAGTTC GAGTTC GAGTTC
 AATAAGTG AATAAGTG AATAAGTG AATAAGTG AATAAGTG AATAAGTG AATAAGTG AATAAGTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGTTT AGGTTT AGGTTT AGGTTT AGGTTT AGGTTT AGGTTT AGGTTT AGGTTT
 CACTAC CACTAC CACTAC CACTAC CACTAC CACTAC CACTAC CACTAC CACTAC
 CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA CTCTCA
 AGGCGC AGGCGC AGGCGC AGGCGC AGGCGC AGGCGC AGGCGC AGGCGC AGGCGC
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



paraformaldehitte fikse edilip poli-L-lizin kaplı lamlara ekildi. Ertesi gün hücreler yıkandı, %0,1 Triton X-100 ile permeabilize edildi. Hücreler FITC-dUTP ve TdT enzimi ile 37°C'de 1 saat inkübe edildi (TUNEL). Son yıkamanın ardından hücreler DAPI içeren antifade solüsyonu ile muamele edilip floresan mikroskop altında görüntüldü. Sonuçlar ANOVA, Pearson korelasyonu ve t-testi ile analiz edildi. Moleküler ilişkinin belirlenmesi için BRCA1 ve BRCA2 genleri metilasyon profilleri incelenecektir. Spermiyogram analizi sonuçlarına göre dört farklı (astenozoospermik, oligozoospermik, oligoastenozoospermik, oligoastenoteratozoospermik) gruptan alınan semen örneklerinin sperm DF indeksi (DFI) hesaplandı. Örneklerin yedisinde DFI %20'nin üzerinde bulundu. DFI %20'nin üzerinde olan örnekler, altındakilerle karşılaştırıldığında iki grubun androlojik parametreleri arasında anlamlı farklılık belirlendi ($p<0,05$). Ayrıca, sigarayla DFI arasında önemli bir ilişki olduğu görüldü ($p<0,05$). Hasta sayısının yetersizliğinden dolayı istatistiksel anlamlılığa ulaşamamış olmakla birlikte DFI ile vitalite, motilite ve sperm konsantrasyonu arasında negatif ilişkiye dair ipuçları saptandı ($p>0,05$). DNA onarımında işlevi olan BRCA1 ve BRCA2 genlerinin epigenetik değişikliklerinin bu fragmentasyonda rol alabileceği düşünülmektedir. Farklı hasta gruplarında DFI tespiti ve bu çalışmaya hasta sayısını yükselterek, epigenetik ve androlojik parametrelerle ilişkilendirilerek devam edilecektir.

The Role of Sperm DNA Fragmentation in Idiopathic Infertility

Sevgili Emel¹, Güneş Sezgin¹, Arslan Mehmet Alper¹, Aşçı Ramazan², Süllü Yurdanur³

¹Ondokuz Mayıs University, Department of Medical Biology, Samsun

²Ondokuz Mayıs University, Department of Urology, Samsun

³Ondokuz Mayıs University, Department of Pathology, Samsun

Despite recent extensive efforts in understanding the molecular basis of male infertility, the underlying causes of 50% of all cases are still unknown. In this study, we aim to investigate the mechanism of sperm DNA fragmentation (DF) in men diagnosed with idiopathic infertility. 17 patients who were admitted to the Department of Urology at OMU Hospital were enrolled in this study. Semen samples were washed with PBS and centrifuged. The pelleted spermatozoa were fixed in 4% paraformaldehyde and allowed to settle on poly-L-lysine-coated slides overnight. Next day, cells were washed and permeabilized in 0.1% Triton-X-100 followed by incubation at 37°C for 1 hour with FITC-dUTP and TdT enzyme (TUNEL). After washing, cells were mounted with antifade solution including DAPI, and visualized under fluorescence microscope. Sperm DF index (DFI) were calculated for four different groups (asthenozoospermic, oligozoospermic, oligoasthenozoospermic, oligoasthenoteratozoospermic) determined based on spermiogram analyses. DFI was found to be above 20% in seven samples.

Significant differences were found in terms of andrological parameters in two groups with DFI above and below 20% ($p<0.05$). Epigenetic alterations in DNA repair genes BRCA1 and BRCA2 are thought to play a role in sperm DF. DFI findings in different groups of patients and epigenetic relationship to be revealed for the first time by this study will help understand the etiology of this condition. This study, preliminary results of which are presented herein, will proceed with increasing number of patients, which will enable us to better establish a link between epigenetics and andrological parameters

PS-07 23

Hatay İlinde Beta Talasemi Mutasyonları Dağılımının DNA Dizi Analizi Yöntemiyle Araştırılması

Eryılmaz Naciye¹, Duran Gülay Gülbol¹, Gunesacar Ramazan²

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Hatay

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Beta talasemi beta globin zincir sentezinin azalması veya yokluğu ile karakterize yaygın bir genetik hastalıktır. Beta talasemi Türkiye'de en yaygın kalıtsal hastalıklardan biridir. Bu çalışma Türkiye'nin Hatay bölgesindeki mutasyonları ve mutasyonların frekanslarını tespit etmek için planlanmıştır. Çalışmaya 30 beta talasemi majör, 65 beta talasemi intermedia ve 42 beta talasemi minör hastasını kapsayan toplam 137 hasta dahil edilmiştir. Hematolojik parametreler ölçülmüş ve mutasyonlar DNA dizi analizi yöntemiyle tespit edilmiştir. Çalışmamızda Türkiye'de ilk kez gösterilen, Kodon 98 G>A (Hb Köln) ve Kodon 126 T>C (Hb Beirut) isimli 2 mutasyonun da dahil olduğu 19 mutasyon tanımlanmıştır: IVS-I-110 (G>A, %22.63), IVS-I-1 (G>A, %13.14), IVS-II-745 (C>G, 10.58), IVS-I-6 (T>C, %10.22), Kodon 8 (-AA, %6.93), Kodon 39 (C>T, %4.74), Kodon 5 (-CT, %3.28), Kodon 44 (-C, %2.92), IVS-II-1 (G>A, %2.19), IVS-II-848 (C>A, %2.19), IVS-I-5 (G>C, %1.46), IVS-I-130 (G>C, %0.73), Kodon 17 (A>T, %0.73), Kodon 22/23/24 (-AAGTTGG, %0.73), Kodon 126 (Hb Beirut, %0.73), Kodon 98 (GTG->ATG, Hb Köln, %0.36), Kodon 90 (G>T, %0.36). Sonuçlarımızdan da anlaşılacağı üzere, Türkiye beta talasemi mutasyonları açısından heterojen olduğu için sınırlı sayıda mutasyon tarayan moleküler yöntemler ülkemiz için uygun değildir. Ülkemizde nadir görülen ve hemoglobinopatiye neden olan mutasyonların tespiti henüz yetersiz olan ulusal hemoglobinopati varyantları veri tabanının oluşturulmasına katkı sağlayabilir ve genetik danışmada karar verme sürecinde yol gösterici olabilir. Bu nedenle gerek prenatal gerekse postnatal beta talasemi tanısında DNA dizi analizi yönteminin uygulanmasını önermekteyiz. Bu çalışması ile Hatay bölgesinde beta talasemi mutasyon sıklığı ilk kez DNA dizi analizi yöntemiyle tespit edilmiş olup, bölgemizdeki beta talasemi mutasyonlarının tespitinin Türkiye'nin mutasyon haritasının oluşturulmasına yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.



Investigation of Beta Thalassemia Mutations in Hatay Region by DNA Sequencing Technique

Eryılmaz Naciye¹, Duran Gülay Gülbol¹, Gunesacar Ramazan²

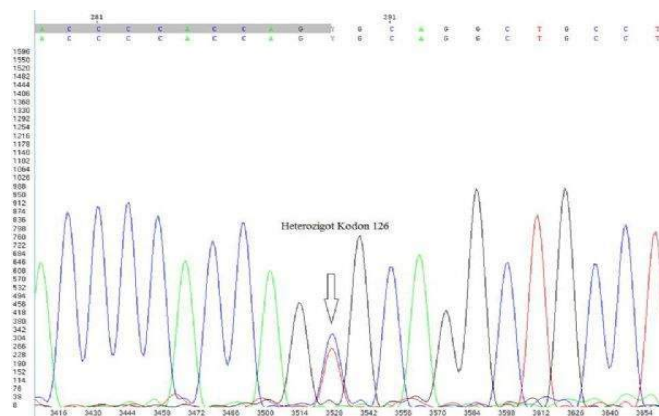
¹Mustafa Kemal University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Hatay

²Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Kahramanmaraş

This study was planned to determine the frequency of beta thalassemia mutations in Hatay region of Turkey. A total of 30 beta thalassemia major, 65 beta thalassemia intermedia and 42 beta thalassemia minor patients were included to the study. Hematological parameters of all patients were analyzed. To determine the mutations in thalassemia were evaluated by DNA sequencing technique. In this study, a total of 19 different mutations were identified. Among these mutations, Codon 98 G>A (Hb Koln) and Codon 126 T>C (Hb Beirut) have been reported for the first time with this study in Turkey: IVS-I-110 (G>A, 22.6%), IVS-I-1 (G>A, 13.1%), IVS-II-745 (C>G, 10.6%), IVS-I-6 (T>C, 10.2%), Codon 8 (-AA, 6.9%), Codon 39 (C>T, 4.7%), Codon 5 (-CT, 3.3%), Codon 44 (-C, 2.9%), IVS-II-1 (G>A, 2.2%), IVS-II-848 (C>A, 2.2%), IVS-I-5 (G>C, 1.5%), IVS-I-130 (G>C, 0.7%), Codon 17 (A>T, 0.7%), Codon 22/23/24 (-AAGTTGG, 0.7%), Codon 126 (Hb Beirut, 0.7%), Codon 98 (GTG->ATG, Hb Koln, 0.4%), Codon 90 (G>T, 0.4%). The determination of rarely mutations leading to haemoglobinopathy can be supported to a data base of hemoglobinopathy variants in Turkey. Also, it can be useful for the genetic counseling. Therefore, the DNA sequencing technique is suggested for both prenatal and postnatal diagnosis of the beta thalassemia. In this study, the frequency of beta thalassemia mutations in Hatay region was determined by DNA sequencing analysis method. We think that the determination of the these kinds of new mutations in beta thalassemia can be helpful to generate the mutation map of Turkey.

Heterozigot Kodon 126 mutasyonu elektroferogramı (Hb Beirut, T>C değişimi).

The electropherograms of heterozygous mutations in codon 126 (Hb Beirut, G>A exchange).

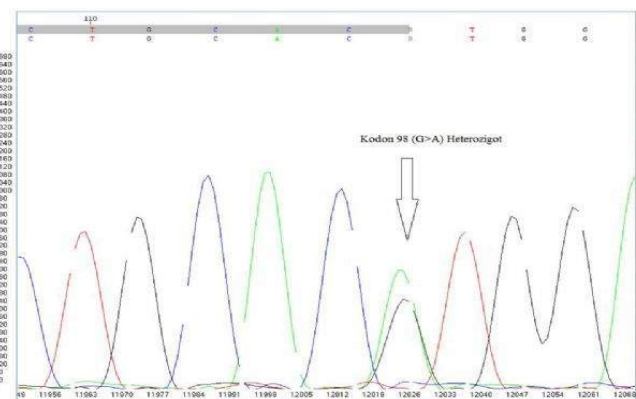


İşaretli sütun kodon 126'daki orijinal nükleotid olan Timin'in Sitozin'e dönüşümünü işaret etmektedir. GTG >GCG (Val->Ala).

The conversion of a DNA base from Thymine to cytosine in marked column codon 126. GTG >GCG (Val->Ala).

Heterozigot Kodon 98 mutasyonu elektroferogramı (Hb Köln, G>A değişimi).

The electropherograms of heterozygous mutations in codon 98 (Hb Köln, G>A exchange).



İşaretli sütun kodon 98'deki orijinal nükleotid olan Adenin'in Timin'e dönüşümünü işaret etmektedir. GTG >ATG (Val->Met)

The conversion of a DNA base from adenine to thymine in marked column codon 98. GTG >ATG (Val->Met)

PS-07 24

**Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Fas Gen -670 A/G,
Fas Ligand Gen -844 T/C Polimorfizimleri ve MEFV Gen
Mutasyonlarının Araştırılması**

Özel Emine Gülce¹, Duran Gülay Gülbol¹, Günesacar Ramazan²

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Hatay

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji
Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) otozomal resesif geçişli otoinflamatuar bir hastalıktır. Çalışmamızın amaçlarından biri, Fas gen -670 A/G ve FasL gen -844 T fonksiyonel polimorfizmleri ile AAA arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Bu amaçla 97 AAA hastası ve 70 sağlıklı kontrolde PCR-RFLP yöntemi ile Fas gen-670 A/G ve FasL gen -844 T/C fonksiyonel polimorfizmleri çalışılmıştır. Çalışmamızın diğer amacı ise Hatay'da yaşayan 97 hastanın 92'sinde DNA dizi analizi yöntemiyle MEFV geninin 2. ve 10. ekzon mutasyonlarının sıklığı ve dağılımını araştırmaktır. Çalışmamızda, FMF hastaları ve kontrol grubu arasında Fas gen-670 AG genotipi ve G alleli frekansı yönünden anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.34$). Buna karşın, FasL gen -844 TC genotipi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmakla birlikte ($p=0.01$), FasL gen -844 C alleli açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark bulunamamıştır ($p=0.91$). Ayrıca, hasta ve kontrol grupları arasında çalışılan her iki gen polimorfizmi açısından da fark bulunamamıştır.

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA TTITA
AGCTGT CAACGG AGCGT AGCGT AGCGT
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA
CGGATTC GAGTTC CGGATTC GAGTTC CGGATTC
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
GAGTTC GAGTTC GAGTTC
ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTTAT CTCTCA CATTTAT CTCTCA
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



²Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Hatay

³Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay

⁴Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

⁵Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Zootehni ve Hayvan Besleme Bölümü, Şanlıurfa

⁶Adana Numune Hastanesi

Bu çalışmada CRP +1059G/C ve ADE I/D polimorfizmleri ile akut koroner hastalığı arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Çalışmaya acil servise göğüs ağrısı sebebiyle müracaat eden ve akut koroner sendrom (AKS) tanısı konmuş hastalar ile koroner arter hastalığı bulunmayan (sağlıklı kontrol grubu) bireyler dahil edilmiştir. Çalışmada CRP +1059G/C ve ADE I/D gen polimorfizmlerinin varlığı PCR RFLP yöntemiyle araştırılmıştır. ADE I/D gen polimorfizmleri açısından hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde her iki grupta da ADE DD ve ADE ID sıklığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$), ADE II genotip yüzdesi hasta grubunda kontrol grubuna nazaran istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi ($p<0.032$). CRP G/C genotip dağılımında ise CRP GG, CRP GC ve CRP CC genotip frekansı açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Koroner arter hastaları arasında damar hastalığı (1 damar, 2 damar ve 3 damar) bulunanlarda ADE I/D genotip varlığı ile CRP G/C genotip varlığı açısından kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede farkların olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bunun yanında, koroner arter hastalığı bulunan ve hipertansif hastalarda ADE I/D genotip frekansı istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.033$). Ayrıca yine aynı grupta hipertansif (AKS tanılı hastalarda) CRP+1059G/C genotip sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.026$). Sonuç olarak; CRP +1059 G/C ve ADE I/D gen polimorfizmlerinin AKS tanısı konmuş hastalarda koroner arter hastalığıyla ilişkili bir genetik gösterge olabileceğini göstermektedir. CRP +1059 G/C ve ADE I/D polimorfizmleri kardiyovasküler hastalıklarda bir risk faktörü olarak dikkate alınabileceğini düşünmekteyiz.

The relationship between acute coronary artery diseases with C-reactive protein +1059 G>C and Angiotensin-Converting Enzyme I/D Gene polymorphisms

Fansa İyad¹, Duran Gülay Gülbol², Duran Nizami³, Jenedi Kemal³, Önlens Cansu³, Miraloğlu Meral⁴, Yığın Akın⁵, Küçükcan Akif⁶

¹Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Hatay

²Mustafa Kemal University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Hatay

³Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Medical Microbiology Department, Hatay

⁴Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Adana

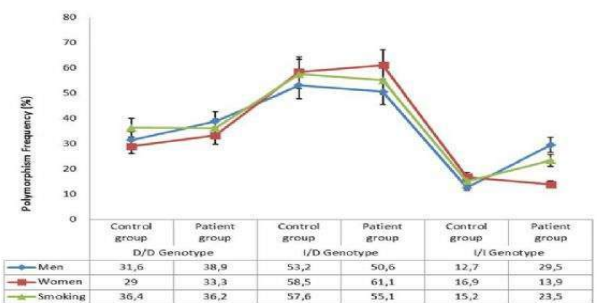
⁵Harran University, Faculty of Veterinary Science, of Animal Nutrition and Nutritional Diseases, Sanliurfa

⁶Adana Numune Hospital

The present study is aimed to study the association between coronary artery disease with C-reactive protein +1059 G>C and Angiotensin-Converting Enzyme I/D Gene polymorphisms. The patients with acute coronary syndrome (ACS) who presented with chest pain, and healthy controls with no evidence of ACS were included to the study. In this study, the frequency of C-reactive protein +1059 G>C and Angiotensin-Converting Enzyme I/D Gene polymorphisms were investigated by PCR-RFLP technique. While there was no statistical significant difference between the patient and control groups in terms of ACE I/D gene polymorphisms ($p>0.05$), the percentage of ACE I/D genotypes in the patient group was found to be statistically significantly higher than the control group ($p<0.032$). When, CRP G/C genotype distribution was examined, statistically significant differences were not determined between the patient group and control group in terms of the frequency of CRP GG, CRP GC and CC genotypes was detected ($p>0.05$). Presence of ACE I/D and CRP G/C genotypes was statistically higher than the healthy control group in the patients with single or multivessel (single vessel, two vessels, three vessels) coronary artery ($p<0.05$). In addition, the frequency of ACE I/D genotype was statistically significantly higher in patients with hypertension and coronary artery disease ($p<0.033$). In addition, CRP +1059 G/C genotype frequency was significantly higher than the control group in patients with hypertension and coronary artery disease ($p<0.026$). In conclusion, we think CRP +1059 G/C and ACE I/D gene polymorphisms might be important genetic markers associated with coronary artery disease.

Akut koroner sendrom tanılı hastalar ile kontrol grubunda ADE I/D polimorfizm sıklığı.

Frequency of ACE I/D polymorphisms in the patients diagnosed with acute coronary syndrome and control group.

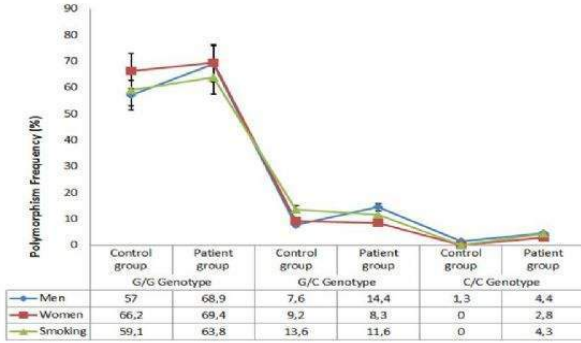


	Control -Hasta		Control -Hasta		Control -Hasta	
	D/D genotip	I/D genotip	I/D genotip	I/I genotip	I/I genotip	I/I genotip
Erkek	25/79(31,6%)	35/6(38,9%)	42/79(53,2%)	48/50(50,6%)	10/79(12,7%)	26/88(29,5%)
Kadın	19/65(29,2%)	12/36(33,3%)	38/65(58,5%)	22/36(61,1%)	11/65(16,9%)	5/36(13,9%)
p	0,754	0,560	0,524	0,284	0,471	0,068
Sigara	24/66(36,4%)	25/69(36,2%)	38/66(57,6%)	38/69(55,1%)	10/66(15,2%)	16/68(23,5%)
p	0,164	0,726	0,654	0,795	0,859	0,805



Akut koroner sendrom tanılı hastalar ile kontrol grubunda CRP +1059 G/C polimorfizm sıklığı.

Frequency of CRP +1059 G/C polymorphisms in the patients diagnosed with acute coronary syndrome and control group.



	Control-Hasta G/G genotip	Control-Hasta G/C genotip	Control-Hasta C/C genotip
Erkek	45/79(57,0%)	62/90(68,9%)	6/79(7,6%)
Kadın	43/65(66,2%)	25/36(69,4%)	6/65(9,2%)
p	0,260	0,951	0,724
Sigara	39/66(59,1%)	44/69(63,8%)	9/66(13,6%)
p	0,647	0,178	0,634

PS-07 26

Uterin miyom gelişiminde leptin (rs7799039) ve leptin reseptörü (rs1137101) gen polimorfizmlerinin rolü

Turhan Nilgün¹, Gökdoğan Edgünlü Tuba², Akbaba Eren¹, Deveer Rüya¹, Kasap Burcu¹

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıklarının ve Doğum Anabilimdalı

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Amaç: Uterin leiomyom (ULM) oluşumunun moleküler patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda, çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörlerin de ULM oluşumunda etkili olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın amacı leptin (rs7799039) ve leptin reseptörü (rs1137101) gen polimorfizmleri ve ULM gelişme riski arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmektir.

Çalışma Planı: Çalışmamıza, ULM 103 perimenopozal (40-51 yaş) hasta ve aynı coğrafi bölgede yaşayan yaş uyumlu 82 sağlıklı perimenopozal (40-51 yaş) birey dahil edildi. Serum östradiol (E2), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve hemoglobin düzeyleri ölçüldü. Leptin (rs7799039) ve leptin reseptörü (rs1137101) geni polimorfizmleri polimeraz zincir reaksiyonu -restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) analizi kullanılarak belirlendi. Leptin ve leptin reseptör genleri polimorfik dağılımları ULM ve kontrol grupları arasında ve ULM alt içinde karşılaştırıldı.

Bulgular: FSH düzeyi ortalama değeri myom grubunda 62.13 (5,00-64,2) kontrol grubunda 32.46 (0.53-81.2) mIU/ olarak tespit edildi (p <0.001). E2 seviyesi miyomu grubunda 114,94 (7,03-563) pg / ml ve kontrol grubunda 29.08 (2,11-134,7) ug / ml olarak belirlendi (p <0.001). Genotip ve allel analizi sonuçlarına göre leptin geni rs7799039 (p = 0.004, OR = 0.380,% 95 CI = 0,173-0,837) ve leptin reseptör geni rs1137101 (p = 0.020 OR = 0.326% 95 CI = 0,144-

0,736)polimorfizmleri ile ULM arasında belirgin bir ilişki tespit edilmiştir.

Sonuç: Elde ettiğimiz veriler, leptin (rs7799039) ve leptin reseptör (rs1137101) gen polimorfizmlerinin ULM gelişimi ve ULM lokalizasyon tercihinin duyarlılığını etkileyebileceğini göstermektedir.

Role of leptin (rs7799039) and leptin receptor (rs1137101) gene polymorphisms in the development of uterine leiomyoma

Turhan Nilgün¹, Gökdoğan Edgünlü Tuba², Akbaba Eren¹, Deveer Rüya¹, Kasap Burcu¹

¹Muğla Sıtkı Koçman University Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology

²Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Health Sciences

Objective: The molecular pathogenesis of uterine leiomyoma (ULM) is still not understood. Recently, genetic factors besides the environmental factors have been identified to contribute to the risk of ULM development. The aim of our study was to evaluate whether there is an association between leptin (rs7799039) and leptin receptor (rs1137101) gene polymorphisms and risk of ULM development.

Study Design: This cross-sectional, clinical study included 103 perimenopausal (40-51 years old) patients who have ULM and age-matched 82 healthy perimenopausal (40-51 years old) controls from the same geographic area. Serum estradiol (E2), Follicle Stimulating Hormone (FSH) and hemoglobin levels were measured. Leptin (rs7799039) and leptin receptor (rs1137101) gene polymorphisms were determined by using polymerase chain reaction-based restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) assay. Polymorphic distributions of leptin and leptin receptor genes were compared between ULM and control groups and within ULM subgroups.

Results: Median FSH level was 62.13 (5.00-64.2) in myoma group and 32.46 (0.53-81.2) mIU/ml in control group (p<0.001). Median E2 level was 114.94 (7.03-563) pg/ml in myoma group and 29.08 (2.11-134.7) pg/ml in control group (p<0.001). According to genotype and alleles analyzing of rs7799039 and rs1137101, there was a significant relationship between increased risk of ULM and leptin gene rs7799039 polymorphism (p=0.004, OR=0.380, 95% CI=0.173-0.837) and leptin receptor rs1137101 gene polymorphism (p=0.020 OR= 0.326 95% CI =0.144-0.736).

Conclusions: The results suggest that leptin (rs7799039) and leptin receptor (rs1137101) gene polymorphisms might affect susceptibility to ULM development and preference of ULM localization.



PS-07 27

GPR30 geni varyantlarının Uterin Miyomlara etkisi var mıdır?

Kasap Burcu¹, Turhan Nilgün¹, Gökdoğan Edgünlü Tuba², Duran Müzeyyen¹, Akbaba Eren¹, Öner Gökalp¹

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Amaç: G protein bağlı reseptör (GPR30) yeni bir estrogen reseptörü olup miyom oluşumunda yüksek oranda sentezlendiği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı GPR30 geni tek nükleotid polimorfizmlerinin perimenapozal kadınlardaki uterin miyomlar için risk oluşturup oluşturmadığını belirlemektir.

Yöntem: Çalışmamıza 78 perimenopozal sağlıklı kadın ve uterus miyomu olan 111 perimenopozal kadın dahil edildi. Follicle Stimulating Hormon ve östradiol düzeyleri ölçüldü. Amplifikasyon refrakter mutasyon sistemi-polimeraz zincir reaksiyonu (ARMS-PCR) yöntemi ile GPR30 geni (rs3808350, rs3808351 ve rs11544331) genotiplmeleri yapıldı.

Bulgular: Medyan FSH seviyesinin kontrol grubunda Miyom grubuna kıyasla daha yüksek (63 IU/l vs 10 IU/l, p=0.000) ve E2 düzeyinin ise Miyom grubunda daha yüksek olduğu (86 pg/mL vs 9.3 pg/mL, p=0.000) belirlenmiştir. rs3808351 polimorfizmine ait G alleli sıklığı uterin leiomyoma hastalarda daha yüksek tespit edilmiştir. rs3808350 ve rs3808351 polimorfizmlerinin GG genotiplerinin uterin miyomu gelişimi için bir riski arttırdığı göstermiştir. GGC haplotipi de uterin miyomu gelişme riskini artırdığı belirlenmiştir. Ayrıca, GPR30 geni rs3808351 polimorfizmi GG genotipi ve rs3808351 polimorfizminin G alleli tek uterin miyoma sahip olma riskini artırdığı tespit edilmiştir.

Sonuçlar: Çalışmamızın sonucunda Türk Popülasyonunda, GPR30 geni rs3808351 polimorfizmi G alleli ve GG genotipi varlığının uterin miyom gelişime ve sayısı açısından risk oluşturabileceği öne sürülmüştür.

Does GPR30 gene variant effect on Uterine Leiomyoma?

Kasap Burcu¹, Turhan Nilgün¹, Gökdoğan Edgünlü Tuba², Duran Müzeyyen¹, Akbaba Eren¹, Öner Gökalp¹

¹Muğla Sıtkı Koçman University Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology

²Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Health Sciences

Aim: The G protein coupled receptor, GPR30, a novel estrogen receptor, has been shown to be incredibly expressed in uterine leiomyomas. The aim of the present study was to determine whether GPR30 single nucleotide polymorphisms were related to the risk and characteristics of uterine leiomyoma in perimenopausal women.

Methods: The study population consisted of 78 perimenopausal healthy women and 111 perimenopausal women with uterine leiomyoma. Follicle stimulating hormone and estradiol levels were measured. Amplification refractory mutation system polymerase chain reaction approach (ARMS-PCR) was used for genotyping of the GPR30 gene (rs3808350, rs3808351 and rs11544331).

Results: The median FSH level was higher in the control group (63 IU/l vs 10 IU/l, $p=0.000$) and the median E2 level was higher in the uterine leiomyoma group (86 pg/mL vs 9.3 pg/mL, $p=0.000$). The frequency of G allele of rs3808351 was higher in uterine leiomyoma patients. GG genotype of both rs3808350 and rs3808351 polymorphisms showed an increased risk for uterine leiomyoma development. GGC haplotype also increases the risk of uterine leiomyoma development. However, GG genotype of GPR30 rs3808351 polymorphism and G allele of GPR30 rs3808351 polymorphism increase the risk for having only one uterine leiomyoma.

Conclusions: The results of our study suggest that the presence of GG genotype of GPR30 rs3808351 polymorphism and G allele of GPR30 rs3808351 polymorphism might affect both the uterine leiomyoma number and the risk of uterine leiomyoma development in Turkish population.

PS-07 28

Genotipik veri seti kalitesinin sığır tüberkülozu genom ilişki analizine olan etkileri

Karacaören Burak

Akdeniz Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootečni Bölümü, Antalya, Türkiye

Hayvanların hastalıkları ile ilişkili tekil nükleotid polimorfizmler (TNP) genom tabanlı ilişki çalışmaları (GTİÇ) ile belirlenebilir. GTİÇ'nin sonucu hem fenotipik hem de genotipik veri setlerinin kalitesine bağlı olacaktır. Yanlış veya doğru pozitif sonuçlar kalite kontrol ölçütlerine göre elde edilebilir. Bu çalışmanın amacı farklı kalite kontrol ölçütlerinin (en az allel sıklığı (EAAS), genotipik çağırma oranları, bireysel çağırma oranları, ortak durum benzerliği) Tüberküloz genom ilişki sonuçlarına olan etkisinin incelenmesidir. Veriseti 1151 Holsteyn Frisean sığırından elde edildi. Sığırlar 617885 SNP Çip ile genotiplendi. %1 ve %5 allel sıklıkları için 10 ve 44783 TNP veri seti dışına çıkartıldı, 0.90 çağırma oranları (hayvanlar ve TNP için) ile 617875 ve 573102 TNP elde edildi. 0.01 EAAS ve 0.05 EAAS için ortak durum benzerliği 0.72 (0.009) 0.69 (0.008) olarak bulundu. 0.01 EAAS ve 0.05 EAAS için ortalama heterozigotluk 0.36 (0.01) and 0.38 (0.01) olarak bulundu. Bütüncül olarak kabul edilebilecek kalite kontrol ölçütleri ve eşiklerini belirlemek zordur. Bunun en önemli nedeni popülasyonlar içi ve arası çeşitli varyasyon kaynaklarıdır. Bütüncül yaklaşımlar ile kalite kontrol süreçlerinin farklı bağıntı dengesizlikleri, kalıtım dereceleri, popülasyon büyüklüğü ve yapısı ile ilişkilerinin incelenmesi ihtiyaç arz etmektedir.

The effect of quality of the genotypic dataset to genome wide association study of bovine tuberculosis

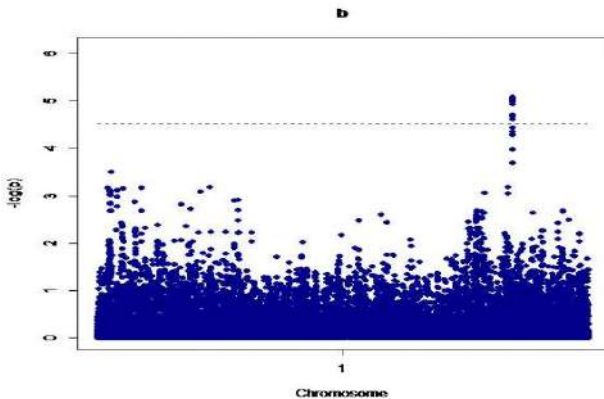
Karacaören Burak

Akdeniz University, Faculty of Agriculture, Department of Animal Science, Antalya, Turkey

Genome-wide association studies (GWAS) has used to detect single nucleotide polymorphisms (SNPs) related with various animal diseases. The outcome of GWAS will be based on quality of the both phenotypic and genotypic datasets. False positive (or negative) associations could be obtained due to quality control measures The objectives of this study were to investigate different quality measures (minor allele frequencies (MAF), genotypic call rates, individual call rates, identity by state) by the bovine tuberculosis GWA data set. The dataset was obtained from 1151 Holstein -Friesian cows. Animals were genotyped using 617885 SNPChip. We excluded 10 SNPs by $MAF < 1\%$, 44783 SNPs $MAF < 5\%$, 0.90 call rate for both animals and SNPs leaving 617875 SNPs and 573102 SNPs in the analyses. Mean identity by state was found to be 0.72 (0.009) 0.69 (0.008) using $MAF 0.01$ and $MAF 0.05$ respectively. Mean of heterozygosity were found to be 0.36 (0.01) and 0.38 (0.01) by $MAF 0.01$ and $MAF 0.05$ respectively. It is difficult to suggest universally acceptable QC measures and their thresholds due to sources of variations between and within populations. Additional analytical approaches and studies are needed to evaluate the effects of QC measures to GWAS under various scenarios including (but not limited to) level of heritability, linkage disequilibrium, population structure and population size

Şekil 1: 13. Kromozom SNPleri ile elde edilen $-\log_{10}$ (p değerleri) manhattan şekli (kalite kontrol ölçütleri kullanılmamıştır)

Figure 1: Manhattan plots of $-\log_{10}$ (P values) using 13th chromosome SNPs (without quality control filters)



PS-07 29

Down Sendromlu Hastalarda MEF2C Gen Polimorfizm nin Kardiyak Patolojiler ile İlişkisinin Araştırılması

Kargün Kürşat¹, Ayaz Tüylü Berrin², Kara Murat³, İlhan Selçuk⁴, Yılmaz Erdal⁵, Kalkan Murat⁶

¹Fırat Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Elazığ

²Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Muğla

⁴Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Elazığ

⁵Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Elazığ

⁶Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Elazığ

Amaç: Çalışmamızda, Down Sendromlu çocuklarda MEF2C gen polimorfizmlerinin araştırılması, sağlıklı kontrollere göre sıklıklarının karşılaştırılması ve Down Sendromuyla anlamlı oranda ilişkili olduğu saptanan allellerle, Down Sendromunda sık rastlanan kardiyak malformasyonlar arasındaki muhtemel ilişkilerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda, Down Sendromlu olguların 58'i (% 58) kız, 42'si (% 42) ise erkek cinsiyette olup, yaş ortalaması 3.19 ± 3.79 ay idi. Olguların anne yaş ortalaması 36.86 ± 6.67 olarak tespit edildi. Çalışma kan hücrelerinden elde edilen DNA'lar Real Time PCR yöntemi ile polimorfizm tespit edilmiştir.

Bulgular: Olguların %18'inde VSD, %18'inde ASD, %11'inde PDA, %7'sinde AVSD tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu allel frekansları ile kardiyak malformasyonlar arasında ilişki analizinde, ASD'si olan hastalar ile olmayan hastalar arasında allel dağılımı açısından anlamlı farklılık olduğu belirlenmemiştir. MEF2C üzerindeki rs11951031, rs12521522, rs17421627 gen bölgelerine ait allellerinin hasta ve kontrole göre frekans karşılaştırılması neticesinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$).

Tartışma: Yapılan bu çalışmanın daha geniş bir hasta grubu ve farklı rs'lerin belirlenmesi ile çok daha yararlı sonuçlar elde edileceği düşünülmektedir.

Sonuç: Sonuç olarak, çalışma evrenimizin kapsadığı Elazığ ve çevresi Down Sendromlu olgularından oluşan populasyonda, ASD ve VSD'nin en fazla rastlanılan patolojiler olduğu ve saptanan malformasyonlar arasında AVSD oranlarının en düşük olduğu gözlenmiştir. Down Sendromu vakalarında kontrol grubuna göre anlamlı frekans dağılımı farklılığı olduğu ve Down Sendromlu olgularda kardiyak malformasyonları olan vakalarda, allel dağılım farklılığının anlamlı rolü olmadığı görülmüştür.

Investigation of relationship between MEF2C gene polymorphism and cardiac abnormalities in patients with Down syndrome

Kargün Kürşat¹, Ayaz Tüylü Berrin², Kara Murat³, İlhan Selçuk⁴,
Yılmaz Erdal⁵, Kalkan Murat⁶

¹*Firat University School of Health, Elazığ*

²Anadolu University Faculty of Science Department of Molecular Biology,
Eskişehir

³Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine Department of Internal Medical Sciences Medical Genetic Department, Muğla

⁴Firat University Faculty of Department of Medicine Pharmacology, Elazığ

⁵Firat University Faculty of Department of Medicine Pediatric Cardiology,
Elazığ

⁶Firat University Faculty of Veterinary Medicine Department of Animal Nutrition and Nutritional Diseases, Elazığ

Objective: In this study, it was aimed to investigate CREB1 gene polymorphisms in children with Down syndrome, to compare frequency of these polymorphisms with healthy controls, and to reveal potential relationships between alleles detected to have significant relationship with Down syndrome and cardiac malformation frequently seen in Down syndrome.

Materials-Methods: Of the patients with Down syndrome, 58 (58%) were girls and 42 (42%) were boys with a mean age of 3.19 ± 3.79 months. Mean maternal age was 36.86 ± 6.67 years. Polymorphism was detected in DNAs obtained from blood by using real-time PCR method.

Findings: There was VSD in 18%, ASD in 18%, PDA in 11% and AVSD in 7% of the patients. In the correlation analysis between cardiac malformation and allele frequencies, no significant difference was detected in allele frequency between patients with or without ASD. Significant differences was detected in the frequency of MEF2C rs11951031, rs12521522 and rs17421627 alleles between patients and controls ($p < 0.05$).

Discussion: We think that larger sample size and identification of different rs will provide more conclusive results.

Conclusions: In conclusion, it was found that ASD and VSD are more common anomalies and AVSD has lowest incidence in our sample involving patients with Down syndrome from Elazığ province. It was seen that there was a significant difference in the frequency distribution between patients and controls and that the difference in the frequency distribution had no significant role in Down patients with cardiac malformation.

PS-07 30

Morbid obez bireylerde IGF2BP2 gen polimorfizminin incelenmesi

Kargün Kürşat¹, Deveci Derya³, Kırkıl Cüneyt², Cambay Zefer³, Kara Murat⁴, Aygen Erhan², Yiğit Mehmet Volkan², Turgut Musa⁵

¹Fırat Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Elazığ

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Elazığ

³Fırat Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Elazığ

*⁴Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Muğla*

⁵Fırat Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, Elazığ

Amaç: Obezite diyabet, hipertansiyon ve bazı kanser türleri gibi bir çok kronik hastalıkla ilişkilidir. IGF2BP2'nin β hücre fonksiyonu ile güçlü ilişkisi, IGF2 posttranslasyonu düzenlenmesiyle sağlanır. IGF2BP2 geninin çeşitli varyasyonlarının T2DM (Tip 2 Diabetes Mellitus) ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Bu çalışmada Türk hastalarda IGF2BP2 ve obezite etkileşimini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmada 100 hasta 100 kontrol alınmıştır. Hasta yaş 39 (17-58 yaş arasında) ortalama VKİ (vucut kitle indeksi) 44.9±11.2 (40.1-57.4 arasında), olup, kan hücrelerinden elde edilen DNA'lar Real Time PCR yöntemi ile polimorfizm tespit edilmiştir.

Bulgular: Yapılan çalışmada elde edilen sonuçlarda IGF2BP2 genine ait rs2254137 ve rs4402960'nin hastaların kontrollere göre allel frekansları ve gen polimorfizmde anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tartışma: Daha önce farklı toplumlarda yapılan çalışmalar ile bizim toplumumuz üzerinde de aynı özellikler gözlenmektedir.

Sonuç: Yapılan çalışma sonucunda IGF2BP2 genin belirlenen rs'lerinin diyabet ile olan ilişkisinin obeziteye yönelik herhangi bir sorunun olmadığı görülmüştür. Bu bağlamda bu hasta grubunda daha iyi sonuçlar alabilmek için daha geniş çalışmalar yapılması gerektiği kanısındayız.

Investigation of IGF2BP2 gene polymorphism in morbid obese individuals

Kargün Kürşat¹, Deveci Derya³, Kırkıl Cüneyt², Cambay Zefer³, Kara Murat⁴, Aygen Erhan², Yiğit Mehmet Volkan², Turgut Musa⁵

1Firat University School of Health, Elazığ

²*Firat University Faculty of Medicine Surgical Medical Sciences Department of General Surgery, Elazığ*

³Firat University Vocational School of Health Services, Elazığ

⁴Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine Department of Internal Medical Sciences Medical Genetic Department, Muğla

⁵*Firat University Faculty of Sport Sciences, Elaziğ*

Objective: Obesity is associated with several chronic diseases including diabetes mellitus, hypertension and certain cancers. The strong relationship of IGF2BP2 with β cell function is regulated by post-translation of IGF2. The relationship between type 2 diabetes mellitus and several variations of IGF2BP2 gene was investigated in many studies. In this study, it was aimed to assess interaction between IGF2BP2 and obesity in Turkish population.

Material-Methods: The study included 100 patient and 100 healthy controls. Median age was 39 years (range: 17-58 years) and mean BMI was 44.9±11.2 (range: 40-1-57.4). Polymorphism was studied in DNAs obtained from blood by using real-time PCR method.

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA TTTA
 AGCTTT GATCGG GATCGG GATCGG GATCGG GATCGG
 GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
 TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
 CCGTCA TACGCG CCGTCA TACGCG CCGTCA TACGCG
 ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
 GGAGTG GGAGTG GGAGTG
 ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG
 AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA
 AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
 CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
 AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Findings: No significant differences were detected in frequencies and gene polymorphisms of IGF2NP2 rs22541137 and rs4402960 alleles between patients and controls.

Discussion: Similar characteristics are observed in our population with those found in studies previously performed on different populations

Conclusion: In conclusion, it was seen that the relationship between identified IGF2BP2 rs and diabetes mellitus has no problem in terms of obesity. In this context, we think that further studies with large sample size are needed to better elucidate this issue

PS-07 31

Polikistik Over Sendromu'nda (PKOS) Granüloza Hücrelerinin mikroRNA (miRNA) İfade Profiline Belirlenmesi

Aydos Alp¹, Gürel Aykut², Öztemur Yasemin¹, Kaya Cemil³, Aksu Tarık⁴, Gür Dedeoğlu Bala¹

¹Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara

²HRS Kadın Hastanesi, Tüp Bebek Ünitesi, Ankara

³TOBB ETÜ Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Birimi, Ankara

⁴HRS Kadın Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Birimi, Ankara

Polikistik over sendromu (PKOS) anovulatuvar infertilitenin en sık rastlanan sebeplerinden biridir ve hirsutizm, obezite, insulin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkisi bilinmektedir. MikroRNA'lar (miRNA) gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynayan ve protein kodlamayan, 21-25 baz uzunluğunda endojen küçük RNA molekülleridir ve insan genlerinin %60'ı miRNA'lar tarafından düzenlenmektedir. miRNA'ların yumurtalıklarda ve oosit hücrelerindeki ifade profil çalışmaları henüz başlangıç aşamasındadır ve yumurtalıkta, oositlerde ya da yumurtalık somatik hücrelerinde (teka, granüloza, kumulus), ifade olan miRNA'ların PKOS gibi infertiliteye sebep olan hastalıklardaki rolü henüz ortaya konmamıştır. Bu çalışma PKOS'ta oosit mikroçevresini oluşturan somatik hücrelerden biri olan granüloza hücrelerinde miRNA profilinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında infertilite sebebi ile IVF tedavisine başvuran 14 PKOS hastası ve 12 normal bireyden elde edilen granüloza hücreleri ile miRNA mikrodizin çalışması gerçekleştirilmiştir. Mikrodizin verilerinin analizi sonucunda PKOS'ta normal bireylere göre anlamlı olarak farklılık gösteren 14 adet miRNA bulunmuştur. miRNA'lara ait tahmini hedef genler ve rol aldıkları yollar veritabanları aracılığıyla belirlenmiştir.

Anlamlı olarak farklılık gösteren miRNA'ların olası hedefleri daha önce PKOS ile ilişkilendirilmiştir ve PKOS'ta etkin olduğu tespit edilen MAPK, TGF-β, steroidogenez, insülin gibi sinyal yollarında görev aldıkları tespit edilmiştir. Bu çalışmada elde edilen veriler miRNA'ların yumurta mikroçevresindeki moleküler düzenlemede aktif rol alabileceklerine dikkat çekmektedir. Bu çalışma 112S579

numaralı TÜBİTAK projesi ile desteklenmiştir.

Identification of microRNA (miRNA) Expression Profile in Granulosa Cells in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

Aydos Alp¹, Gürel Aykut², Öztemur Yasemin¹, Kaya Cemil³, Aksu Tarık⁴, Gür Dedeoğlu Bala¹

¹Ankara University, Biotechnology Institute, Ankara

²HRS Women Hospital, Test Tube Babies Unit, Ankara

³TOBB ETU Hospital, Gynecology and Obstetrics Department, Ankara

⁴HRS Women Hospital, Gynecology and Obstetrics Department, Ankara

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder and is the most common cause of anovulatory infertility that is related with hirsutism, obesity, insulin resistance and hyperinsulemia. MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs regulating gene expression and up to 60% of human protein coding genes are expected to be regulated by miRNAs. miRNA expression studies in the oocytes and ovaries are still immature and the roles of miRNAs expressed in oocytes or ovarian somatic cells (theca, granulosa, cumulus), have still not been revealed in reproductive infertility disorders such as PCOS. In this study the expression profiles of miRNAs in granulosa cells one of the somatic cells of oocyte microenvironment, was identified in PCOS. miRNA microarray analysis was conducted with granulosa cells obtained from 14 PCOS patients and 12 healthy controls during in vitro fertilization procedure. At the end of microarray data analysis 14 miRNAs were found to be differentially expressed significantly in PCOS patients compared to normal controls. The identification of predicted target genes of these 14 miRNAs and the pathway enrichment analysis was performed by databases. As a result of the study miRNAs that have not been previously associated with PCOS were identified. The potential targets of aforementioned miRNAs were enriched in pathways like MAPK, TGF-β, ovarian steroidogenesis, insulin signaling, which were previously associated with PCOS. The results obtained from this study pointed out the active roles of miRNAs in the molecular regulation of oocyte microenvironment. This work has been supported by grants from TUBITAK with project number 112S579.

PS-07 32

Kronik Hepatit B Hastalarında IL28B Gen Polimorfizimleri ve Gen Ekspresyonunun İncelenmesi

Kargün Kürşat¹, Alandağ Celal², Demirel Ulvi³, Kara Murat⁴

¹Firat Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Elazığ

²Darende Hulusi Efendi Devlet Hastanesi, Malatya

³Firat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Elazığ

⁴Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Muğla

TCCACG AAGCGG AGCTCT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TAC TGC ACACCATCT GGAATTG ATAAGGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTTCTCA AGGCGC GGCTAG CCGTAA AAGGCA TTTA AAGCTT AACGGG GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TAC TGC ACACCATCT GGAATTG ATAAGGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTTCTCA AGGCGC GGCTAG AGTG TCCACG AAGCGG AGCTCT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TAC TGC ACACCATCT GGAATTG ATAAGGTTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTTCTCA AGGCGC GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Amaç: Son zamanlarda HCV enfeksiyonunda olduğu gibi; IL28B gen polimorfizminin KHB enfeksiyonu prognozu, tedaviye cevabı, komplikasyon riski üzerine etkisini araştıran çalışmalar yayınlanmaktadır. Bu çalışma Türkiye Elazığ ili civarındaki KHB hastalarında; IL28B polimorfizm taraması yapmak ve IL28B ekspresyonu ile HB enfeksiyonuna yakınlık, viral temizlenme, hastalık progresyonu, viral yük ve karaciğer inflamasyonu arasında ilişkinin olup olmadığının araştırılmak amacıyla yapıldı.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda KHB (n=117) ve GHB (n=29) grupları IL28B geni rs12979860 ve rs12980275 gen bölgesi polimorfizmleri ve ekspresyonlar açısından karşılaştırıldı. Kandan elde edilen DNA'lar ve RNA'lar ayrı ayrı Real Time PCR yöntemi ile polimorfizm ve ekspresyon tespiti yapılmıştır.

Bulgular: rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi oranları açısından bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.835). Buna göre rs12979860 gen bölgesi polimorfizmi HB enfeksiyonunun spontan klirensinde etkili değildi. Ayrıca IL28B ekspresyonu ile viral yük arasında ilişki tespit edilmedi.

Tartışma: Yapılan bu çalışmada IL28B gen ekspresyonu serum düzeyleriyle viral yük arasında ters korelasyon olduğu bildirilmiştir. Fakat çalışmamızda IL28B ekspresyonu ile viral yük arasında ilişki tespit edilmedi. IL28B ekspresyon düzeyi ve HBeAg durumu ile IL28B gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Çalışmamız bölgemizde bu konuda yapılan ilk çalışma olması açısından önemlidir.

Sonuç: Sonuç olarak KHC'nin aksine KHB'de IL28B gen polimorfizmi açısından sadece rs12980275 SNP'leri açısından anlamlı fark tespit edildi. KHC'de olduğu gibi KHB enfeksiyonunda enfeksiyonun akıbetinin saptanmasında tedaviye cevabın belirlenmesinde farklı gen polimorfizimleri üzerinde yapılacak çalışmalar prediktör faktörler olarak klinik uygulamaya girebilir.

Investigation of IL28B gene polymorphism and gene expressions in patients with chronic hepatitis B

Kargün Kürşat¹, Alandağ Celal², Demirel Ulvi³, Kara Murat⁴

¹Fırat Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Elazığ

²Darende Hulusi Efendi State Hospital, Malatya

³Fırat University Hospital Department of Gastroenterology, Elazığ

⁴Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine Department of Internal Medical Sciences Medical Genetic Department, Muğla

Objective: In recent years, studies investigating prognosis, treatment response and complication risk of chronic HBV infection have been published, as in HCV infections. This study was conducted to screen IL28B polymorphism in patients with chronic HBV infection in Elazığ Province and to investigate whether there is an association between IL28B polymorphism and predisposition of HBV infection, viral clearance, disease progression and hepatic inflammation.

Material-Methods: In our study, IL28B rs12979860 and rs12980275 polymorphisms were compared between KHB (n=117) and GHB groups (n=29). Polymorphism and expression was studied in DNAs

and RNAs obtained from blood by using real-time PCR method.

Findings: No significant difference was found in frequency of IL28B rs12979860 polymorphism between groups (p=0.835). Thus, IL28B rs12979860 polymorphism has no role in the clearance of HBV infection. No significant correlation was detected between IL28B gene expression and viral load.

Discussion: In a previous study, a negative correlation was reported between serum IL28B gene expression level and viral load; however, no such correlation was detected in our study. No significant correlation was detected between IL28B gene expression level and HBeAg status and IL28B gene polymorphism. This is the first study on this issue.

Conclusion: In conclusion, only significant difference was detected in rs12980275 SNPs in terms of IL28B gene polymorphism in chronic HBV on contrary to chronic HCV. As in chronic HCV, studies on different gene polymorphisms to identify treatment response in order to detect prognosis of chronic HBV infection can emerge into clinical practice as predictive factors.

PS-07 33

Akciğer Kanserlerinde Survivin Geninin Promotör Metilasyon Değişimlerinin Araştırılması

Budak Metin¹, Ünlü Ayhan¹, Yalçın Ömer², Sipahi Tammam¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Edirne

²Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa

Survivin, apoptoz inhibitör ailesi (IAP) üyesi bir protein olup apoptozu ya da programlanmış hücre ölümünü negatif olarak kontrol eden bir proteindir. Survivin yokluğunda ya da azlığında tümör büyümesinde yavaşlama ve apoptozda artış gözlenmiştir. Bu bilgiler survivin proteininin kanser tedavilerinde yeni bir hedef olarak görülmesini sağlamıştır. DNA metilasyonu omurgalı genomunda CpG (Sitodizin-fosfat-Guanin) dizilerinde görülen ve bu buradaki sitozinin metil grubu eklenerek 5-metil-Sitozin şekline dönüşmesiyle gerçekleşir. Bizim bu çalışmamızda amacımız 75 adet akciğer kanserli hastaların normal ve tümör parafine gömülmüş dokularında DNA izolasyonu ve bi-sülfid modifikasyonu sonrasında survivin geninin promotör bölgesinde metilasyona uğraması muhtemel bölgelerini bir web tabanlı program olan MethPrimer ile bulunup bu bölgeye spesifik primerler dizayn ederek Metilasyon Spesifik- PCR ile araştırmak ve kanser ile ilişkisini bulmaktır. Çalıştığımız grupta 22 örnekte hiç metilasyon görülmemiş iken 53 örneğin 24 (%45)'ünde survivin geninin promotör bölgesinde metilasyon olduğu ve tümör eşlerinde metilasyonun azaldığı görülmüştür. Ayrıca bu örneklerin immünohistokimya boyanması ile survivin protein varlığı da normal dokuya göre bir artış olduğu görülmüştür. Bu konuda yapılmış hemen hemen hiç çalışmada olmaması ile birlikte var olan metilasyonun, hastalığın seyrini etkileyebileceğini, metilasyondaki azalmanın aynı zamanda kemoterapi ve radyoterapi gibi kanser tedavilerine yanıt etkileyebileceğini düşündürmüştür.

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT
 AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA TTITA
 AGCTGT AAGCTT TTTA AGCTGT AAGCTT TTTA AGCTGT AAGCTT TTTA
 GGACAG ATTCA AGCG GGACAG ATTCA AGCG GGACAG ATTCA AGCG
 TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
 CCGTAC TACG CCGTAC TACG CCGTAC TACG CCGTAC TACG
 ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
 CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
 ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
 CTTCA CATTAT CTTCA CATTAT CTTCA CATTAT
 AGGCCG TGGGT TAGAGC AGGCCG TGGGT TAGAGC
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Methylation Changes in promoter of Survivin Gene on Lung Cancers

Budak Metin¹, Ünlü Ayhan¹, Yalçın Ömer², Sipahi Tammam¹

¹Trakya University School of Medicine, Department of Biophysics, Edirne

²Şevket Yılmaz Training and Research Hospital, Bursa

Survivin is a member of the inhibitor of apoptosis (IAP) family. The survivin protein functions to inhibit caspase activation, thereby leading to negative regulation of apoptosis or programmed cell death. This has been shown by disruption of survivin induction pathways leading to increase in apoptosis and decrease in tumour growth. These data suggest survivin might provide a new target for cancer therapy that would discriminate between transformed and normal cells. DNA methylation in vertebrates typically occurs at CpG sites (cytosine-phosphate-guanine sites, that is, where a cytosine is directly followed by a guanine in the DNA sequence). In the present study, we aimed to perform DNA isolation and bisulfite modification to subsequently determine the potential methylation region in the Survivin gene promoter region using MethPrimer, a web-based program, and design specific primers for this region to allow investigation with Methylation-specific PCR, and explore the association with cancer in normal and paraffin-embedded tumor tissues of 75 patient with lung cancer. While there was no methylation in 22 samples in our study group, methylation was present in the Survivin gene promoter region in 24 of the 53 samples (45%), with decreased methylation in corresponding tumors. Furthermore, immunohistochemistry staining of these samples revealed increased presence of the Survivin protein compared to normal tissues. While nearly no other study has been carried out in this subject, we believe that the existing methylation may affect the course of the disease, and decreased methylation may also affect the response to cancer treatments such as chemotherapy and radiotherapy.

PS-07 34

Brusellozda TNF-alfa ve IL-10 gen polimorfizmleri

Ateş Ömer¹, Gunal Ozgur², Altınışık Julide³, Sezer Saime¹, Duygu Fazilet², Rüstemoğlu Aydın¹, Barut Şenel²

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 60100, Tokat, Türkiye

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 60100, Tokat, Türkiye

³Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 10615, Balıkesir, Türkiye

Bruselloz tüm dünyada yaygın görülen zoonozlardan birisidir ve ülkemizde de hayvanlarda ve insanlarda önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Sitokinler, immün ve inflamatuvar yanıtın efektör fazında yardımcı olmaktadır. Bu çalışmanın amacı sitokin gen polimorfizmleri ve (TNF-α and IL-10) ve brusellozis

arasındaki ilişkiyi incelemektir. Çalışmaya 121 akut bruselloz hastası ile 140 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Araştırmamız TNF-α, IL-10 gen polimorfizmleri ve IL10 haplotipleri ile bruselloz riski arasında ilişkili olup olmadığının ortaya konulması amacıyla tasarlandı. Böylece TNF-α -308G/A, IL10 -1082G/A ve -819C/T polimorfizmleri 121 akut bruselloz hastası ve 140 sağlıklı kontrol grubunda allele özgü nükleotidlerle mutasyon belirleme- polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi kullanılarak analiz edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 38.18±15.34 (72 erkek, 48 kadın) iken, kontrol grubu (sağlıklı gönüllüler) (84 erkek 56 kadın) yaş ortalaması 56.1± 7.2 dir. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından bir fark saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu TNF308G/A polimorfizmi bakımından karşılaştırıldığında; A alleli bruselloz'lu hastalarda daha az saptanırken, G alleli Bruselloz hastalarında daha fazla saptandı. Bu sonuca göre A allelinin hastalığa karşı koruyucu etkili gösterdiği, G alleli taşıyıcılığının ise hastalığa yatkınlık oluşturduğu düşünüldü (p:0.002). Hasta ve kontrol grubu IL10-1082 G/A polimorfizmi bakımından karşılaştırıldığında ise; yine G allelini taşıyanların hastalığa daha yatkın olduğu ve A alleli varlığının hastalığa karşı koruyucu etki gösterdiği (p:0.03) saptandı. Hasta ve kontrol grubu -819C/T polimorfizmi bakımından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Bu çalışmanın sonucu bize göstermiştir ki; TNF308 G alleli ve IL10-1082 G alleli varlığı brusella enfeksiyonuna karşı duyarlılık oluşturmaktadır.

TNF-alpha and IL-10 gene polymorphisms in Brucellosis TNF-alpha and IL-10 gene polymorphisms in Brucellosis

Ateş Ömer¹, Gunal Ozgur², Altınışık Julide³, Sezer Saime¹, Duygu Fazilet², Rüstemoğlu Aydın¹, Barut Şenel²

¹Gaziosmanpaşa University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, 60100, Tokat, Turkey

²Gaziosmanpaşa University, Medical Faculty, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, 60100, Tokat, Turkey

³Balıkesir University Medical Faculty, Department of Medical Biology, 10615, Tokat, Turkey

Brucellosis remains as a widespread zoonosis, both worldwide and in our country that causes serious public health problems with the potential to create disease in humans and animals. Cytokines help mediate many of the effector phases of the immune and inflammatory responses. The aim of the this study was to investigate the association between cytokine gene polymorphisms (TNF-α and IL-10) and risk of development of brucellosis. The study group included 121 patients with brucellosis and 140 healthy volunteers. The present study was designed to whether polymorphisms in the TNF-α, IL-10 gene and IL10 haplotypes are associated with the risk of brucellosis. Therefore we analyzed TNF-α -308G/A, IL10 -1082G/A and -819C/T polymorphisms in 121 brucellosis patients and 140 healthy subjects by using amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction. The average age of



patients group 38.18 ± 15.34 (72 male, 48 female) iken, control group (healthy volunteers) (140 patients; 84 male, 56 female) is 56.1 ± 7.2 . In terms of TNF308G/A polymorphism; while A allele is less frequent in patient with brucellosis G allele is more frequent. Therefore, the presence of the G allele is thought to predispose to brucellosis infection. The disease susceptibility of the patients carrying A allele was significantly found less ($p:0.002$). The disease susceptibility of the patients carrying G allele in IL10-1082 G/A was significantly found high ($p:0.03$), while in, -819C/T there was no found significant difference. As a result of the study, It was understood that, the presence of TNF308 G allele and IL10-1082 G allele cause susceptibility to brucellosis.

Brusella ile TNF ve IL10 Polimorfizmleri arasındaki İlişki

	Brusella Hastaları n:121	Kontrol Grubu n:140	P (Pc)	O.R (CI %95)
TNF-α 308G/A (rs1800629)			0.001(0.003)	
A/A	0	0		
G/A	9 [7%]	30 [21%]		
G/G	112 [93%]	110 [79%]		
Allel			0.001(0.002)	3.11(1.47-7.03)
A	9 [4%]	30 [11%]		
G	233 [96%]	250 [89%]		
IL10 locus -1082 G/A			0.04 (0.12)	
G/G	20 [17%]	16 [12%]		
G/A	60 [50%]	55 [39%]		
A/A	41 [33%]	69 [49%]		
Allel			0.015 (0.03)	1.56(1.09-2.24)
G	100[41%]	87 [31%]		
A	142[59%]	193[69%]		
IL10 locus -819C/T			0.51	
T/T	13[11%]	14 [10%]		
T/C	67 [55%]	68 [49%]		
C/C	41[34%]	58 [41%]		
Allel Sıklığı			0.34	
T	93[38%]	96 [40%]		
C	149[62%]	184[60%]		

Relationship between TNF and IL10 polymorphisms and Brucellosis

	Brucellosis patients n=121	Control subject n=140	P (Pc)	O.R (CI 95%)
TNF- α 308G/A (rs1800629)			0.001(0.003)	
A/A	0	0		
G/A	9 [7%]	30 [21%]		
A/A	112 [93%]	110 [79%]		
Allele frequency			0.001(0.002)	3.11(1.47-7.03)
A	9 [4%]	30 [11%]		
G	233 [96%]	250 [89%]		
IL10 -1082 G/A			0.04 (0.12)	
G/G	20[17%]	16 [12%]		
G/A	60[50%]	55 [39%]		
A/A	41 [33%]	69 [49%]		
Allele frequency			0.015 (0.03)	1.56(1.09-2.24)
G	100[41%]	87 [31%]		
A	142[59%]	193[69%]		
IL10 -819C/T			0.51	
T/T	13[11%]	14 [10%]		
T/C	67 [55%]	68 [49%]		
C/C	41[34%]	58 [41%]		
Allele frequency			0.34	
T	93[38%]	96 [40%]		
C	149[62%]	184[60%]		

PS-07 35

Psoriasisli Hastaların Patogenezinde IGF2BP2 Gen Polimorfizminin Rolünün Araştırılması

Kargün Kürşat¹, Demir Betül², Çicek Demet², Kara Murat³, Bilik Leyla², Kaya Haktan⁴

¹Fırat Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Elazığ

²Firat Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı Elazığ

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Muğla

⁴Fırat Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Biyo Mühendislik Bölümü, Elazığ

Amaç: Psoriasis, dünya genelindeki popülasyonun % 2-3'ünü etkileyen kronik inflamatuvar bir dermatozdur. 3. kromozom üzerinde bulunan insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2BP2) geni büyüme, gelişme, hücre farklılaşması ve metabolizmada rol almaktadır. Bu çalışmada insülin direnci ile ilişkisi klinik çalışmalarda net olarak belirlenememiş olan psoriasis hastalarında IGF2BP2'ye ait rs1470579 ve rs4402960 gen polimorfizmlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG CGTGAA
 AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
 AGCTCT TTTA AACGGG AAGGCA
 GGACAG ATTACG AGCGG GGACAG AAGGCA
 TATCCA CTGCTC CCACG TATCCA CTGCTC
 CCGTAC CTGCTC ACACCATCT CCGTAC CTGCTC
 ACACCATCT CCGTAC CTGCTC
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 CTTCTAC CTTCTAC
 CTTCTCA CTTCTCA
 GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Gereç-Yöntem: Psoriasis hastalığı tanısı alan 18 – 60 yaş arası 100 erkek ve kadın, 100 de sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Çalışmada kan hücrelerinden elde edilen DNA’larda Real Time PCR yöntemi ile polimorfizm tespit edildi.

Bulgular: IGF2BP2 üzerindeki rs 2254137 ve rs4402960 gen bölgelerine ait allellerin hasta ve kontrollere göre frekans karşılaştırılması neticesinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı belirlendi.

Tartışma: T2DM olma sürecinde rol aldığı düşünülen IGF2BP2 genin (rs1470579 ve rs4402960) bu polimorfizmleri psoriasis hastalarında bir risk faktörü olarak düşünülmüdü.

Sonuç: Bu çalışma IGF2BP2 genin Psoriasis hastalığı için etken olmadığını gösterse de daha geniş popülasyonlarda yapılması gerektiğine ve ileride yapılacak çalışmalara öncülük edeceği kanısındayız.

Investigation of role of IGF2BP2 gene polymorphism in pathogenesis in patients with psoriasis

Kargün Kürşat¹, Demir Betül², Çicek Demet², Kara Murat³, Bilik Leyla², Kaya Haktan⁴

¹Firat University School of Health, Elazığ

²Firat University Hospital, Department of Dermatology (Elazığ, Turkey).

³Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine Department of Internal Medical Sciences Medical Genetic Department, Muğla

⁴Firat University Faculty of Engineering Bioengineering Department, Elazığ

Objective: Psoriasis is a chronic, inflammatory dermatosis affecting 2-3% population worldwide. IGF2BP2 gene located on chromosome 3 plays role in insulin like growth factor, growth, maturation, cell differentiation and metabolism. In this study, we aimed to investigate IGF2BP2 rs1470579 and rs4402960 gene polymorphisms in patients with psoriasis which is proven to have an association with insulin resistance in clinical trials.

Material-Methods: The study conducted on 100 patients with psoriasis and 100 healthy controls aged 18-60 years. Polymorphism was studies in DNAs obtained from blood by using real-time PCR method.

Findings: No significant difference was detected in the frequencies of IGF2BP2 rs1470579 and rs4402960 alleles between patients and controls.

Discussion: It is thought that IGF2BP2 gene (rs1470579 and rs4402960) implied in the development of T2DM isn't considered to be a risk factor in patients with psoriasis.

Conclusion: Although this study showed that IGF2BP2 gene isn't a factor for psoriasis, we think that it may lead future studies and that there is a need for larger studies.

PS-07 36

Vitiligolu Hastaların Patogenezinde IGF2BP2 Gen Polimorfizminin Rolünün Araştırılması

Kargün Kürşat¹, Demir Betül², Çicek Demet², Kara Murat³, Bayram Ali¹, Karstarlı Özge Sevil², Deniz Fatih Mehmet⁴

¹Firat Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Elazığ

²Firat Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı Elazığ

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Muğla

⁴Firat Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Biyo Mühendislik Bölümü, Elazığ

Amaç: 3. kromozom üzerinde bulunan IGF2BP2 geni insülin benzeri büyüme faktörü (IGF2) büyüme, gelişme, hücre farklılaşması ve metabolizmada rol almaktadır. Bu çalışmada insülin direnci ile ilişkisi klinik çalışmalarda net olarak belirlenmiş olan Vitiligo hastalarında IGF2BP2'ye ait rs1470579 ve rs4402960 gen polimorfizmlerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Vitiligo hastalığı tanısı alan 18 – 60 yaş arası 100 erkek ve kadın, 100 de sağlıklı kontrol gurubu çalışmaya alındı. Çalışmada kan hücrelerinden elde edilen DNA’larda Real Time PCR yöntemi ile polimorfizm tespit edildi.

Bulgular: IGF2BP2 üzerindeki rs2254137 ve rs4402960 gen bölgelerine ait allellerinin hasta ve kontrollere göre frekans karşılaştırılması neticesinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı belirlendi.

Tartışma: Bu çalışmada her ne kadarda anlamlı sonuç bulunmamış olsa da bu çalışmanın daha geniş toplumlarda ve farklı rs’ler de yapılmasının çok daha verimli sonuçlar doğuracağı kanaatindeyiz.

Sonuç: Sonuç olarak IGF2BP2 genin vitiligo hastalığının patogenezinde anlamlı bir rolünün olmadığı görülmektedir. Ancak çalışmamız ileride yapılacak kapsamlı çalışmalar için yol gösterici olabilir

Investigation of role of IGF2BP2 gene polymorphism in pathogenesis in patients with vitiligo

Kargün Kürşat¹, Demir Betül², Çicek Demet², Kara Murat³, Bayram Ali¹, Karstarlı Özge Sevil², Deniz Fatih Mehmet⁴

¹Firat University School of Health, Elazığ

²Firat University Hospital, Department of Dermatology (Elazığ, Turkey).

³Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine Department of Internal Medical Sciences Medical Genetic Department, Muğla

⁴Firat University Faculty of Engineering Bioengineering Department, Elazığ

Objective: IGF2BP2 gene located on chromosome 3 plays role in insulin like growth factor, growth, maturation, cell differentiation and metabolism. In this study, we aimed to investigate IGF2BP2 rs1470579 and rs4402960 gene polymorphisms in patients with vitiligo which is proven to have an association with insulin resistance in clinical trials.

Material-Method: The study conducted on 100 patients with vitiligo and 100 healthy controls aged 18-60 years. Polymorphism

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AACGGG CGTGAA
 AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
 AGCTGT ATTCAG AGCG AGCG AGCG AGCG AGCG AGCG
 GGACAG ATTCAG AGCG AGCG AGCG AGCG AGCG AGCG
 TATCCA CTGCTC CACG CACG CACG CACG CACG CACG
 CAGTAC TACG CACG CACG CACG CACG CACG CACG
 ACACCATCT GAGTTG CACG CACG CACG CACG CACG CACG
 ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AGCTT CACCT CACG CACG CACG
 AAGAGATAGAA AGCTT CACCT CACG CACG CACG CACG
 CACTAC GAACCA CACTAT CACG CACG CACG CACG
 CACTCA CATTAT CACG CACG CACG CACG CACG CACG
 AGGCCG TAGAGC TCGT TCGT TCGT TCGT TCGT TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



was detected in DNAs obtained from blood by using real-time PCR method.

Findings: No significant difference was detected in the frequencies of IGF2BP2 rs1470579 and rs4402960 alleles between patients and controls.

Discussion: Although significant results couldn't be obtained in the present study, we believe that more efficient results can be obtained in the studies with larger sample size and different rs.

Conclusion: In conclusion, it is seen that IGF2BP2 gen has no significant role in the pathogenesis of vitiligo. However, our study can be guiding for further comprehensive studies.

PS-07 37

Otizmde Dil ve Konuşma Gelişiminde FOXP2 Geninin Rolü

Şener Elif Funda¹, Taheri Serpil¹, Korkmaz Keziban², Öztö Didem Behice³, Zararsız Gökmen⁴, Topaloğlu Tuğba², Şahin Mustafa², Özkul Yusuf²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Kayseri

Otistik spektrum bozukluğu son derece kalıtsal, davranışsal olarak tanımlanmış, patogenezi bilinmeyen heterojen bir bozukluktur. FOXP2 geni embriyogenez sırasında beyin konuşma ve dil bölgelerinin uygun şekilde gelişimi için gereklidir ve çeşitli biyolojik yolak ve kaskadlarda yer alarak dil gelişimine etki edebilirler. Bu gen otizmle ilgilidir çünkü otizmle ilgili en tutarlı kromozomal bölgelerinden birinde bulunmaktadır. Bu çalışmada FOXP2 geninin otistik spektrum bozukluğundaki ekspresyonunun araştırılması planlanmıştır. Erciyes Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda DSM-V'e göre otizm spektrum tanısı ile takipte olan veya ilk tanı alan hastalar araştırmaya dahil edildi. Çalışmaya 44 otistik hasta ile 26 sağlıklı kontrol alındı. Hasta ve kan grubundan alınan kan örneklerinden TRIzol yardımıyla RNA izolasyonları yapıldı. FOXP2 geni ekspresyonu Kantitatif Real-Time PCR ile belirlendi. Her bir örnek çift çalışıldı ve house keeping gen olarak beta-aktin kullanıldı. Analiz sonucuna göre, FOXP2 gen ekspresyonu otizm grubunda istatistiksel olarak anlamlı ve düşük bulundu. Otizm ve FOXP2 ilişkisi daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiş ve özellikle otistik spektrum bozukluğu hastalarındaki konuşma ve dil gelişimindeki bozuklukta etkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızın sonucu da bu bulguları destekler niteliktedir. FOXP2 mRNA gen ekspresyonu otistik spektrum bozukluğunda ilk kez araştırıldı. Bu çalışma sonucunda FOXP2 geninin otizm ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz..

The Role of FOXP2 Gene in the Speech and Language Development of Autism

Şener Elif Funda¹, Taheri Serpil¹, Korkmaz Keziban², Öztö Didem Behice³, Zararsız Gökmen⁴, Topaloğlu Tuğba², Şahin Mustafa², Özkul Yusuf²

¹Erciyes University Medical School Department of Medical Biology, Kayseri

²Erciyes University Betül-Ziya Eren Genome and Stem Cell Center, Kayseri

³Erciyes University Medical School Department of Child and Adolescent Psychiatry, Kayseri

⁴Erciyes University Medical School Department of Biostatistics, Kayseri

Autism spectrum disorder (ASD) is a highly heritable, behaviorally defined, heterogeneous disorder of unknown pathogenesis. FOXP2 gene is required for the proper development of speech and language regions of the brain during embryogenesis, and it may be involved in a variety of biological pathways and cascades to influence language development. This gene is related to autism because it lies in one of the most consistently linked autism chromosomal regions. In this study we plan to investigate relationship between autism spectrum disorders and FOXP2 gene expression. According to the DSM-V followed-up with diagnosis of autism spectrum disorders or first diagnosed patients at the Department of Erciyes University Child and Adolescent Psychiatry are included in the study. Twenty-six autism patients and 44 healthy controls are included. Using the blood samples that are collected from patient and control group, RNA isolations are performed with the help of TRIzol. FOXP2 gene expression is assessed by quantitative Real-Time PCR. Each sample was studied double and beta-actine was used as a house keeping gene. Considering results of the analysis, FOXP2 gene expression is found statistically significant and low in autism group. A relationship between the autism and FOXP2 was shown int past studies, and it is inferred that FOXP2 might be effective on disorder of autism patients' speech and language development. Our study also supports these findings. This is the first study that investigates FOXP2 mRNA expressions with autism patients. Considering the results of this study, we think that FOXP2 might have a relation with autism.

PS-07 38

Otizm ve PTEN Geninin İlişkisinin Araştırılması

Şener Elif Funda¹, Taheri Serpil¹, Korkmaz Keziban², Öztö Didem Behice³, Zararsız Gökmen⁴, Şahin Fatma², Ergen Ergül², Maraşlı Mert Kahraman², Özkul Yusuf²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Kayseri

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AACGGG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
CGAGTTC CGAGTTC CGAGTTC CGAGTTC CGAGTTC CGAGTTC CGAGTTC
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
GAGAGTTC GAGAGTTC GAGAGTTC GAGAGTTC GAGAGTTC GAGAGTTC
ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Otizm kompleks bir nörogelişimsel bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Hastalık etiolojisinde genetik bir köken olduğu bilinmektedir. PTEN geni bir tümör supresör gen olarak insan kanserlerinde rol oynasa da daha sonra beyin gelişiminde de önemli bir rolü olduğu anlaşılmıştır. PTEN genindeki mutasyonların otizm, epilepsi ve mental retardasyona yol açtığı bilinmektedir. Bu çalışmada PTEN geninin otizm spektrum bozukluğundaki ekspresyonunun araştırılması planlanmıştır. DSM-V'e göre otizm spektrum bozukluğu tanısı ile takipte olan veya ilk tanı alan hastalar araştırmaya dahil edildi. Çalışmaya 44 otizm hastası ile 26 sağlıklı kontrol alındı. Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden TRIzol yardımıyla RNA izolasyonları yapıldı. PTEN geni ekspresyonu Kantitatif Real-Time PCR ile belirlendi. Otistik spektrum bozukluğu hastaları ile kontrol grubunun PTEN gen ekspresyonları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Otistik spektrum bozukluğu ile PTEN ilişkisi daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat otizm hastalarında PTEN gen ekspresyonuna yönelik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada otizm hastaları ile kontrol grubunun postmortem beyin dokularında PTEN gen ekspresyonu karşılaştırılmış ve PTEN gen ekspresyonu kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla bu genin ekspresyonunun daha geniş hasta grubunda çalışılması gereklidir. Özellikle bu gen ve ilişkili olduğu sinyal yolağı ile ilgili farklı araştırmalar planlanarak otizmdeki rolünün ortaya konması gereklidir.

Investigation of Relationship Between Autism and PTEN gene

Şener Elif Funda¹, Taheri Serpil¹, Korkmaz Keziban², Öztöp Didem Behice³, Zararsız Gökmen⁴, Şahin Fatma², Ergen Ergül², Maraşlı Mert Kahraman², Özkul Yusuf²

¹Erciyes University Medical School Department of Medical Biology, Kayseri

²Erciyes University Betül-Ziya Eren Genome and Stem Cell Center, Kayseri

³Erciyes University Medical School Department of Child and Adolescent Psychiatry, Kayseri

⁴Erciyes University Medical School Department of Biostatistics, Kayseri

Autism is defined as a complex neurodevelopmental disorder. It is known that a genetic origin exists in the etiology of autism. Even PTEN gene has a role in human cancers as a tumor suppressor gene, later on it was understood that PTEN gene also has an important role on brain development. It is known that mutations on the PTEN gene are known to cause autism, epilepsy and mental retardation. This study aims to investigate the expression of the PTEN gene on autism. According to the DSM-V followed-up with diagnosis of autism spectrum disorders or first diagnosed patients are included in the study. Twenty-six autism patients and 44 healthy controls were included. RNA isolation performed with blood which collected from patient and control group due to TRIzol. PTEN gene expression were assessed by quantitative Real-Time PCR. Considering the results of the comparison between PTEN gene expression of autism patients and control group, there

is no significant difference observed. The relationship between autism and PTEN has been shown in earlier studies. However, studies about PTEN gene expression of autism patients are severely limited. In an another study, PTEN gene expression of postmortem brain tissues of autism patients and control group are compared and it is found that PTEN gene expression is higher compared to the control group. Therefore, expression of this gene should be studied with wider patient group. Especially, different studies, which investigate the relation with this gene and related signal pathway, should be planned to reveal its role on autism.

PS-06 39

Ailesel Akdeniz Ateşi ile İlişkili Sekonder Amiloidozlu Hastalarda MEFV Mutasyon Dağılımı

Nursal Ayse Feyda¹, Tekcan Akın², Kaya Suheyla Uzun³, Yigit Serbulent⁴

¹Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye

²Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Kırşehir, Türkiye

³Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

⁴Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) tekrarlayan ateş atakları, karın ağrısı ve poliserozit ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. AAA'dan sorumlu olan MEFV geni pyrin proteinini kodlar. AAA'nın en önemli komplikasyonu böbrek yetmezliğine yol açabilen sekonder tip amiloidoz gelişimidir. Bu çalışmanın amacı AAA ile ilişkili sekonder amiloidozlu hastalarda MEFV gen mutasyon dağılımlarının belirlenmesidir. Çalışmaya AAA ile ilişkili sekonder amiloidozu bulunan 57 hasta ve 60 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. MEFV geni E148Q, M694V, M680I, V726A mutasyonları ve R202Q varyantı polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parça uzunluğu polimorfizmi (PCR-RFLP) metodu ile incelenmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması 29.77±12.85 olarak, cinsiyet oranı ise 24/33 (erkek/kadın: 0.72) şeklinde belirlenmiştir. En sık görülen mutasyonlar sırasıyla; homozigot M694V (%29.8) ve M680I/M694V (%14.3) mutasyonlarıdır. R202Q allel sıklığının hasta grubunda kontrole göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.02; OR=0.53; 95%CI=0.30-0.94). Çalışmamızda AAA ile ilişkili sekonder amiloidozda en sık görülen mutasyonun M694V olduğu doğrulanmıştır. Türk AAA ile ilişkili amiloidozlu hasta popülasyonunda R202Q varyantının araştırılmasının önemli sonuçlar ortaya çıkarabileceği kanaati oluşmuştur.

TCCACG AAGGCA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA AGTG TCCACG CGTGAA
AGCTTT CACCTT AGTG TCCACG CGTGAA
GGACAG ATTGAG AGTG TCCACG CGTGAA
TATCCA CTGCTC AGTG TCCACG CGTGAA
CGGTGAC TGC AGTG TCCACG CGTGAA
ACACCATCT AGTG TCCACG CGTGAA
GGAGTTG AGTG TCCACG CGTGAA
ATAAAGGTG AGTG TCCACG CGTGAA
AAGAGATAGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AGGCTT CACCTT AGTG TCCACG CGTGAA
CTCTAC GAACCA AGTG TCCACG CGTGAA
CTCTCA CATTAT AGTG TCCACG CGTGAA
AGGCGG TGGGCT AGTG TCCACG CGTGAA
GGCTAG TAGAGC AGTG TCCACG CGTGAA

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Mutational Spectrum of the MEFV Gene in Patients with FMF-Associated AA Amyloidosis

Nursal Ayse Feyda¹, Tekcan Akin², Kaya Suheyra Uzun³, Yigit Serbulent⁴

¹Giresun University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetic, Giresun, Turkey,

²Ahi Evran University, School of Health, Kirsehir, Turkey

³Gaziosmanpasa University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Tokat, Turkey

⁴Gaziosmanpasa University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Tokat, Turkey

Objective: Familial Mediterranean Fever (FMF) is a recessively inherited disease which is characterized by recurrent episodic fever, abdominal pain and polyserositis. It is caused by mutations in the MEFV gene, encoding the pyrin protein. The most important complication of FMF is secondary (AA) amyloidosis that leads to renal failure. The aim of this study was to identify the frequency and distribution of MEFV mutations in Turkish patients with FMF-associated AA amyloidosis.

Methods: A total of 57 patients with FMF-associated AA amyloidosis and 60 healthy matched controls were included in this study. We analyzed the MEFV gene, which was subject to E148Q, M694V, M680I, V726A mutations and R202Q variant by polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) methods in our laboratory.

Results: The male/female ratio was 0.72. The mean age of the patients was 29.77±12.85 years. In study group, rate of the MEFV mutations was found to be 77.19%. The most frequently observed genotype was homozygous M694V mutation, which was present in 17 patients (29.8%, p<0.00) and followed by compound heterozygous M680I/M694V (14.3%, p<0.01). The R202Q allele frequencies were significantly different between patients and control group (p=0.02; OR=0.53; 95% CI=0.30-0.94).

Conclusions: In this study, mutation analysis of MEFV gene confirmed that the most frequent mutation was homozygous M694V genotype. R202Q may be important in patients with FMF-associated AA amyloidosis. Thus, it is suggested that investigation of R202Q should be considered as genetic test for Turkish FMF patients.

PS-07 40

Koroner arter hastalığı ile Metilen tetrahidrofolatredüktaz C677T polimorfizmi arasında ilişki var mı ?

Urhan Küçük Meral¹, Bayramoğlu Aysegül², Uzun Gocmen Semire³, Kucukkaya Yunus⁴, Abaci Okay⁵, Guler Halil Ibrahim⁶, Arpacı Abdullah⁷, Korkmaz Mustafa Çağatay⁸

¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü,

Antakya;Adıyaman Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Adıyaman

²Artvin Çoruh Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Artvin

³Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Antakya

⁴Adıyaman Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Adıyaman
⁵İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Haseki-Fatih, İstanbul; Adıyaman 82. Yıl Devlet Hastanesi, Adıyaman

⁶Artvin Çoruh Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü, Artvin

⁷Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Adıyaman

⁸Artvin Çoruh Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, Artvin

Bu çalışmanın amacı MTHFR 677 C/T gen polimorfizminin Koroner arter hastalığı (KAH) ile bir ilişkisi olup olmadığını araştırmak ve Türk populasyonunda bu polimorfizmin sıklığını belirlemektir. Bunun için 102 KAH hastası ile 99 sağlıklı birey olmak üzere 224 kişiden alınan periferik kandan tuz çöktürme metodu ile DNA izole edildi ve -677 C/T genotipleri PCR ve RFLP yöntemleri kullanılarak belirlendi. MTHFR 677 C/T genotip frekansı KAH grubunda CC % 56.9, CT % 32.4 CT ve TT % 0, kontrol grubunda ise CC % 55.4, CT % 37.7 ve TT % 4.9 olarak belirlendi. T allel frekansları, kontroller için% 24.2 ve hastalar için% 27,3 olarak bulunurken C allel frekansları kontroller için 75.8% ve hastalar için% 72.7 olarak bulundu. Yapılan çalışmalarda, araştırmacılar MTHFR 677T alelinin KAH oluşumunda anlamlı bir ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak; MTHFR 677 C/T polimorfizmi ve KAH arasında ilişki olmadığını söyleyebiliriz.

Is there any association between Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and Coronary Artery Disease ?

Urhan Küçük Meral¹, Bayramoğlu Aysegül², Uzun Gocmen Semire³, Kucukkaya Yunus⁴, Abaci Okay⁵, Guler Halil Ibrahim⁶, Arpacı Abdullah⁷, Korkmaz Mustafa Çağatay⁸

¹Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology; Antakya;Adıyaman University, Science and Art Faculty, Department of Biology, Adıyaman

²Artvin Coruh University School of Health Science, Department of Nutrition and Dietetics Artvin

³Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Bölümü; Antakya

⁴Adıyaman University, Science and Art Faculty, Department of Biology, Adıyaman,

⁵İstanbul University, Institute of Cardiology, Haseki-Fatih, İstanbul;Adıyaman 82nd Year State Hospital, Adıyaman

⁶Artvin Coruh University School of Health Science, Occupational Health and Safety Department Artvin

⁷Adıyaman University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Adıyaman,

⁸Artvin Coruh University Faculty of Science and Art, Department of Statistics



In the present study we investigated effects of Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677 C/T polymorphisms, on the CAD occurrence in Turkish population from Southeast Anatolia. In total 201 individuals, 102 coronary artery disease patients and 99 healthy controls were examined. We determined the genotypes for MTHFR 677 C/T polymorphisms by polymerase chain reaction (PCR)-restriction fragment length polymorphism (RFLP). We found genotype frequencies of MTHFR 677 C/T polymorphism as 55.4% CC, 37.7% CT and 4.9% TT for controls and 56.9% CC, 32.4% CT and 0% TT for patients. T allele frequencies were found as 24.2% for controls and 27.3% for patients, while C allele frequencies as 75.8% for controls and 72.7% for the patients. In the studies, researchers has been reported that MTHFR 677T allele is significant associations with CAD occurrence. In conclusion, we can say that there is no association between MTHFR 677 C/T polymorphism and coronary artery disease.

daha yüksek bulunmuştur (p=0.048).

Sonuç : Çalışma verilerimiz, Türk populasyonunda NOD2 geni rs3135500 polimorfizminin KOAH ilerlemesi ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

NOD2 Gene Polymorphisms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Mutlu İçduygu Fadime¹, Özdemir Erdoğan Müjgan¹, Sarınc Ulaşlı Sevinç², Gönenli Yıldız Handan¹, Sönmez Çelik Zeynep³, Ünlü Mehmet², Solak Mustafa¹

¹Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Afyon Kocatepe University, Afyonkarahisar.

²Department of Pulmonary Diseases, Faculty of Medicine, Afyon Kocatepe University, Afyonkarahisar.

³Department of Pulmonary Diseases, Eskişehir State Hospital, Eskişehir.

PS-07 41

NOD2 Gen Polimorfizmleri ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Mutlu İçduygu Fadime¹, Özdemir Erdoğan Müjgan¹, Sarınc Ulaşlı Sevinç², Gönenli Yıldız Handan¹, Sönmez Çelik Zeynep³, Ünlü Mehmet², Solak Mustafa¹

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Afyonkarahisar.

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Afyonkarahisar.

³Eskişehir Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Eskişehir.

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), akciğerler ve hava yollarının zararlı gazlara ve partiküllere karşı geliştirdiği kronik inflamatuvar cevapla ilişkilendirilen geri dönüşümsüz hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalıktır. KOAH için en önemli risk faktörü sigara dumanı olmakla birlikte, sigara içenlerin sadece bir kısmında KOAH gelişmesi genetik faktörlerin hastalık gelişimindeki önemine işaret etmektedir. Bu çalışmanın amacı, Türk populasyonunda nükleotid bağlanma ve oligomerizasyon domain 2 (NOD2) polimorfizmleri ile KOAH gelişimi, hastalığın şiddeti ve ilerlemesi arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: KOAH'lı 168 hasta ve 100 kontrolden oluşan çalışma grubunda, PCR-RFLP ve eş zamanlı PCR yöntemleri kullanılarak üç farklı NOD2 polimorfizmi için genotipleme yapılmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında ve hasta alt grupları arasında polimorfizmlerin genotip ve allel sıklıkları karşılaştırılmıştır. Ayrıca alevlenme sıklığı ve taşıdığı polimorfizmlere göre gruplandırılan hastalar arasında yıllık FEV1 (L) düşüşü açısından karşılaştırılma yapılmıştır.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında rs2066844 (R702W), rs1077861 ve rs3135500 polimorfizmlerinin genotip ve allel sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Diğer taraftan, rs3135500 polimorfizmi GG genotipini taşıyan hastalarda AA genotipini taşıyanlara kıyasla yıllık FEV1(L) düşüşü

Objective: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by persistent airflow limitation associated with increased chronic inflammatory response in the lung and the airways to noxious gases and particles. Although the most important risk factor is cigarette smoking, only a small subset of smokers develop COPD indicating the importance of genetic factors in the development of COPD. The aim of the present study is to investigate association between the nucleotide-binding and oligomerization domain 2 (NOD2) polymorphisms and development, severity and progression of COPD in Turkish population.

Materials Methods: Three NOD2 polymorphisms were genotyped using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and real time PCR analysis in 168 COPD patients and 100 controls. Genotype and allele frequencies were compared between the case and the control groups and among the patient subgroups. Moreover, a comparison was performed for annual FEV1(L) decline between frequent and non-frequent exacerbators and among genotypes of polymorphisms.

Results: No statistical difference was observed between the case and the control groups for genotype and allele frequencies of rs2066844 (R702W), rs1077861 and rs3135500 polymorphisms. Moreover, annual FEV1(L) decline was statistically greater in GG carriers of rs3135500 polymorphism than AA carriers (p=0.048).

Conclusion: NOD2 gene rs3135500 polymorphisms may be related progression of COPD in Turkish population.

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CCGTAT ACACCATCT GGAAGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC CTCTCA AAGGCG GGCTAG CGTGAA AAGGCA CAACCG ATTTCAG CTGCTC TACTGC ACACCATCT GGAAGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC CTCTCA AAGGCG GGCTAG AGTG TTTA AGCG TATCCA CCGTAT ACACCATCT GGAAGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC CTCTCA AAGGCG GGCTAG TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CCGTAT ACACCATCT GGAAGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACTAC CTCTCA AAGGCG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Eftiye



PS-07 42

PON1 genindeki 172T alleli osteoporoz için bir risk faktörü olabilir

Özgen Merih¹, Turgut Coşan Didem², Saydam Faruk³, Çolak Emine², Soyocak Ahu², Doğaner Fulya⁴, Taşcıoğlu Funda¹, Değirmenci İrfan², Şahin Mutlu Fezan⁵, Güneş Hasan Veysi²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Eskişehir

³Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Rize

⁴Aksaray Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Bölümü, Aksaray

⁵Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Eskişehir

Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kemik mikromimarisinde bozulma ile karakterize edilir. Osteoporoz da dahil olmak üzere çeşitli patolojik şartlarda oksidatif stresin hücre fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir. Son çalışmalar lipid oksidasyonunun osteoporoz gelişimine katkısı olduğunu göstermektedir. İnsan serum paraoksonazı (PON1), HDL üzerinde lipid peroksidasyon ürünlerinin birikimini önleyerek antioksidan özellikler sunan bir ester hidrolaz enzimidir. PON1'in bu özelliği osteoporoza karşı koruma kabiliyetini oluşturur. Ayrıca, PON1 genindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNPs) önemli ölçüde enzimin katalitik aktivitesini etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, PON1 geninin 584A>G (Gln192Arg) ve 172T>A (Leu55Met) polimorfizmleri ile osteoporoz arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemektir. Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalına başvuran hastalardan retrospektif olarak osteoporozu olan 143 ve osteoporozu olmayan 102 sağlıklı kadın dahil edildi. Genotipler floresan allel-spesifik DNA primeri-probu analiz sistemi ile tespit edildi. PON1 584A>G polimorfizminin genotip ve allel frekanslarında gruplar arasında anlamlı fark (sırasıyla, P=0.362 ve P=0.318) gözlemlenmedi. PON1 172T>A polimorfizminin genotip ve allel frekansları karşılaştırıldığında ise osteoporotik ve sağlıklı kadınlar arasında istatistiksel olarak fark (sırasıyla, P<0.001 ve P<0.001) vardı. 172T alleli osteoporozlu hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu. Önceki çalışmalar ile tutarlı olan bu sonuçlar 172T allelinin osteoporotik kadınlarda bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Daha yüksek bir örneklem büyüklüğü mevcut çalışma bulgularını güçlendirecek ve ileri bir doğrulama sağlayacaktır.

The 172T allele in the PON1 gene may be a risk factor for osteoporosis

Özgen Merih¹, Turgut Coşan Didem², Saydam Faruk³, Çolak Emine², Soyocak Ahu², Doğaner Fulya⁴, Taşcıoğlu Funda¹, Değirmenci İrfan², Şahin Mutlu Fezan⁵, Güneş Hasan Veysi²

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey

²Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey

³Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Recep Tayyip Erdoğan University, Rize, Turkey

⁴Department of Biotechnology and Molecular Biology, Faculty of Arts and Sciences, Aksaray University, Aksaray, Turkey

⁵Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey

Osteoporosis is characterized by a reduction in bone mineral density and a deterioration in the microarchitecture of bone. Oxidative stress may affect cellular functions in various pathological conditions, including osteoporosis. Recent studies have suggested that lipid oxidation contributes to the development of osteoporosis. Human serum paraoxonase (PON1) is an ester hydrolase enzyme and thought to confer antioxidant properties on HDL by preventing the accumulation of lipid peroxidation products. This property of PON1 accounts for its ability to protect against osteoporosis. It is also shown that single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the PON1 gene significantly affect the catalytic activity of the enzyme. The aim of this study is to determine whether there was an association between the 584A>G (Gln192Arg) and 172T>A (Leu55Met) SNPs of the PON1 gene and osteoporosis in women. 143 osteoporotic and 102 healthy women admitted to the Physical Medicine and Rehabilitation Department were included in our study. Genotypes were determined with a fluorescence allele-specific DNA primer-probe assay system. No significant difference in the genotype and allele frequencies of the PON1 584A>G polymorphism was observed between the groups (P=0.362 and P=0.318, respectively). When the genotype and allele frequencies of the PON1 172T>A polymorphism compared between osteoporotic and healthy women, there were statistically differences (P<0.001 and P<0.001, respectively). The 172T allele was significantly higher in osteoporotic women. These results consistent with previous studies suggest that the 172T may be a risk factor for osteoporosis in women. A larger sample size would strengthen the present study findings and provide further verification.



PS-07 43

Tip-2 Diyabet ve Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 geninin 4G / 5G polimorfizmi arasındaki ilişkinin belirlenmesi

Bayramoğlu Ayşegül¹, Güler Halil İbrahim², Tendik Umut³,
Bayramoğlu Gökhan², Hazar Güleser⁴, Kurt Hülyam⁵, Güneş Hasan
Veysi⁵

¹Artvin Çoruh Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Artvin

²Artvin Çoruh Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü, Artvin

³Artvin Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Artvin

⁴Artvin Çoruh Üniversitesi, Sağlık yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Artvin

⁵Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, Eskişehir

Bu çalışma Tip-2 diyabetli hastalarda Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAİ-1) geni 4G/5G polimorfizminin sıklığını belirlemek ve bu polimorfizmin Tip-2 diyabet gelişimindeki rolünü incelemek amacı ile yapıldı. Bu çalışmada, 196 genomik DNA örneği (131 hasta ve 65 sağlıklı birey) analiz edildi. Genomik DNA, DNA izolasyon kiti kullanılarak periferel kandan elde edildi. PAİ-1 genindeki 4G/5G polimorfizmi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) metodu kullanılarak belirlendi. PCR ürünleri,% 2 agaroz jel elektroforez ile yürütüldü ve CCD kamera ile görünür hale getirildi. Buna göre; 4G/5G genotip frekansı kontrol grubu için 4G/4G% 34, 4G/5G % 34 ve 5G/5G % 32 olarak, hastalar için 4G/4G% 25 4G/5G % 12 ve 5G/5G % 63 olarak tespit edildi. Genotip frekansı açısından kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak önemli fark bulundu. Hasta grubunda ise 5G/5G genotipinin önemli düzeyde yüksek olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda Tip 2 diyabetli ve diabetik nefropatili hastalarda PAİ geni 4G/5G polimorfizminin ilişkili olduğunu ayrıca bu polimorfizmin diabetik nefropati de kullanışlı bir belirteç olabileceği bildirilmiştir. Biz de sonuçlarımıza dayanarak, PAİ geni 4G/5G polimorfizmi ile Tip-2 diyabet hastalığı arasında bir etkileşimin var olduğunu söyleyebiliriz.

Determination of the relationship between 4G/5G polymorphism of Plasminogen Activator Inhibitor-1gene and Type-2 Diabetes

Bayramoğlu Ayşegül¹, Güler Halil İbrahim², Tendik Umut³,
Bayramoğlu Gökhan², Hazar Güleser⁴, Kurt Hülyam⁵, Güneş Hasan
Veysi⁵

¹Artvin Coruh University, School of Health Science, Department of Nutrition and Dietetics, Artvin

²Artvin Coruh University, School of Health Science, Occupational Health and Safety Department, Artvin

³Artvin State Hospital, Internal Medicine Clinic, Artvin

⁴Artvin Coruh University, School of Health Science, Nursing Department, Artvin

⁵Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Eskisehir

This study was performed on Type-2 diabetes to determine the frequency of the Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene 4G/5G polymorphism genotype frequencies and to examine the role of this polymorphism in type-2 diabetes development. Genomic DNA obtained from 196 persons (131 type-2 diabetes patients, 65 controls) was used in the study. PAI-1 gene 4G/5G polymorphism genotypes was determined using PCR and electrophoresis. The results were statistically analyzed. Accordingly; In this study, The frequencies of 4G/5G genotypes, in controls 4G/4G 34%, 4G/5G 34 %, 5G/5G 32 % and in Type-2 patients 4G/4G 25 %, 4G/5G 12%, 5G/5G 63% were found. There was a statistically significant difference between the control group and the patient groups in genotype frequencies. It was determined that 5G/5G genotype frequency increases significantly in patients according to control group. In the studies, researchers has been reported that 4G/5G polymorphism of the PAI-1 gene is correlated with type 2 diabetes and diabetic nephropathy. In addition, this polymorphism have also been reported to be a useful indicator in diabetic nephropathy. As a result, we can say that there is an interaction between PAI-1 gene 4G/5G polymorphism and type-2 diabetes.

PS-07 44

İskemik inmei hastalarda kalsitonin ilişkili polipeptid alfa T692C gen polimorfizminin plazma total homosistein düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması

Alkanlı Nevra¹, Ay Arzu², Alkanlı Süleyman Serdar³, Sipahi Tammam²,
Güldiken Babürhan Feyzullah⁴, Çelebi Canan⁴

¹T.C. Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Ana Bilim Dalı, Edirne

³Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi, Fizik Ana Bilim Dalı, Edirne

⁴Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Edirne

Bu çalışmanın amacı, CALCA T692C gen polimorfizminin plazma total homosistein düzeyleri ile ilişkisini araştırmaktır. Çalışma 82 iskemik inme hastası ve 92 kontrol ile gerçekleştirildi. Hasta ve kontrol DNA'ları EDTA içeren periferik kandan izole edildi. İzole edilen DNA'ların saflığı ve kalitesi spektrofotometrede belirlendi ve %0.8'lik agaroz jel elektroforezi ile kontrol edildi. CALCA T692C gen polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemleri ile belirlendi. Kan örnekleri santrifüj edildi ve plazmaları ayrıldı. Plazma total homosistein düzey ölçümleri Biyokimya bölümünün merkez laboratuvarında 2000Xpi homosistein kitleri ile gerçekleştirildi. İskemik inme için CALCA T692C gen polimorfizmi ve plazma total homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli derecede bir fark bulunmadı ($p>0.05$). CALCA T692C gen polimorfizmi ve plazma total homosistein düzeyleri arasındaki ilişki iskemik inme için genetik risk faktörü olarak belirlenmedi ($p>0.05$). CALCA



gen polimorfizmleri iskemik inme için önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Ayrıca CALCA gen polimorfizmleri, migren, şizofren, esansiyel hipertansiyon, Parkinson hastalığı, yumurtalık kanseri, kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili bulunmuştur. CALCA gen polimorfizmleri ve iskemik inme arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca hiperhomosisteinemi de periferik vasküler, koroner, tromboz ve serebrovasküler hastalıklar için genetik risk faktörü olarak bilinmektedir. Yüksek homosistein durumu endotelial disfonksiyonu uyarır, böylece artmış homosistein düzeyleri koagulatif etki yoluyla iskemik inmeye neden olabilir. Biz CALCA T692C gen polimorfizmi ve plazma total homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin önemli olabileceğini düşündük.

Investigation of calcitonin related polypeptide alpha T692C gene polymorphism associated with plasma total homocysteine levels in patient with ischemic stroke

Alkanlı Nevra¹, Ay Arzu², Alkanlı Süleyman Serdar³, Sipahi Tammam², Güldiken Babürhan Feyzullah⁴, Çelebi Canan⁴

¹Department of Biophysics, Medical Faculty, T.C. Halic University, Istanbul, Turkey

²Department of Biophysics, Medical Faculty, Trakya University, Edirne, Turkey

³Department of Physics, Faculty of Sciences, Trakya University, Edirne, Turkey

⁴Department of Neurology, Medical Faculty, Trakya University, Edirne, Turkey

The aim of this study is to investigate of CALCA T692C gene polymorphism associated with plasma total homocysteine levels. This study was performed by 82 ischemic stroke patients and 92 controls. Patient and control DNAs were isolated from peripheral blood containing EDTA. Isolated DNAs' purity and quality were assessed in spectrophotometer and checked by 0.8% agarose gele electrophoresis. The CALCA T692C gene polymorphism was determined by polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) methods. The bloods were centrifuged and their plasmas were separated. The plasma total homocysteine level measurements were performed in central laboratory of Biochemistry department by IMMULITE 2000XPi homocysteine kits. Statistically significant difference was not found between CALCA T692C gene polymorphism and plasma total homocysteine levels for ischemic stroke ($p>0.05$). The relationship between CALCA T692C gene polymorphism and plasma total homocysteine levels was not determined as genetic risk factor for ischemic stroke ($p>0.05$). The polymorphisms of CALCA gene are determined as important risk factors for ischemic stroke. Also CALCA gene polymorphisms are found related with migraine, schizophrenia, essential hypertension, Parkinson disease, ovarian cancer, bone mineral density. The many studies were not found to determine the relationship between CALCA gene polymorphisms and ischemic stroke. Besides hyperhomocystenemia is known as

genetic risk factor for peripheral vascular, coroner, thrombosis and cerebrovascular diseases. High homocysteine situation stimulates endotelial dysfunction, thus increased homocysteine levels may cause to ischemic stroke via coagulative effect. We thought that might be important the relationship between CALCA T692C gene polymorphism and plasma total homocysteine levels.

PS-07 45

İskemik inmeli hastalarda kalsitonin ilişkili polipeptid alfa -1786T>C gen polimorfizminin plazma total homosistein düzeyleri ile ilişkisinin rolü

Alkanlı Nevra¹, Ay Arzu², Alkanlı Süleyman Serdar³, Sipahi Tammam², Güldiken Babürhan Feyzullah⁴, Çelebi Canan⁴

¹T.C. Halic Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Ana Bilim Dalı, Edirne

³Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi, Fizik Ana Bilim Dalı, Edirne

⁴Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Edirne

Bu çalışmanın amacı; iskemik inme hastalarında CALCA -1786T>C gen polimorfizminin plazma total homosistein düzeyleri ile ilişkisini araştırmaktır. Çalışma 82 iskemik inmeli hasta ve 92 kontrol içermekte idi. Hasta ve kontrol DNA'ları EDTA içeren periferik kandan izole edildi. İzole edilen DNA'ların saflığı ve kalitesi spektrofotometrede ve nanodropta belirlendi. CALCA -1786T>C gen polimorfizmini belirlemek için polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP) metodları kullanıldı. Hasta ve kontrol örnekleri santrifüj edildi ve kanların plazmaları ayrıldı. Merkez laboratuvarında plazma total homosistein düzeyleri IMMULITE 2000XPi homosistein kitleri ölçüldü. İskemik inme hastalarında CALCA -1786T>C gen polimorfizmi ile plazma total homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). CALCA -1786T>C gen polimorfizmi ve plazma total homosistein düzeyleri arasındaki ilişki Trakya Bölgesi'ndeki iskemik inme hastaları için genetik risk faktörü olarak saptanmadı ($p>0.05$). CALCA -1786T>C gen polimorfizmi CALCA geninin promotor bölgesinde -1786 pozisyonunda T/C baz yer değiştirmesi ile karakterizedir. CALCA gen polimorfizmleri iskemik inme ve serebrovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur. Almanya'da Wedemeyer ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada CALCA -1786T>C gen polimorfizmi kalça atroplastisinin aseptik gevşemesi için genetik risk faktörü olarak belirlenmemiştir. CALCA gen polimorfizmleri ve hiperhomosisteinemi iskemik inme ve çeşitli hastalıklar için risk faktörleri olarak saptanmıştır. Biz iskemik inme hastalığı için CALCA -1786T>C gen polimorfizmi ve plazma total homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG CGTGAA
 AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
 AGCTGT CAAGCG AGCTGT CAAGCG
 GGACAG ATTACG GGACAG ATTACG
 TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
 CCGTGT TACATC CCGTGT TACATC
 ACACCATCT ACACCATCT
 CGAGTTG CGAGTTG
 AATAAGGTG AATAAGGTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
 CTTCTA CATTAT CTTCTA CATTAT
 AGGCCG TGGGCT AGGCCG TGGGCT
 GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



The role of calcitonin related polypeptide alpha -1786T>C gene polymorphism associated with plasma total homocysteine levels in ischemic stroke patients

Alkanlı Nevra¹, Ay Arzu², Alkanlı Süleyman Serdar³, Sipahi Tammam²,
Güldiken Babürhan Feyzullah⁴, Çelebi Canan⁴

¹Department of Biophysics, Medical Faculty, T.C. Halic University, Istanbul, Turkey

²Department of Biophysics, Medical Faculty, Trakya University, Edirne, Turkey

³Department of Physics, Faculty of Sciences, Trakya University, Edirne, Turkey

⁴Department of Neurology, Medical Faculty, Trakya University, Edirne, Turkey

The aim of this study is to investigate the relationship of CALCA -1786T>C gene polymorphism with plasma total homocysteine levels in ischemic stroke patients. The study included 82 patients with ischemic stroke and 92 controls. The patient and control DNAs were isolated from peripheral blood containing EDTA. DNAs' purity and quality were assessed in spectrophotometer and nanodrop. Polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) methods were used to determine CALCA -1786T>C gene polymorphism. The patient and control blood samples were centrifuged and the bloods' plasmas were separated. In central laboratory, plasma total homocysteine levels were measured by IMMULITE 2000XPi homocysteine kits. The statistically significant difference was not found between CALCA -1786T>C gene polymorphism and plasma total homocysteine levels in ischemic stroke patients ($p>0.05$). The relationship between CALCA -1786T>C gene polymorphism and plasma total homocysteine levels was not identified as genetic risk factor for ischemic stroke disease in Trakya Region. The CALCA -1786T>C gene polymorphism is characterized by T/C base transposition on promoter region in position -1786 of CALCA gene. The CALCA gene polymorphisms are found related with ischemic stroke and cerebrovascular diseases. In the study were carried out by Wedemeyer et al in Germany, CALCA -1786T>C gene polymorphism was not determined as genetic risk factor for aseptic loosened total hip arthroplasty. CALCA gene polymorphisms and hyperhomocystenemia were determined as risk factors for ischemic stroke and several diseases. We aimed to investigate the relationship between CALCA -1786T>C gene polymorphism and plasma total homocysteine levels for ischemic stroke disease.

PS-07 46

MG63 Hücre Hattında Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünün (VEGF) Karbonik Anhidraz IX (CAIX) ve Karbonik Anhidraz XII (CAXII) Gen Ekspresyonuna Etkileri

Solmaz Avcıkurt Ayla¹, Koçkar Feray²

¹Balikesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir

²Balikesir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Balıkesir

Karbonik Anhidrazlar geri dönüşümlü olarak H₂O ve CO₂ 'i HCO₃⁻ iyonuna katalizler. Karbonik anhidraz IX ve Karbonik anhidraz XII Karbonik anhidraz ailesinin üyeleridir. Karbonik anhidraz IX ve Karbonik anhidraz XII hücre membranında yer alırlar. Karbonik anhidraz IX solid tümörlerde eksprese olur. Karbonik anhidraz IX birçok kanser ve hastalık tipiyle ilişkilidir. Karbonik anhidraz IX'un düzenlenmesin aydınlatılması ile kanser tanısında yeni yaklaşımları beraberinde getirecektir. VEGF angiogenезin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan bir sitokindir. Bu çalışmanın amacı VEGF sitokinin uygulanmış, osteo sarkom hücrelerinde (MG63) CA IX ve CA XII'nin messenger RNA (mRNA) seviyesinde ekspresyonunun belirlenmesidir. MG63 hücre hattına 1s, 3s, 6s, 24s, 48s ve 72 saatlerde VEGF uygulandı. CAIX mRNA ekspresyonu özellikle 3 saatte arttığı gözlemlendi. CAXII seviyesinde ise özellikle 3 ve 24 saatlerde etki görüldü. Farklı konsantrasyonlarda VEGF uygulamalarıyla CAIX'un maksimum ekspresyonunun optimum dozu belirlendi.

Effects of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) on Carbonic Anyhidrase IX (CAIX) and Carbonic AnyhidraseXII (CAXII) Expression In MG-63 Cells Line

Solmaz Avcıkurt Ayla¹, Koçkar Feray²

¹Balikesir University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Balıkesir

²Balikesir University Faculty of Science and Literature, Department of Moleküler Biology and Genetics

Carbonic anhydases catalyse the reversible reaction from H₂O and CO₂ to HCO₃⁻ ions. Carbonic Anhydrase IX and Carbonic Anhydrase XII are member of the carbonic anhydrase family. Carbonic Anhydrase IX and Carbonic Anhydrase XII are in cell membrane. Carbonic Anhydrase IX expressed in solid tumor cell. CAIX expression in many cancer types is associated with disease processes. Elucidation of CAIX regulation associated with cancer would be a new approach in cancer diagnosis. VEGF is a cytokine that plays a key role in the regulation of angiogenesis. The aim of this study was to investigate the CA IX and CA XII mRNA expression levels in osteosarcoma cells (MG-63) treated with VEGF. Therefore, MG-63 cells were treated by VEGF for different time intervals, namely 1h, 3h, 6h, 24h, 48h and 72h. VEGF upregulates CA IX mRNA expression mainly at 3h. VEGF upregulates CA XII mRNA expression mainly at 3h and 24h. Different concentration of VEGF on CAIX cells were also investigated and optimum dose for maximum expression was determined.



PS-07 47

Akut apandisit patofizyolojisinde endoplazmik retikulum stres, apoptoz ve otofaji markerlarının araştırılması

Aynekin Büşra¹, Bakan Vedat², Tuğtağ Demir Berin³, Bayram Nezihe Aslı⁴, Deniz Gülizar⁵, Demircan Kadir⁶

¹Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD. Ankara, Türkiye

²Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD. Ankara, Türkiye

³Turgut Özal Üniversitesi FTR Yüksekokulu, Anatomi AD. Ankara, Türkiye

⁴Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD. Isparta, Türkiye

⁵Şifa üniversitesi Tıp Fakültesi, 3. Sınıf Öğrencisi İzmir, Türkiye

⁶Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD. Ankara, Türkiye

Akut apandisit (AA), karın hastalıkları içinde sık görülen ve sinisi ilerleyen bir hastalıktır. Hastalık tanısının erken yapılamaması ve tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması bu hastalığı ölüm oranı yüksek hastalıklardan biri yapmaktadır. Bu çalışmada Western blot ve immünohistokimya metodu ile endoplazmik retikulum stres (ER), apoptoz ve otofaji markerları araştırılmıştır. Çalışma, yetişkin akut apandisit supuratif ve gangrenöz hastalarından alınan dokular kullanılarak yapılmıştır. ER stresi için ATF-6, GRP78 ve PERK, apoptoz için; KASPaz 12, otofaji için; ise LC3 markerı kullanılmıştır. İstatistiksel olarak akut, supuratif ve gangrenöz grupları arasında anlamlılık bulunmaktaydı ($p<0.05$). Akut, supuratif ve gangrenöz gruplarında ATF-6, GRP78, PERK ve LC3 moleküllerinin gangrenöz, supuratif ve akut grupları arasında anlamlı bir fark var iken, Kaspaz 12'de anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamız; akut apandisit patofizyolojisinde ER stres markerlarının, apoptoz ve otofaji markerlarının araştırılması bakımından bir ilk olma özelliği taşımaktadır. Bu ilk veriler akut apandisit patofizyolojisinde endoplazmik retikulum stres, apoptoz ve otofaji süreçlerinin rol aldığını göstermektedir.

Investigation of autophagy, apoptosis, and endoplasmic reticulum stress markers in acute appendicitis pathogenesis

Aynekin Büşra¹, Bakan Vedat², Tuğtağ Demir Berin³, Bayram Nezihe Aslı⁴, Deniz Gülizar⁵, Demircan Kadir⁶

¹Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD. Ankara, Türkiye

²Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD. Ankara, Türkiye

³Turkut Özal Üniversitesi FTR Yüksekokulu, Anatomi AD. Ankara, Türkiye

⁴Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD. Isparta, Türkiye

⁵Sıfıa üniversitesi Tıp Fakültesi, 3. Sınıf Öğrencisi İzmir, Türkiye

⁶Turkut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD. Ankara, Türkiye

Acute appendicitis (AA) is the most common pathology in the abdomen and is an insidious disease, hardly having an early diagnosis and limited treatment options, making it one of the

highest mortality rate of general. In this study we searched by using western and immunohistochemistry methods ER stress, apoptosis, and autophagy markers in the tissue of the patients. In this study we used adult person acute appendicitis tissues. To investigate ER stress, apoptosis and autophagy. We use some markers. These markers are ATF-6, GRP78, PERK, CASPASE 12 and LC3. There was a statistically significant difference between acute, suppurative and gangrenous groups ($p < 0.05$). While there was a significant difference between groups in ATF-6, GRP78, PERK, LC3, there was no significant difference in Caspase 12. Markers of ER stress in the pathophysiology of acute appendicitis became prior in terms of the investigation of apoptosis and autophagy markers. This is the first data that indicates the role of the apoptosis and autophagy process for endoplasmic reticulum stress in the pathophysiology of acute appendicitis.

PS-07 48

Ülseratif Kolit Hastalarında Gen İfade Analizi

Pala Elif¹, İğci Yusuf Ziya², Bozgeyik Esra², Aydınli Musa³, Arslan Ahmet²

¹SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gaziantep

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gaziantep

³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Ana Bilim Dalı, Gaziantep

Ülseratif Kolit, genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt sonucu oluşan ve etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. Bu çalışmada ÜK hastalarının inflamasyonun en yoğun olduğu bölge ve normal kolonik mukozadan alınan biyopsi materyalleri arasındaki gen ifade farklılıkları ortaya konularak hastalığın ortaya çıkışı, seyri ile ilişkili olabilecek biyobelirteçlerin tespit edilmesi ve hastalığın patogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunulması hedeflenmiştir. Bu amaçla, ÜK tanısı almış 16 hastadan alınan inflamasyonlu ve normal mukozaya ait biyopsi materyallerindeki gen ifade farklılıkları bir kısmi transkriptom analiz yöntemi olan Differential Display-PCR kullanılarak araştırılmıştır. Farklı seviyede gen ifadesi olduğu tespit edilen ve dizin analizi yapılan aday transkriptler arasından üçünün genomda farklı genlerin intronik bölgelerine yerleşim gösterdiği belirlenmiştir. Bu üç transkript arasından biri için ise daha detaylı analizler gerçekleştirilmiştir. Öncelikle, bu transkriptin cDNA uçlarının dizilimini tespit etmek amacıyla Rapid amplification of cDNA ends (RACE) deneyleri yapılmış ve 5' ucuna ait 920 bp'lık bölgenin dizilimi de tespit edilmiştir. Ardından, bölgeye ait tasarlanan primerler kullanılarak kısmi miktarlara dayalı gen ifade analizi yapılmış ancak inflamasyonlu ve normal kolonik mukozaları arasında gen ifade seviyeleri bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca, ticari olarak satılan 20 farklı dokunun RNA'sı ve 11 farklı kanser hücre hatlarına ait RNA'lar kullanılarak gen ifade profillemeleri yapılmış ve birçok doku ve kanser hücresinde bu transkriptin ifadesinin olduğu da tespit

TCCACG
AACGGG
AGCTGT
GGACAG
TATCGA
CAGTAC
ACACCATC
CGAGTTG
ATAAGGTG
AAGAGATG
AGGCTT
CTCTAC
CTCTCA
AGGCGC
GGCTAG

CGTGAA
AAGGCA
CAACGG
ATTGAG
CTGCTC
TACCTG
ACACCATC
CGAGTTG
ATAAGGTG
AAGAGATG
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

AGTG
TTTA
AAGCG
GGACAG
TATCGA
CAGTAC
ACACCATC
CGAGTTG
ATAAGGTG
AAGAGATG
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

TCCACG
AACGGG
AGCTGT
GGACAG
TATCGA
CAGTAC
ACACCATC
CGAGTTG
ATAAGGTG
AAGAGATG
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

CGTGAA
AAGGCA
CAACGG
ATTGAG
CTGCTC
TACCTG
ACACCATC
CGAGTTG
ATAAGGTG
AAGAGATG
AGGCTT
CAACCT
GAACCA
CATTTAT
TAGAGC

GAAC
CCAT
TGTG
CTGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



edilmiştir. Bu çalışma sonucunda, daha önce başka hiçbir grup tarafından tanımlanmamış yeni bir transkript tespit edilmiştir. Bu yeni transkriptin Northern Blot ile tam boyunun analizi ile işlevsel analizlerinin gerçekleştirilmesi ileriki çalışmalarda hedeflenmektedir.

Gene Expression Analysis In Ulcerative Colitis Patients

Pala Elif¹, İğci Yusuf Ziya², Bozgeyik Esra², Aydınli Musa³, Arslan Ahmet²

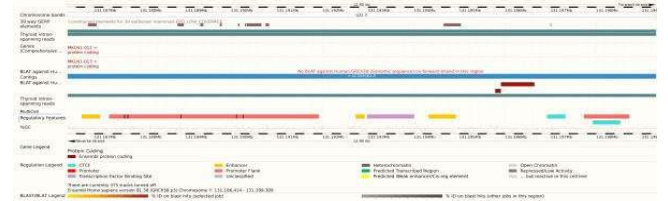
¹SANKO University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Gaziantep, Turkey

²Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Gaziantep, Turkey

³Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Gaziantep, Turkey

Ulcerative colitis of which the pathogenesis is not yet fully elucidated is a disease that comes out as a result of an exaggerated immune response against environmental factors in genetically susceptible individuals. In this study, our aim was to identify the biomarkers that may be associated with the emergence and the progression of UC by putting forward the gene expression differences between the most inflamed region and normal colonic mucosa in UC patients. For this purpose, gene expression differences were analyzed between inflamed and normal colonic mucosa of 16 UC patients by using Differential Display-PCR, a partial transcriptome analysis method. Among the differentially-expressed candidate transcripts, 3 were determined to span intronic regions of different genes. A more detailed analysis was carried out for one transcript among three. Firstly, Rapid amplification of cDNA ends (RACE) was conducted in order to determine the flanking sequences and the 920 bp sequence flanking to 5'-end was determined by this method. A semi-quantitative expression analysis comparing the expression levels between inflamed and normal colonic mucosa was conducted, but there was no difference. Additionally, the expression of this transcript in various tissues and cancer cells was also confirmed by expression profiling by using commercially-available human RNA panel of 20 different tissues and 11 different cancer cell-lines. As a result of this study, a novel transcript which wasn't previously reported by any others was determined. The determination of the full-length of this transcript by using Northern Blot and the functional analyses is aimed for further studies.

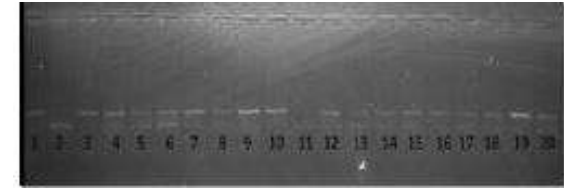
Şekil 1
Figure 1



Yapılan RACE analizlerinden elde edilen dizin analizi sonuçlarının NCBI Workbench yazılımında oturtulmuş şekli

The sequence analysis that is obtained from RACE results which is placed to NCBI Workbench

Şekil 2
Figure 2



20 farklı dokuya ait cDNA'nın, transkripte ait uygun primerler kullanılarak yapılan reaksiyon sonucu elde edilen agaroz jel görüntüsü.

The image of cDNA reactions which belong to 20 different tissues that is carried out using appropriate primers within the transcript.

Tablo 1

No	Doku	No	Doku
1	Adrenal bez	11	Tükürük bezi
2	Kemik iliği	12	İskelet kası
3	Beyin, serebellum	13	Dalak
4	Fetal beyin	14	Timus
5	Fetal karaciğer	15	Tiroid
6	Kalp	16	Uterus
7	Böbrek	17	Kolon
8	Akciğer	18	İnce bağırsak
9	Plasenta	19	Omurilik
10	Prostat	20	Mide

İlgili transkriptin gen ifadesinin araştırıldığı 20 ayrı doku

Table 1

Number	Tissue	Number	Tissue
1	Adrenal gland	11	Salivary gland
2	Bone marrow	12	Skeletal muscle
3	Brain, Cerebellum	13	Spleen
4	Fetal brain	14	Thymus
5	Fetal liver	15	Thyroid
6	Heart	16	Uterus
7	Kidney	17	Colon
8	Lung	18	Small intestine
9	Placenta	19	spinal cord
10	Prostate	20	Stomach

PS-07 49

Antalya ve Çevresinde Alfa Globin Gen Mutasyonlarının Araştırılması

Arıkan Yunus¹, Bilgen Türker², Karaman Tuğba¹, Canatan Duran³,
Keser İbrahim¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Antalya,

²Namık Kemal Üniversitesi, Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (NABİLTEM), Tekirdağ

³Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı (AKHAV), Antalya

Alfa talasemi, alfa globin proteini üretimini azaltması veya tamamen ortadan kalkmasıyla karakterize bir kan hastalığıdır. Nokta mutasyonları veya sıklıkla delesyonlar protein üretimini farklı şekillerde etkilemektedir. Araştırmamızda, Antalya ve çevresinde alfa globin gen mutasyonlarının belirlenmesi için, Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı (AKHAV)'dan alfa talasemi endikasyonu ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'na gönderilen 56 olgunun, gDNA izolasyonları ve hedef bölgelerinin çoğaltılmasını takiben, ViennaLab α -Globin StripAssay™ kiti ile sık görülen mutasyonlar tarandı. HBA1 ve HBA2 genlerindeki nokta mutasyonları için ise DNA dizilemeye gidildi. Çalışmamızın ön verilerinde, alfa talasemi taşıyıcılığı şüphesi ile gönderilen 56 olgunun 15'inde mutasyon saptadık. Bunlardan 2'sinin nokta ve 13'ünün ise delesyonel tipte mutasyon olduğunu belirlendi. Strip analizi normal bulunan 2 olguda DNA dizi analizi sonucu; nokta mutasyonları ile karakterize HbG-Waimanalo ve Hb Fontainebleau tespit edildi. Delesyonel mutasyonlar; 5 olguda MED, 3 olguda 20.5 kb, 3.7 kb'lık delesyon ise 3 olguda heterozigot ve 2 olguda homozigot formda saptandı. Günümüzde kullanılan ve reverse hibridizasyon yöntemine dayanan kitler ile alfa globin genlerinde en sık görülen delesyonel ve bazı nokta mutasyonları saptanabilmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre Antalya ve çevresinde en sık rastlanan alfa talasemi mutasyonu MED delesyonudur. Ancak strip yöntemiyle mutasyon saptanamayan fakat klinik destekli olgularda, çözüm olarak DNA dizileme yöntemi ile mutasyon saptanmalıdır. Normal bulunan 2 olgumuzda, nokta mutasyonları ile karakterize HbG-Waimanalo ve Hb Fontainebleau varyantlarının tespiti, bu yaklaşımı doğrulamaktadır. Sonuç olarak alfa globin kökenli hemoglobinopatilerin saptanması ve aileye sağlıklı bir genetik danışmanlık verilebilmesi için mutasyonların taranmasında kullanılan moleküler genetik yöntemlerin ayırım gücünün dikkate alınması gerekmektedir.

Investigation of Alpha Globin Gene Mutations in Antalya Province

Arıkan Yunus¹, Bilgen Türker², Karaman Tuğba¹, Canatan Duran³, Keser İbrahim¹

¹Akdeniz University Medical Faculty, Department of Medical Biology and Genetics, Antalya

²Namık Kemal University, NABILTEM, Tekirdağ

³Mediterranean Blood Diseases Foundation, Antalya

Alpha thalassemia is a blood disorder which is characterised by absence or diminished production of alpha globin protein. Point mutations and mostly deletions affects production of related protein differently.

In order to investigate alpha globin gene mutations in Antalya region, following gDNA isolation, we performed DNA analyses for 56 cases with alpha thalassemia indication whom have been sent from AKHAV (Akdeniz Kan hastalıkları Vakfı) to department of Medical Biology and Genetics with ViennaLab α -Globin StripAssayTM kit. To research point mutations in HBA1 ve HBA2 genes we applied DNA sequencing. We found 15 mutations out of 56 cases with alpha thalassemia trait phenotype and revealed that 2 out of 15 mutations were point mutation when 13 cases were found to be in deletional type mutation. Mutation negative cases on strip analyses in 2 different cases, HbG-Waimanalo and Hb- Fontainebleau point mutations were discovered by DNA sequencing. Deletional mutations were: 5 cases with MED, 3 cases with 20.5 kb, 3 cases with 3.7 kb gene deletion heterozygously and 2 cases with same deletion as homozygously. The most common deletional and point mutations is being determined by reverse-hybridization-based kit at present. According to our results MED deletion is the most prevalent alpha thalassemia mutation in Antalya region. But, lastly, alpha thalassemia mutation in Antalya region. But, lastly, DNA sequencing method should be considered in cases with clinical background when there is no mutation on strip assay. As a result, for identifying alpha-haemoglobinopathies and to give reliable genetic counselling, resolution power of the molecular tests are need to be well-evaluated.

PS-07 50

NCOA5 geni rs2903908 polimorfizmi Behçet Hastalığı ve semptomları ile ilişkili olabilir

Rüstemoğlu Aydın¹, İnal Esra Erkol², İnanır Ahmet³, Ekinci Duygu¹,
Gül Ülker⁴, Yiğit Serbülen¹, Ateş Ömer¹

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Tokat

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Isparta

³Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,
Tokat

⁴Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Antalya

Behçet hastalığı otoimmün özellikli kronik multisistem bir hastalık olup ağız aftı, genital ülser, artrit, cilt lezyonları, üneyit, gastrointestinal ve nörolojik oluşumlarla karakterizedir. Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, çeşitli çevresel ve genetik faktörlerin ve artmış otoimmün cevabın Behçet hastalığının etiyolojisi ve patogenezi üzerine etkileri olduğu ileri sürülmektedir. NCOA5 geni, kromozom 20q.12–q13.12’te lokalize olup, otoimmünitenin düzenlenmesinde de görevli olan α ve β östrojen reseptörleri, ve orfan nükleer reseptör NR1D2 için nükleer

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
AGCTTT AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTGAG AGCGG GGACAG ATTGAG
TATCGA CTGCTC CACAC TATCGA CTGCTC
CGGTA TATGCG CACAC TATGCG CACAC
ACACCATCT CAGATTG CAGATTG CAGATTG
ATAAGGTTG AAGAGATAGAA AAGGTTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CATTAT CTCTAC
CTCTCA AAGGCG TGGGTT TAGAGC
GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



koregülatör proteini kodlar. Nükleusta yer alan bu protein hem korepresör, hem de koaktivatör olarak iş yapabilir. Daha önceki çalışmalar bu genin kromozomal yerleşim bölgesinin Romatoid Artit ile ilişkili olduğu, rs2903908 polimorfizminin diğer bir otoimmün hastalık olan psoriasis ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada NCOA5 genindeki rs2903908 polimorfizmin Behçet hastalığı ve semptomları ile olası ilişkisi araştırıldı. Çalışmaya 300 hasta ve 288 kontrol dahil edilmiştir. Genetik analizler TaqMan assay tabanlı RT-PCR yöntemi ile yapılmıştır. Sonuçlar SPSS 16.0 yazılımı kullanılarak incelenmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar NCOA5 geni rs2903908 polimorfizmi bakımından genel genotip dağılımlarının hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı olarak farklı olduğunu göstermiştir ($p=0.028$). Bunun yanı sıra TT genotipi ($p=0.010$; OR, 95%CI=1.55,1.12-2.14) ve T allelinin ($p=0.032$; OR, 95%CI=1.33,1.03-1.71) hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Semptomlar bakımından üveyit (0.008) ve genital ülser'in (0.038) NCOA5 geni rs2903908 polimorfizmi ile bağlantılı olabileceği gözlenmiştir. Literatürde ilk kez gerçekleştirilmiş olan çalışmamızın sonuçları Behçet hastalığı ile NCOA5 arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Sonuçlarımızın daha geniş kapsamlı, ekspresyon ve fonksiyon analizlerini de içeren çalışmalarla test edilmesi daha kesin yargılara varmamıza yardımcı olacaktır.

The NCOA5 gene rs2903908 polymorphism may be associated with Behçet's disease and some its symptoms

Rüstemoğlu Aydın¹, İnal Esra Erkol², İnanır Ahmet³, İkinci Duygu¹, Gül Ülker⁴, Yiğit Serbülenç¹, Ateş Ömer¹

¹Gaziosmanpaşa University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Tokat

²Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Isparta

³Gaziosmanpaşa University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Tokat

⁴Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Antalya

Behçet's disease is a multisystemic disorder with autoimmune features, and characterized by various symptoms. Although the etiology and pathogenesis is unknown exactly, has been suggested that the various genetic and environmental factors, and the increased autoimmune response have effects on the etiology and pathogenesis of the Behçet's disease. The NCOA5 gene encodes coregulator protein for ER- α and β , and for NR1D2. Chromosomal localization of these gene is associated with rheumatoid arthritis, and rs2903908 SNP polymorphism of NCOA5 gene may be associated with psoriasis. In this study, we aimed to clarify the impacts of the NCOA5 rs2903908 single nucleotide polymorphism (SNP) on susceptibility and clinical findings of BD. This study included 300 BD patients and 288 healthy control patients. Genetic

analyses were performed by using the TaqMan allelic discrimination assay. SPSS 16.0 Software was utilized for the statistical analysis. The overall genotype distribution of NCOA5 rs2903908 SNP between patients and controls are statistically different ($p=0.028$). The TT genotype ($p=0.010$; OR, 95%CI=1.55,1.12-2.14) and T allele ($p=0.032$; OR, 95%CI=1.33,1.03-1.71) of the NCOA5 rs2903908 SNP were significantly higher in BD patients compared to those in healthy controls. We were observed that the uveitis ($p=0.008$) and genital ulcers ($p=0.038$) may be associated with the rs2903908 polymorphism. The results of our work which performed first time in the literature, suggests a possible relationship between NCOA5 with Behçet's disease. Testing the results of our study, with the broader samples including the analysis of NCOA5 expression and function, will help us to reach more definite conclusions.

PS-07 51

Stent takılan hastalarda klopidoğrel direnci ve stent trombozu oluşumuna etki eden genetik faktörlerin araştırılması

Kıraç Deniz¹, Avcılar Tuba², Erdem Aysun³, Yeşilçimen Kemal³, Güney İlter², Emre Ayşe³, Yazıcı Selçuk³, Terzi Sait³, Kaspar Çiğdem⁴, İsbir Turgay¹

¹Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Dr. Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Koroner arter hastalığı (KAH) olan kişilere stent takılması en çok kullanılan tedavi yöntemlerindendir. Bazı hastalarda stent takılmasını takiben stent trombozu (ST) oluşabilmekte, tedavi uygulanmadığı takdirde ölümle neticelenebilmektedir. ST'nin önlenmesi için hastalara stent takılması sonrasında etken maddesi klopidoğrel olan ilaç 75 mg/gün olarak verilmekte ancak bazı hastalarda ST engellenememektedir. Bu durumun klopidoğrel metabolizmasında görev alan enzimlerin eksikliği (CYP2C19-CYP2C9) nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Bu duruma klopidoğrel direnci adı verilmektedir. Bu çalışmanın amacı CYP2C19 ve CYP2C9 genlerindeki mutasyonların belirlenmesi, ek olarak diğer risk faktörleri (sigara, LDL seviyeleri vb.gibi) ile klopidoğrel direncine bağlı ST oluşumu arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Çalışmada ST gözlenen 50 kişi hasta grubuna, gözlenmeyen 50 kişi kontrol grubuna dahil edilmiştir. Hastaların periferik kanlarından DNA izolasyonu yapılmış, izole edilen

TCCACG AAGGGA AGTG TCCACG CGTGAA CGTGAA
AACGGG AAGGGA TTTA AACGGG AAGGGA AAGGGA
AGCTGT CAACGG AGCG AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTGAG AGCG GGACAG GGACAG GGACAG
TATCCA CTGCTC CCAG CCAG CCAG CCAG CCAG
CGGTGT TACGCG CAGT CAGT CAGT CAGT CAGT
ACACATCT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT
ATAAGGTT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGATT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA GAACCA GAACCA GAACCA GAACCA
CTCTCA CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT
AGGCCG TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC
GGCTAG TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



DNA'larda CYP2C19 genindeki *2,*3,*4,*5,*17 ve CYP2C9 genindeki *2 ve *3 mutasyonlarının varlığı gerçek zamanlı PZR cihazı ile araştırılmıştır. Hastalardan diğer risk faktörleri ile ilgili bilgiler toplanmış, elde edilen tüm veriler istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir. Bireylerde CYP2C19*2,*3,*17 ve CYP2C9*2 ve *3 mutasyonlarına çeşitli oranlarda rastlanmış olup CYP2C19*2 mutasyonu hasta grubunda (%18), CYP2C19*17 mutasyonu ise kontrol grubunda (%36) istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ek olarak CYP2C9*3 ile stent çapı, CYP2C9*2 ile LDL düzeyi ve CYP2C19*17 ile HDL düzeyleri arasında da anlamlı ilişki tespit edilmiştir. CYP2C19*2 mutasyonunun ST oluşumu ile ilişkili olduğu, CYP2C19*17 mutasyonunun ise koruyucu etkisi olabileceği düşünüldüğünden, stent takılacak olan KAH hastalarına öncelikle CYP2C19 ve CYP2C9 genleri için mutasyon analizi yapılmasının, klopidoğrel direnci olabileceği düşünülen hastalara verilecek ilaç düzeyinin daha yüksek tutulmasının ya da klopidoğrel muadili başka bir ilacın verilmesinin ST'ye bağlı ölüm oranlarını azaltabileceği düşünülmektedir.

Investigation of genetic factors which effect clopidogrel resistance and development of stent thrombosis in stent implanted CAD patients

Kıraç Deniz¹, Avcılar Tuba², Erdem Aysun³, Yeşilçimen Kemal³, Güney İlter², Emre Ayşe³, Yazıcı Selçuk³, Terzi Sait³, Kaspar Çiğdem⁴, İsbir Turgay¹

¹Yeditepe University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Istanbul, Turkey

²Marmara University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Istanbul, Turkey

³Dr. Siyami Ersek Chest, Cardiovascular Surgery, Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

⁴Yeditepe University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Istanbul, Turkey

Stent implantation is one of the major treatment for individuals who have coronary artery disease (CAD). In some patients, after stent implantation stent thrombosis (ST) occurs which is fatal if not treated. Clopidogrel, a pro-drug, is used to prevent ST. It is administered 75 mg daily to patients but in some patients ST is not prevented. It may be due to enzyme deficiencies (CYP2C19-CYP2C9) which play role in clopidogrel metabolism and known as clopidogrel resistance. The aim is to detect mutations in CYP2C19 and CYP2C9 genes, additionally to investigate the relation between other risk factors and ST due to clopidogrel resistance. 50 individuals who have stent thrombosis and 50 individuals who haven't got any complication recruited as patient and control group respectively. DNA was isolated from peripheral blood, *2,*3,*4,*5,*17 mutations in CYP2C19 gene and *2 ve *3 mutations in CYP2C9 gene were investigated with RT-PCR. Information about other risk factors were collected from

patients. Results were evaluated statistically. CYP2C19*2,*3,*17 and CYP2C9*2,*3 mutations were found in various proportions. CYP2C19*2 mutation were found statistically higher in patients (%18), CYP2C19*17 were found statistically higher in controls (%36). Additionally, statistically significant relations were found between CYP2C9*3-stent diameter, CYP2C9*2-LDL levels and CYP2C19*17-HDL levels. Relation of CYP2C19*2 mutations with ST, and the preventive effect of CYP2C19*17 from ST were considered. Performing mutation analysis for CYP2C19 and CYP2C9 genes before stent implantation, increasing the dosage of drug or giving other equipollent drug to patients who have clopidogrel resistance may reduce mortality due to ST.

PS-07 52

E-Kaderin Geni (CDH1) -160C>A (rs16260) Polimorfizminin Böbrek Taşı Oluşumundaki Rolü

Dönmez Çiğdem¹, Konaç Ece¹, Aydoğan T. Batuhan², Bilen Cenk Y.²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Besevler, 06510, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Sıhhiye, 06100, Ankara, Türkiye

Böbrek taşı hastalığı sık görülen global bir sağlık problemi olup, hasta açısından yaşam kalitesini düşürür. Böbrek taşı hastalığının genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıktığı kabul edilmektedir. E-kaderin (CDH1) epitelyal hücre-hücre etkileşimlerinde görev alır ve böbrek taşı hastalığı etiolojisinde önemli rol oynar. Bu çalışmanın amacı, E-kaderin geni (CDH1) -160C>A (rs16260) polimorfizminin böbrek taşı hastalığına yatkınlık ile ilişkisini araştırmaktır. Bunun için 98 hasta ve 103 sağlıklı bireyden alınan periferik kandan genomik DNA ekstraksiyonu yapılmış ve CDH1 -160C> A polimorfizmi (rs16260) genotipleme polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) tekniği kullanılarak analiz edilmiştir. C alel sıklığı hasta bireylerde % 69.9 sağlıklı bireylerde % 66.02 (P=0.67), A alel sıklığı hasta bireylerde % 30.10, sağlıklı bireylerde ise % 33.98 (P=0.836) olarak bulundu. CDH1 -160C>A (rs16260) polimorfizm sıklığı hasta grubunda AA için % 10.2, CA için % 39.8 ve CC için % 50 olarak bulunurken, kontrol grubunda AA için % 19.4, CA için % 29.1 ve CC için % 51.5 olarak bulunmuştur. CDH1 -160C> A polimorfizminin hasta ve kontrol grubu arasındaki genotip dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (P = 0.103). Sonuçlarımız CDH1 -160C>A polimorfizmi ile böbrek taşı arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir.

TCCACG AAGGCA AGTG TCCACG AAGGCA CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCG AGCTGT CAACGG AAGGCA
GGACAG ATTCTG AGCG AGCTGT CAACGG AAGGCA
TATCCA CTGCTC AGCG AGCTGT CAACGG AAGGCA
CGGTAC TGC ACACCATCT AGCTGT CAACGG AAGGCA
ACACCATCT AGCTGT CAACGG AAGGCA AAGGCA
ATAAAGGTG AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA
AAGAGATAGAA AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA
AGGCTT CACCTT AAGGCA AAGGCA AAGGCA
CTCTAC GAACCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA
CTCTCA CATTAT AAGGCA AAGGCA AAGGCA
AGGCGG TAGAGC AAGGCA AAGGCA AAGGCA
GGCTAG AAGGCA AAGGCA AAGGCA AAGGCA

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



The Role of E-Cadherin Gene (CDH1) -160C>A (rs16260) Polymorphism on Renal Stone Formation

Dönmez Çiğdem¹, Konaç Ece¹, Aydoğan T. Batuhan², Bilen Cenk Y.²

¹Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Besevler, 06510, Ankara, Turkey

²Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Urology, Sıhhiye, 06100, Ankara, Turkey

Nephrolithiasis is a global health problem and reduces the quality of life for the patient. Nephrolithiasis is a multifactorial disease caused by both genetic and environmental factors. E-cadherin (CDH1) is involved in epithelial cell-cell interactions and plays important roles in the etiology of nephrolithiasis. The aim of this study is to investigate the association between E-cadherin gene (CDH1) -160C>A (rs16260) polymorphism and nephrolithiasis risk predisposition. For that purpose, by extraction of genomic DNA from the peripheral blood of 98 patients with nephrolithiasis and 103 control participants, and genotyping of CDH1 -160C>A polymorphism (rs16260) was done by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). C allele frequency was 69.9% and 66.02% in patients and controls, respectively (P = 0.67). A allele frequency was 30.10% and 33.98% in patients and controls, respectively (P = 0.836). The frequencies of AA, CA and CC genotypes in the patients were found 10.2%, 39.8% and 50% and in the controls were found 19.4%, 29.1% and 51.5%, respectively. Genotype distributions of the CDH1 -160C>A polymorphism among patients and controls were not found statistically significant (P = 0.103). Our results showed that there is no association between the CDH1 gene -160C>A polymorphism and nephrolithiasis.

PS-07 53

Alopesi areata da CTLA-4 gene 49A/G and CT60 G/A polimorfizmlerinin analizi

Sezer Saime¹, Ateş Omer¹, Bozkurt Nihan¹, Kalkan Gökür², Ensari Emel¹, Çelik Sumeyya Deniz¹

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Alopesi areata (AA) saç derisi, sakal, kaş, kirpik veya vücudun başka herhangi bir bölgesinde saç dökülmesi ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık genel nüfusun yaklaşık % 1-2'sini etkiler. AA etyopatogenezi belirsiz olmasına rağmen enfeksiyonlar, genetik, psikolojik ve otoimmün faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Geçmişte yapılan bazı çalışmalarda sitotoksik T lenfosit antijen 4

(CTLA4) kodlayan genin varyantlarının bazı otoimmün hastalıklar ile ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu otoimmün hastalıklar ile ilgili otoimmün bileşenlerin göz önüne alınması ile AA gelişiminde de CTLA-4'ün rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma grubuna, 180 AA hastası ve 171 kontrol dahil edildi. Çalışmamızda, CTLA-4 geni 49A/G ve CT60 G/A polimorfizmleri ve AA hastaları arasındaki olası ilişki araştırıldı. Genomik DNA, kan örneklerinden DNA izolasyon kiti kullanılarak elde edildi. CTLA-4 geni 49A/G ve CT60 G/A genotip ve allel varyantların sıklığı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) yöntemi kullanılarak analiz edildi. Veri sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesi CTLA-4 geni CT60 G/A polimorfizmi ile AA arasındaki allelik ve genotipik frekans dağılımı için önemli bir ilişki olduğunu gösterdi (p: 0.0000; O.R: 1.34 CI: 0.98 - 1.83). Ancak, CTLA-4 geninin 49A/G polimorfizmi ve AA arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.6615). Çalışmamız, CTLA-4 geni CT60 G/A polimorfizmi AA yatkınlık belirlenmesinde rol oynayabileceğini yansıtmaktadır.

Analyses of CTLA-4 gene 49A/G and CT60 G/A polymorphism in Alopecia areata

Sezer Saime¹, Ateş Omer¹, Bozkurt Nihan¹, Kalkan Gökür², Ensari Emel¹, Çelik Sumeyya Deniz¹

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Medical Faculty, Gaziosmanpaşa University, Tokat, Turkey

²Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Yıldırım Beyazıt University, Ankara, Turkey

Alopecia areata (AA) is a disease characterized with hair loss on the hair skin, beard, eyebrows, eye lashes or any other region of the body. This patients affects approximately 1–2% of the general population. The etiopathogenesis of AA is unclear but infections, genetic, psychological and autoimmune factors is thought play to role. Some studies in the past have reported an association between variants of the gene coding for the cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA4) and some of the autoimmune diseases. Given the autoimmune component shared by the this autoimmune diseases, we aimed to investigate the role of CTLA-4 49A/G and CT60 G/A polymorphisms in the development of AA. The study group included 180 patients with AA and 171 control. In this study, our aim was to investigate association between CTLA-4 gene 49A/G and CT60 G/A polymorphisms and AA patients. Genomic DNA was extracted from blood samples using DNA isolation kit. The frequency of CTLA-4 gene 49A/G and CT60 G/A polymorphisms genotypes and allelic variants were analyzed by using Polymerase Chain Reaction (PCR) and Restriction Fragment Length Polymorphisms (RFLP) method. Statistical evaluation of the data results showed a significant association for allelic and genotypic frequency distribution between the CTLA-4 gene CT60 G/A polymorphism and AA (p: 0.0000; O.R: 1.34 CI: 0.98 - 1.83).



However there is no any marked relation between the 49A/G polymorphisms of the CTLA-4 gene and AA (p:0.6615). Our study reflects that CTLA-4 gene CT60 G/A polymorphisms could play a role in determining susceptibility to AA.

Alopesi areata (AA) hasta ve kontrol grupların CTLA-4 geni 49A/G ve CT60 G/A genotip ve allellerin sıklığı

CTLA-4	AA hasta n=180	kontrol grupları n=171	P (Pc)	O.R (CI 95%)
CTLA-4 49 A/G			0.6615	
A/A	92[51%]	81[47%]		
A/G	77[43%]	76 [45%]		
G/G	11 [6%]	14 [8%]		
Allel sıklığı			0.199	
A	261[73%]	238[70%]		
G	99[27%]	104[30%]		
CTLA-4 CT60 G/A			0.0000	
G/G	118[66%]	77[45%]		
G/A	8[4%]	55[32%]		
A/A	54[30%]	39[23%]		
Allel sıklığı			0.033	1.34(0.98 - 1.83)
A	116[32%]	133[39%]		

The genotype and allele frequency of CTLA-4 49 and CT60 in Alopecia areata (AA) patients and control group

CTLA-4	AA patients n=180	Control subject n=171	P (Pc)	O.R (CI 95%)
CTLA-4 49 A/G			0.6615	
A/A	92[51%]	81[47%]		
A/G	77[43%]	76 [45%]		
G/G	11 [6%]	14 [8%]		
Allele fre- quency			0.199	
A	261[73%]	238[70%]		
G	99[27%]	104[30%]		
CTLA-4 CT60 G/A			0.0000	
G/G	118[66%]	77[45%]		
G/A	8[4%]	55[32%]		
A/A	54[30%]	39[23%]		
Allele fre- quency			0.033	1.34(0.98 - 1.83)
G	244[68%]	209[61%]		
A	116[32%]	133[39%]		

PS-07 54

Erken Yaş Alzheimer Hastalarında PSEN1, PSEN2 ve TREM2 Genlerindeki Değişimlerin Heterodupleks ve Sekans Analizi Yöntemleri ile Belirlenmesi

Alemdar Adem¹, Eryılmaz Işıl Ezgi¹, Egeli Ünal¹, Bakar Mustafa², Çeçener Gülşah¹, Tunca Berrin¹

¹Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Görükle, Bursa

²Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Görükle, Bursa

Aile hikayesi pozitif 60 yaş altı bireyleri etkileyen ve genellikle otozomal dominant kalıtım ile karakterize Ailesel Alzheimer hastalığından (Early- Onset Alzheimer Disease, EOAD) PSEN1, PSEN2 ve daha yeni olarak TREM2 genlerindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır ancak saptanan mutasyonların klinik etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Mevcut çalışmamızda 47 EOAD'lı hastanın periferik kanından izole edilen genomik DNA'dan PSEN1, PSEN2 ve TREM2 genlerinin heterodupleks ve sekans analizleri değerlendirilmiştir. PSEN1 geninde 4 farklı hastada 2'si novel 3 ekzonik [c.821C>A p.Thr274Lys, c.1091T>C p.Leu364Pro, c.548G>T p.Gly183Val missense varyant (rs63751068)] ve 1 intronik [c.868+16 G>T splice site varyant (rs165932)] dizi varyantı; PSEN2 geninde 9 hastada 3 ekzonik [c.69T>C p.Ala23Ala sinonim varyant (rs11405), c.129C>T p.Asn43Asn sinonim varyant (rs6759), c.861C>T p.Pro287Pro sinonim varyant (rs75733498)] ve 1'i novel 4 intronik [c.357-14G>A, c.-43C>T 5 prime UTR varyant (rs7961), c.357-31G>A splice site varyant (rs192142511) ve c.142-29T>C splice site varyant (rs1295644)] dizi varyantı ve TREM2 geninde 1 hastada 1 ekzonik (c.113A>G p.Tyr38Cys) novel değişim olmak üzere toplam 12 farklı dizi varyantı saptanmıştır. Ekzonik değişimler için UMD Predictor, intronik değişimler için HSF web tabanlı mutasyon tarama programları ile analiz sonrasında PSEN1 ve TREM2 genlerinde belirlenen ekzonik değişimlerin sırasıyla %93, %75, %100 ve %84 oranlarında patojeniteye sahip olduğu belirlenmiştir. PSEN1 geninde belirlenen intronik değişimin ESS site broken, PSEN2 geninde belirlenen c.357-31G>A değişiminin yeni acceptor site ve ESE site sinyaline neden olarak splice mekanizmasına etki edebileceği bulunmuştur. Çalışmamızın bir sonraki adımında elde edilen DNA dizi analizi bulguları ile ilgili hastaların klinik özellikleri birlikte değerlendirilecek ve özellikle patojenik etkiye sahip novel değişimlerin olası klinik anlamları araştırılacaktır.

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AACGGG CGTGAA
 AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
 AGCTCT CAACGG CAACGG CAACGG CAACGG CAACGG CAACGG
 GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG GGACAG ATTCTG
 TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
 CAGTAC TACG CAGTAC TACG CAGTAC TACG CAGTAC TACG
 ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
 GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT
 AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA
 AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA AAGAGATGAA
 CTTCTC CTTCTC CTTCTC CTTCTC CTTCTC CTTCTC CTTCTC
 CTTCTC CTTCTC CTTCTC CTTCTC CTTCTC CTTCTC CTTCTC
 AGGGCG AGGGCG AGGGCG AGGGCG AGGGCG AGGGCG AGGGCG
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Determination of PSEN1, PSEN2 and TREM2 Genes Variations by Heteroduplex and Sequence Analysis in Early-Onset Alzheimer's Patients

Alemdar Adem¹, Eryılmaz Işıl Ezgi¹, Egeli Ünal¹, Bakar Mustafa², Çeçener Gülşah¹, Tunca Berrin¹

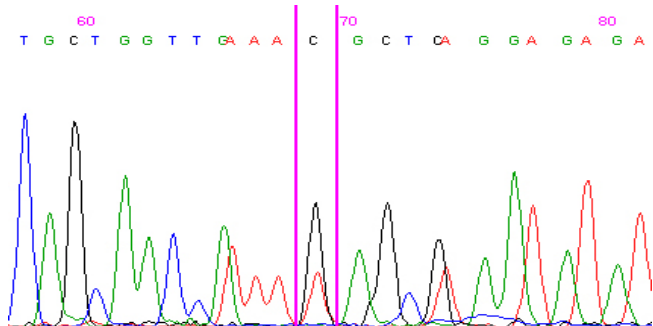
¹Uludağ University, Medical Faculty, Medical Biology Department, Gorukle, Bursa

²Uludağ University, Medical Faculty, Neurology Department, Gorukle, Bursa

Familial (early-onset) Alzheimer's Disease (EOAD), characterized by mostly autosomal dominant inheritance, affects the individuals with family history before 60 years old. EOAD caused by mutations in PSEN1, PSEN2 and more recently TREM2 genes. Studies on clinical aspects of the mutations are ongoing. In the present study, heteroduplex and sequence analysis of PSEN1, PSEN2 and TREM2 were evaluated in genomic DNA samples isolated from peripheral blood of 47 EOAD patients. Twelve different sequence variants were detected: 3 exonic, including 2 novel [c.821C>A p.Thr274Lys, c.1091T>C p.Leu364Pro, c.548G>T p.Gly183Val missense variant] and one intronic [c.868+16 G>T splice site variant] in PSEN1 of 4 different patients, 3 exonic [c.69T>C p.Ala23Ala (rs11405), c.129C>T p.Asn43Asn (rs6759), c.861C>T p.Pro287Pro synonymous variants] and 4 intronic, including one novel [c.357-14G>A, c.-43C>T 5' prime UTR variant (rs7961), c.357-31G>A and c.142-29T>C splice site variants] in PSEN2 of 9 different patients and one novel exonic variant (c.113A>G p.Tyr38Cys) in TREM2 of one patient. After analysis with web-based mutation screening programs, UMD Predictor and HSF, exonic variations in PSEN1 and TREM2 were determined to have pathogenicity with the ratios of 93%, 75%, 100% and 84%, respectively. The intronic variation identified in PSEN1 and c.357-31G>A variant in PSEN2 could have potential for alteration of splicing by generating ESS site broken and new acceptor site- new ESE site signal. In the next step of our work, sequence analysis results and clinical characteristics of patients will be evaluated together and possible clinical implications of variants with pathogenicity, especially novel ones, will be investigated.

DNA Dizi Analizi Bulguları

DNA Sequence Analysis Results



PSEN1 c.821C>A p.Thr274Lys

PSEN1 c.821C>A p.Thr274Lys

UMD Predictor Analizi

UMD Predictor Analysis

Results for ENST00000324501 (PSEN1)

Transcript(s) with mutations

Please note that nucleotide substitutions generating nonsense mutations are not precomputed and are considered as pathogenic.

Transcript position	Genomic position	Mutation (c.)	Mutant (p.)	Pathogenicity	Conclusion
821	73664790	c.821C>A	p.Thr274Lys	93	Pathogenic

PSEN1 c.821C>A p.Thr274Lys

PSEN1 c.821C>A p.Thr274Lys

PS-07 55

Obezite Tanılı Çocuklarda Adinopektin +45 T/G Gen Polimorfizmlerinin Belirlenmesi

Ensari Emel¹, Ateş Ömer¹, Özer Samet², Yılmaz Resul², Kazancı Nafia Özlem², Karaaslan Erhan², Sönmezgöz Ergün²

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

Hayati bir risk oluşturan anormal ya da aşırı yağ birikmesi olarak tanımlan obezite, küresel ve yaygın bir hastalık olup, morbidite ve prematür mortalite ile sonuçlanabilen temel sağlık problemlerinden biridir. Çocuk popülasyonunda obezite prevalansı yaş ile birlikte artış göstermektedir. Çoklu genler, çevresel faktörler ve gen-çevre etkileşimleri obezitede ve kilo alımına eğilimde önemli bir rol oynamaktadırlar. Adinopektin +45 T/G SNP'i, genin ekzon 2 bölgesinde bulunmaktadır ve genellikle bu bölgenin obezite, insülin direnci, serum adinopektin seviyesi ve tip 2 diyabet ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir. Adinopektin, adinopektin geni tarafından kodlanmaktadır ve adipositlerden salgılanmaktadır. Anti-inflamator ve anti-aterojenik özelliklere sahip bir hormon olup, insülin duyarlılığı ve obezitede önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada, Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Parça Uzunluğu Polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi kullanılarak 294 obez çocuk ve adolesanlardan oluşan hasta grubu ve 197 sağlıklı kontrolde Adinopektin +45 T/G geninin genotip ve allel varyantların sıklığı araştırıldı. Adinopektin +45 T/G gen polimorfizmi ile ilgili TT, TG ve GG genotiplerinin frekansları sırasıyla hastalarda %77.8, %19.04, %3.06 ve kontrol grubunda %72.08, %23.85, %4.06 bulunmuştur. Allel sıklıkları hastalarda T alleli için %87.41, G alleli için %4.08 ve kontrol grubunda T alleli için %84.01, G alleli için %15.98 bulunmuştur. Obez çocuk ve adolesanlardan oluşan hasta grubu ve kontrol grubu arasında Adinopektin +45 T/G gen polimorfizminin genotip/allel sıklığında önemli bir fark olmadığı bulunmuştur. Çalışma sonuçlarımız Adinopektin +45 T/G polimorfizminin, çocukluk çağı obeziteye yatkınlıkta etkili bir faktör olmadığını göstermektedir.

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA TTGA
AGCTGT CAACGG AGCGT AGCTGT CAACGG AGCGT
GGACAG ATTGAG AGCG GGACAG ATTGAG AGCG
TATCCA CTGCTC AGCG TATCCA CTGCTC AGCG
CGGTAC TATCC ACACCATCT CGGTAC TATCC ACACCATCT
ACACCATCT CGGTAC TATCC ACACCATCT CGGTAC TATCC ACACCATCT
GAGTTG AATAAGGTG GAGTTG AATAAGGTG GAGTTG AATAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGCT AGGCCG TGGGCT AGGCCG TGGGCT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Determination Of Adipopectin +45 T/G Gene Polymorphisms In Diagnosed Children With Obesity

Ensari Emel¹, Ateş Ömer¹, Özer Samet², Yılmaz Resul², Kazancı Nafia Özlem², Karaaslan Erhan², Sönmezgöz Ergün²

¹Gaziosmanpaşa University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Tokat, Turkey

²Gaziosmanpaşa University, Medical Faculty, Department of Pediatrics, Tokat, Turkey

Obesity, defined as unusual or excessive fat accumulation that presents a health risk, is a universal and major health concern because of the consequent morbidity and premature mortality. The prevalence of obesity among children increases with age. Multiple genes, environmental factors and gene-environment interactions play crucial roles in obesity and in the disposition to gain weight. Adiponectin +45T/G SNP, in exon 2 of the gene, has been frequently reported in association with obesity, insulin resistance, serum adiponectin level, and type 2 diabetes mellitus. Adiponectin, encoded by the Adiponectin gene is secreted by the adipocytes. Adiponectin is a hormone which has anti-inflammatory and anti-atherogenic properties and plays a significant role in insulin sensitivity and obesity. In this study, we investigated the frequency of the Adiponectin +45 T/G gene genotypes and allelic variants in 294 children and adolescents patients with obesity and 197 healthy controls using polymerase chain reaction- restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method. TT, TG and GG genotype frequencies of Adiponectin +45 T/G gene polymorphism was detected 77.8%, 19.04%, 3.06% in patient group and 72.08%, 23.85%, 4.06 % in control group, respectively. Allelic frequencies was detected 87.41% for T allele, 4.08 % for G allele in patients and 84.01% for T allele, 15.98 % for G allele in controls. There were no significant differences in genotype/allele frequencies of Adiponectin +45 T/G Gene Polymorphism between patients with obesity and controls ($p=0.067$). Our results demonstrate that Adiponectin +45 T/G gene polymorphism does not have an impact on the childhood obesity susceptibility.

PS-07 56

İskemik inme hasta alt gruplarında metilentetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi genotip dağılımları

Alkanlı Nevra¹, Ay Arzu², Alkanlı Süleyman Serdar³, Sipahi Tammam², Güldiken Babürhan Feyzullah⁴, Çelebi Canan⁴

¹T.C. Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Ana Bilim Dalı, Edirne

³Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi, Fizik Ana Bilim Dalı, Edirne

⁴Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Edirne

Çalışmamızın amacı iskemik inme hasta alt gruplarında MTHFR C677T gen polimorfizmi genotip dağılımlarını belirlemektir. Çalışmamız 82 iskemik inme hastası ile gerçekleştirildi. Bu hasta grubu beş alt grupta sınıflandırıldı. Hasta DNA'ları İnvitrogen DNA kan kitleri ile EDTA içeren periferik kandan izole edildi. DNA'ların saflığı ve kalitesi spektrofotometrede ve nanodropta belirlendi. Ayrıca DNA saflığı ve kalitesi %0.8'lik agaroz jel elektroforezi ile kontrol edildi. MTHFR C677T gen polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemleri ile belirlendi. İskemik inme hasta alt gruplarında MTHFR C677T gen polimorfizmi bakımından genel olarak istatistiksel anlamlı fark bulunmamasına rağmen ($p>0.05$), CC genotipi diğer sınıflandırılmayan alt grup için genetik risk faktörü olarak bulundu ($p<0.05$). İskemik inmeli hasta alt grupları arasında MTHFR C677T gen polimorfizmi genotip dağılımlarından CC genotipi diğer sınıflandırılmayan alt grup için genetik risk faktörü olarak belirlendi ($p<0.05$). İskemik inme yaygın nörolojik bozukluklardan biridir ve beyin bir bölgesinde kan akımının kesilmesi ile karakterizedir. MTHFR geni kromozom 1 (1p36.3) üzerinde lokalizedir. MTHFR C677T gen polimorfizmi MTHFR geninin yaygın polimorfizmlerinden biridir. Bu gen polimorfizmi enzim aktivitesini azaltmaktadır. MTHFR geninin 677 pozisyonunda T/C baz yer değiştirmesi ile karakterizedir. MTHFR C677T gen polimorfizmi iskemik inme ve çeşitli hastalıklar için genetik risk faktörü olarak bulunmuştur. Biz Trakya Bölgesi'nin iskemik inme hasta alt gruplarında MTHFR C677T gen polimorfizmi genotip dağılımlarını belirlemeyi amaçladık.

The genotype distributions of methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in ischemic stroke patient subgroups

Alkanlı Nevra¹, Ay Arzu², Alkanlı Süleyman Serdar³, Sipahi Tammam², Güldiken Babürhan Feyzullah⁴, Çelebi Canan⁴

¹Department of Biophysics, Medical Faculty, T.C. Halic University, Istanbul, Turkey

²Department of Biophysics, Medical Faculty, Trakya University, Edirne, Turkey

³Department of Physics, Faculty of Sciences, Trakya University, Edirne, Turkey

⁴Department of Neurology, Medical Faculty, Trakya University, Edirne, Turkey

The aim of our study is to determine genotype distributions of MTHFR C677T gene polymorphism in ischemic stroke patient subgroups. Our study was performed by 82 patients with ischemic stroke. This patient group was classified as five subgroups. The patient DNAs were isolated from peripheral blood containing EDTA by Invitrogen DNA blood kits. The purity and quality of DNAs were assessed in spectrophotometer and nanodrop. They also were checked by 0.8% agarose gele electrophoresis. The MTHFR C677T gene polymorphism was determined by polymerase chain reaction



(PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) methods. Although statistically significant difference was not found for MTHFR C677T gene polymorphism in ischemic stroke patient subgroups in general, CC genotype was found as genetic risk factor for other unclassified subgroup ($p>0.05$). CC genotype from genotype distributions of MTHFR C677T gene polymorphism was determined as genetic risk factor for other unclassified subgroup among patients subgroups with ischemic stroke ($p>0.05$). Ischemic stroke is one of common neurologic disorders and characterized by loss of blood circulation to an area of brain. The MTHFR gene is located on chromosome 1 (1p36.3). The one of common polymorphism of MTHFR is C677T gene polymorphism. This gene polymorphism reduces MTHFR enzyme activity. It is characterized by T/C base transposition at position 677 of MTHFR gene. The MTHFR C677T gene polymorphism is found as genetic risk factor for ischemic stroke and several diseases. We aimed to determine the genotype distributions of MTHFR C677T gene polymorphism in ischemic stroke patient subgroups of Trakya Region.

PS-07 57

Momordica Charantia Bitkisinden Hazırlanan Ekstrenin Yara İyileşmesi Üzerine Etkisinin Gen Ekspresyonu Düzeyinde İncelenmesi

Çoban Zehra Dilşad¹, Altaylı Ertan¹, Demir Halide¹, Kılıçarslan Özgür¹, Göçmüş Cumhuri², Şahingöz Funda², Atasoy Burçin², Tırpan Mehmet Borge³, Çavama Emre³, Güran Şefik¹

¹GATA Tıbbi Biyoloji A.D. Bşk.İlği Ankara

²Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Ankara

³GATA Araştırma ve Geliştirme Merkez Başkanlığı Ankara

Kudret narı- acı kavun (Momordica Charantia) Anadolu'da yüzyıllardır geleneksel olarak mide rahatsızlıklarından yanığa kadar farklı nedenlerle yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda farede oluşturulacak yara ve yanık modellerinde acı kavunun yara ve yanık iyileşmesine ve alınacak doku örneklerinde VEGFA, VEGFB, VEGFC, FGF2 ve EGF genlerinin ekspresyon düzeylerine etkisini ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamızda hem yara modeli hem de yanık modeli için deney ve kontrol grupları oluşturuldu. Çalışma sonunda öncelikle klinik açıdan yara ve yanık iyileşme düzeyleri karşılaştırıldı. Daha sonra yara ve yanık bölgelerinden doku örnekleri alındı. Alınan doku örneklerinden RNA izolasyonu ve cDNA sentezi yapılarak gen ekspresyon değişimleri Real-time PCR (rPCR) yöntemi ile değerlendirildi. Çalışma sonucunda klinik değerlendirmelerde yara modeli oluşturulan gruplardan deney grubundaki yara iyileşmesinin kontrol grubuna göre daha iyi olduğu ($p<0.05$), yanık modeli oluşturulan grupta ise kontrol grubuna göre iyileşme açısından bir fark olmadığı bulundu ($p>0.05$). Gen ekspresyon değişimlerine bakıldığında, yara modeli oluşturulan gruplarda deney grubundaki tüm genlerin ekspresyon

düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı bulundu ($p<0.05$). Yanık modeli oluşturulan gruplarda ise ilginç olarak kontrol grubunda deney grubuna göre VEGFB, VEGC ve FGF genlerinin ekspresyon değerlerinin daha yüksek olduğu bulundu ($p<0.05$). Sonuç olarak çalışmamızda kudret narının yara iyileşmesine olumlu etkisinin olduğu ve bu etkisini VEGFA, VEGFB, VEGFC, FGF2 ve EGF genlerinin ekspresyonlarını arttırarak yaptığı, ancak yanık iyileşmesinde böyle bir etkisinin olmadığı bulundu. Çalışmamız kudret narının insan sağlığına yararlı olması maksadıyla yapılacak diğer çalışmalara öncülük yapması bakımından değerlidir.

The effect of Momordica charantia extract on wound healing on gene expression

Çoban Zehra Dilşad¹, Altaylı Ertan¹, Demir Halide¹, Kılıçarslan Özgür¹, Göçmüş Cumhuri², Şahingöz Funda², Atasoy Burçin², Tırpan Mehmet Borge³, Çavama Emre³, Güran Şefik¹

¹Department of Medical Biology, Gulhane Military Medical Academy Ankara

²Ankara University Faculty of Science Ankara

³Research and Development Center, Gulhane Military Medical Academy Ankara

Momordica charantia is traditionally used in Aatolia for a wide range of diseases from stomach to burns. In our study, usage of momordica for wounds and burns make us to interest possible wound and burn healing effects of it. We investigated possible effects of momordica on the wound and burn models of mice and evaluated expression changes of VEGFA, VEGFB, VEGFC, FGF2 and EGF genes. In our study, experiment and control groups were designed for both wound model and burn model. Healing effects were compared clinically between control groups with both wound model and burn model. After that, tissue samples were obtained from wound model and burn model animals. RNA isolation and cDNA synthesis were done and gene expression changes were evaluated with Real-time PCR (rPCR) method. At the end of the study, results of clinical evaluation showed that wound closure and healing effect of momordica were better in wound model ($p<0.05$) but results in burn model were not different from control group ($p>0.05$). All gene expressions were elevated in wound model ($p<0.05$), but in burn model, gene expression levels of VEGFB, VEGFC ve EGF were lower than control group ($p<0.05$). Due to our results, we can say momordica has a positive wound healing effect and this effect occurs via VEGFA, VEGFB, VEGFC, FGF2 and EGF genes. But momordica has no effect on burns. Our study is valuable for guiding possible future studies about momordica.

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
AGCTCT CAACAG AGCG AGCG AGCG
GGACAG ATTCAG AGCG AGCG AGCG
TATCCA CTGCTC CACG CACG CACG
CGGTAT TACG CACG CACG CACG
ACACCATCT CAGTTC CAGTTC CAGTTC
AAGAGTAGAA AAGGTT CACCT CACCT CACCT
CTCTAC CAACCA CATTAT CATTAT CATTAT
AGGGCG TGGGT TAGAGC TCGT TCGT TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-07 58

Dengeli resiprokal translokasyonun segregasyonu sonucu meydana gelen iki farklı genetik fenotip: otizm spektrum bozukluğu ve mental retardasyon

Toraman Bayram¹, Sümer Ceren¹, Yorgancıoğlu Gülden¹, Dinçer Tuba¹, Hesapçıoğlu Selma Tural², Çolak Samiye Çilem², Karakuş Mutlu², Kandil Sema², Kalay Ersan¹

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB); sosyal iletişim ve etkileşimde bozulma, konuşma bozukluğu, kısıtlı ve tekrarlayıcı tarzda aktiviteler gözlenen, etiyolojik ve klinik olarak heterojen nöro gelişimsel bir grup bozukluktur. OSB'nin büyük oranda (%90) genetik bir etiyolojiye sahip olduğu kabul edilmektedir. OSB'li hastalarda %3-6 oranında kromozomal anomaliler gözlenmektedir. Mental Retardasyon (MR); pre, peri ve postnatal gelişim dönemlerinde ortaya çıkan, çevreye uyum ve davranışlarda bozulma, zihinsel yetilerin ortalamasının altında olması ile karakterize nöro gelişimsel bir bozukluktur. MR'nin etiyolojisinde genetik faktörler önemli bir yere sahiptir. Bu çalışmanın amacı, OSB'nin etiyolojisinin aydınlatılmasına katkı sağlayacak kromozomal anomalileri tespit etmektir. Bu amaçla DSM-IV ve V tanı kriterleri kullanılarak OSB tanısı konulmuş 239 hastaya ve bu hastaların informatif olabilecek aile bireylerine konvensiyonel sitogenetik analiz yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen OT-207 nolu bir kız olguda 46,XX,del(10)(p13-pter) karyotipi belirlendi. Aile bireylerine yapılan sitogenetik analiz sonucunda babanın 46,XY, annenin ise 46,XX,t(2;10)(p25;p13) karyotipine sahip olduğu görüldü. Annenin MR tanısı ile takip edilen erkek kardeşinde 46,XY,der(2) karyotipi tespit edildi. Bu bilgiler, dengeli resiprokal translokasyonun önceki kuşaklardan aktararak geldiğini, derivatif kromozomlar yönünden dengesiz gametlerin, parsiyel monozomi ve parsiyel trizomiye neden olarak OSB ve MR fenotiplerine neden olduğunu göstermektedir. Son yıllarda, psikiyatrik ve nöro gelişimsel hastalıklarda alta yatan genetik etiyoloji, genomdaki kopya sayısı değişiklikleri (CNV) ile ilişkilendirilmektedir. Transloke olan kromozom bölgelerinin meydana getirdikleri parsiyel monozomik veya trizomik bölgeler, gen dozaj etkisiyle bu hastalıklara neden olabilmektedir. Gerçek genetik mekanizma ileride planlanan moleküler genetik çalışmalarla aydınlatılmaya çalışılacaktır. Sonuç olarak, ailesinde OSB, MR, vb. gibi kompleks hastalık öyküsü olan bireylerde sitogenetik analiz, hastalığın genetik etiyolojisini aydınlatmada önemli bir yere sahiptir.

Two different genetic phenotypes occurring as a result of the balanced reciprocal translocation segregation: autism spectrum disorder and mental retardation

Toraman Bayram¹, Sümer Ceren¹, Yorgancıoğlu Gülden¹, Dinçer Tuba¹, Hesapçıoğlu Selma Tural², Çolak Samiye Çilem², Karakuş Mutlu², Kandil Sema², Kalay Ersan¹

¹Department of Medical Biology, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Trabzon

²Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Child Adolescent Mental Health and Diseases Department, Trabzon

Autism Spectrum Disorder (ASD), characterized by impaired communication and social interaction, speech disorder, is a heterogeneous group of neurodevelopment disorder. ASD is considered to have a genetic etiology (90%). Mental Retardation (MR) is a neurodevelopmental disorder characterized by low levels of mental ability, deterioration in environmental compliance and behavior in which occurs developmental periods. Genetic factors have an important role in the etiology of MR. This study's aim was to detect the chromosomal abnormalities that will be contributed to the elucidation of the etiology of ASD. Thus, cytogenetic analysis was carried out on 239 patients with ASD and some of their family members. The 46,XX,del(10)(p13-pter) karyotype was determined in a female patient. Using cytogenetic analysis it was shown that the father and the mother had 46,XY and 46,XX,t(2;10)(p25;p13) karyotypes, respectively. 46,XY,der(2) karyotype was determined in mother's brother that being followed by MR. This information showed that balanced reciprocal translocation are transferred from the previous generation and unbalanced gametes that have derivative chromosomes cause ASD and MR phenotype giving rise to partial monosomy and partial trisomy. Recent years, genetic etiology of psychiatric and neurodevelopmental disorders are associated with genome copy number variations. Translocated chromosomes may cause these diseases creating partial monosomic or trisomic regions with gene dosage effect. True genetic mechanism will be further clarified with molecular genetic studies. As a result, in people that have the complex diseases such as OSB and MR in their family members, cytogenetic analysis has an important role in revealing the underlying genetic etiology.

PS-07 59

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığı Üzerinde CCR5 Geni Delta 32 Mutasyonunun Etkisinin Araştırılması

Rüstemoğlu Aydın¹, Ekinci Duygu¹, Günel Özgür², Duygu Fazilet³, Barut Şener⁴, Rüstemoğlu Hüsnüye¹

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Tokat

²Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

TCCACG AAGGCA AGTG TCCACG AAGGCA CGTGAA
AACGGG AAGGCA AGTG AAGGCA AAGGCA
AGCTTT AAGGCA AGTG AAGGCA AAGGCA
GGACAG ATTGAG AGTG AAGGCA AAGGCA
TATCCA CTGCTC AGTG AAGGCA AAGGCA
CGGTAT TATGAG AGTG AAGGCA AAGGCA
ACACATCT AGTG AAGGCA AAGGCA AAGGCA
CGAGTTA AGTG AAGGCA AAGGCA AAGGCA
ATAAGGTG AGTG AAGGCA AAGGCA AAGGCA
AAGAGATAGAA AGTG AAGGCA AAGGCA AAGGCA
AGGTTT CACCTT AGTG AAGGCA AAGGCA
CTCTAC GAACCA AGTG AAGGCA AAGGCA
CTCTCA CATTAT AGTG AAGGCA AAGGCA
AGGCGG TGGGCT AGTG AAGGCA AAGGCA
GGCTAG TAGAGC AGTG AAGGCA AAGGCA

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun

³Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

⁴Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tokat

KKKA enfeksiyonunun klinik seyri ve sonucu insanlar arasında farklılık göstermektedir. Kesin tedavisi olmayan bu hastalığın neden bazı insanlarda mortalite, bazı insanlarda ise şifa ile sonuçlandığına dair kesin bilgiler mevcut değildir. Kemokin reseptörünü kodlayan kemokin reseptör 5 (CCR5) geninde gözlenen CCR5 delta 32 (CCR5 Δ32), mutasyonunun HIV, HBV vb. bazı viral enfeksiyonlarda hastalığa karşı koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada CCR5 Δ32 mutasyonunun KKKA hastalığının ortaya çıkışı, seyri ve şiddeti ile ilişkisi araştırıldı. KKKAV RNA'sı pozitif bulunan 133 hasta ve sağlıklı 97 kontrol örneğinde PZR yöntemi ile CCR5 Δ32 gen mutasyonları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar SPSS 16.0 ve WINPEPI programları kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında CCR5 Δ32 gen mutasyonubakımından karşılaştırmayapıldığında, mutasyontasıyan birey (p=0.017; OR,95%CI=0.20,0.05-0.75) ve mutant alel sıklığı (p=0.019; OR,95%CI=0.21,0.06-0.77) hastalarda istatistiksel olarak düşük çıkmıştır. Hastaları kendi içerisinde değerlendirdiğimizde, genel olarak ve çeşitli semptomlar bakımından ağır ve hafif hasta grupları arasında istatistiksel fark bulunamamıştır (p>0.05). Ağır ve hafif hasta sayısının az olması bu çalışmayı kısıtlamaktadır. Her ne kadar CCR5 Δ32 mutasyonu ile KKKA hastalık seyri ve semptomları arasında istatistiksel ilişki görülemediği olsa da, CCR5 Δ32 mutasyonunun ağır hastalarda tespit edilememesi, hastalarda tespit edilen mutasyon sıklığının kontrol grubundan daha düşük çıkması bu mutasyonun ve dolayısıyla CCR5'in KKKA hastalığının patogenezinde ve klinik seyrinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Elde edilen bulgular daha fazla hasta içeren örneklemeler ile yeni çalışmaların yapılması ihtiyacı doğurmuştur. Yapılacak çalışmalardan elde dılecek veriler KKKA hastalığının patogenezinde ve prognozunda CCR5 Δ32 mutasyonunun rolünü ortaya çıkararak hastalığın tedavisine yardımcı olabilir.

The Investigation of Effect CCR5 Gene Delta 32 Mutation on the Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Disease

Rüstemoğlu Aydın¹, İkinci Duygu¹, Günel Özgür², Duygu Fazilet³, Barut Şener⁴, Rüstemoğlu Hüsnüye¹

¹Gaziosmanpaşa University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Tokat

²Samsun Training & Educational Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Samsun

³Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training & Educational Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara

⁴Gaziosmanpaşa University, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Tokat

The clinical course and outcome of the Crimean-Congo hemorrhagic fever infection are different in humans. The precise information about why this disease causes death at some people, and why results by healing at some patients is unknown yet. The protective effect of delta32 mutation of the Chemokine receptor 5 (CCR5) gene, which encodes chemokine receptor, on the HIV, HBV, and certain viral infections has been shown in previous studies. We were investigated association between CCR5 Δ32 mutation, and CCTV infection outbreak, severity, and mortality. The CCR5 Δ32 mutation frequency were investigated from 133 CCHF patients diagnosed by detection of CCHF RNA positivity, and 97 healthy control samples by PCR method. The results were compared by using SPSS 16.0 and WINPEPI software's. The statistically differences were observed between patient and control, by frequency of individuals carrying Δ32 mutation (p=0.017; OR,95%CI=0.20,0.05-0.75), and by frequency of mutant allele (p=0.019; OR,95%CI=0.21,0.06-0.77). Significantly differences by some clinical characteristics between patient severe clinic and mild clinic cases with regard to frequency of CCR5 gene Δ32 mutation, were not found (p>0.05). The limitation of this study was the relatively small size of severe and mild patients. Because of mutation frequency in CCHF patients lower than controls, and lack of mutation in severe patients, suggest that the CCR5 Δ32 mutation might have been a role in the pathogenesis of CCHF disease. For uncovering the role of CCR5 Δ32 mutation in the pathogenesis and prognosis of CCHF, and for the treat of disease, future studies may be help us.

PS-07 60

PAX9 genlerindeki mutasyonların konjenital diş eksikliği oluşumu üzerine etkisinin araştırılması

Kıraç Deniz¹, Ülkür Feyza², Avcılar Tuba³, Özdemir Fulya², Güney İlter³, Kaspar Çiğdem⁴, İsbir Turgay¹

¹Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Diş eksikliği toplumumuzda en sık rastlanılan konjenital hastalıklar arasında yer almakta olup toplumun %20'sinden fazlasında gözlenmektedir. En sık rastlanılan diş eksikliği formu 3.molar dişler hariç olmak üzere, 6 veya daha az sayıda sürekli dişin eksik olması ile karakterize olan hipodontidir. Hipodontinin özellikle diş oluşumu sürecinde etkili olan genlerdeki mutasyonlar ile ilişkili

TCCACG AAGCGG AGTGT CCGTGA TTTA AACGGG TCCACG CCGTGA TTTA AACGGG
 AGCTGT CAACGG AGTGT TTTA AACGGG AGCTGT CAACGG
 GGACAG ATTTCAG AGCGG GGACAG ATTTCAG AGCGG
 TATCCA CTGCTC CACAC TATCCA CTGCTC CACAC
 CCGTGT TACATC CACC CCGTGT TACATC CACC
 ACACCATCT CCGTGT TACATC CACC CCGTGT TACATC CACC
 ATAAGGTG AAGAGATAGAA AGCTGT CAACGG AGTGT TTTA AACGGG
 AAGAGATAGAA AGCTGT CAACGG AGTGT TTTA AACGGG
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
 CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
 AGGCGG TGGGCT AGGCGG TGGGCT
 GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada diş oluşumu sürecinde etkili olan “Paired box 9” (PAX9) genindeki mutasyonlar ile hipodonti oluşumu arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmaya hipodonti tanısı alan 25 hasta ile herhangi bir diş eksikliği bulunmayan 25 kişi dahil edilmiştir. Hastalardan kaç adet diş eksikliği olduğu, diş eksikliğin olduğu lokasyonlar, diş boyutları v.b. gibi bilgiler temin edilmiştir. Periferik kandan DNA izolasyonu yapılmış, izole edilen DNA’lardan PAX9 geninin 1. intronu, 2. ekzonu ve 2. intronundaki mutasyonların incelenmesi için grubumuz tarafından dizayn edilen primerler kullanılarak PZR ve dizi analizi yöntemi ile mutasyon tayini yapılmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonucunda 18 tanesi literatürde henüz tanımlanmamış yeni mutasyon niteliğinde olmak üzere toplam 22 adet varyasyon tespit edilmiştir. Gruplar birbirleriyle istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında -143C-ins, -121C-ins, 643G-ins, 701A-ins mutasyonları hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu ve benzer çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında gelecekte gen tedavisi ve kök hücre yaklaşımları ile bu hastalarda diş oluşumunu sağlayacak tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlanması ek olarak ortodonti tedavisine başlanmadan önce hastaların hangi dişlerinde eksiklik olabileceği yıllar öncesinden (dişler henüz gelişimini tamamlamadan) tespit edilerek gerekli ortodontik tedavi yaklaşımlarının uygulanması ile hastaların konuşma, yemek yeme ve estetik açıdan mağduriyetinin önlenmesi mümkün olabilir.

Investigation of the effects of PAX9 gene mutations on the development of congenital tooth agenesis

Kırac Deniz¹, Ülkür Feyza², Avcılar Tuba³, Özdemir Fulya², Güney İlter³, Kaspar Çiğdem⁴, İsbir Turgay¹

¹Yeditepe University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Istanbul, Turkey

²Yeditepe University, Faculty of Dentistry, Department of Orthodontics, Istanbul, Turkey

³Marmara University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Istanbul, Turkey

⁴Yeditepe University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Istanbul, Turkey

Tooth agenesis affecting up to 20% of the human population is one of the most common congenital disorder. The most frequent form of tooth agenesis is known as hypodontia which is characterized by the absence of one to five permanent teeth, excluding third molars. It was considered that, hypodontia is especially related with gene mutations which play role in tooth formation. The aim of this study is to investigate the relation between “Paired box 9” (PAX9) gene mutations with hypodontia. 25 patients and 25 healthy individuals were enrolled into the study. The information about the number of absent teeth, the location of absences and the size of other teeth

were collected. DNA was isolated from peripheral blood, PAX9 gene mutations in the 1st intron, the 2nd exon and the 3th intron were investigated with PCR and direct sequencing by using specific primers which were designed from our group. At the end of the study, 22 variations were detected in which 18 of them are novel. -143C-ins, -121C-ins, 643G-ins, 701A-ins were found statistically significant in patients when groups were compared with each other. After obtaining the data from this study and similar studies, by using stem cells and gene therapy, therapatic approaches about tooth development may be improved. In addition, before using orthodontic treatment techniques, detection of which tooth will be missing may determined. And at early ages, by using orthodontic techniques, it may possible to prevent or reduce speech, masticatory dysfunction and esthetic problems.

PS-07 61

Koroner arter hastalarında, statin kullanımının ve genetik faktörlerin kolesterol seviyesine etkisinin araştırılması

Kırac Deniz¹, Dağdelen Meltem², Bayam Emrah³, Tabakçı Mustafa³, Sarıkaya Sabit⁴, Pala Selçuk³, Kaspar Çiğdem⁵, Genç Ece²

¹Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁵Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Koroner arter hastalığı (KAH) ve komplikasyonları tüm dünyada başlıca ölüm nedenleri arasında yer almakta olup yüksek seviyede LDL ve düşük seviyede HDL, bağımsız risk faktörlerinin başında bulunmaktadır. Statinler KAH hastalarında lipid düşürücü ajanlar olarak kullanılmakla birlikte statin tedavisi gören kişilerin yaklaşık üçte biri lipid seviyelerini düşürme hedefine ulaşamamaktadır. Bu durumun plazma kolesterolünün hepatik regülasyonunda merkezi görevi olan genlerdeki mutasyonlar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada hastaların statin grubu ilaçlara verdiği farklı cevapların HMGR genindeki mutasyonlar ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmaya 100 KAH hastası dahil edilmiş, çalışmanın başında hastaların total kolesterol, LDL v.b. gibi biyokimyasal parametreleri ölçülmüş, hastalara LDL ve total kolesterol seviyelerini düşürmek amacıyla 2 ay süreyle günde 40 mg atorvastatin tedavisi uygulanmıştır. 2 ay sonra biyokimyasal analizler tekrarlanmış, LDL seviyesindeki azalma miktarına göre hastalar 2 gruba ayrılmıştır. LDL kolesterol seviyesi yeterli miktarda

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA TTITA
AGCTCT AAGCTT AAGCTT AAGCTT AAGCTT AAGCTT
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
CGGTCG TATCGA CGGTCG TATCGA CGGTCG TATCGA
ACACCATCT CGAGTTG ACACCATCT CGAGTTG
ATAAAGGTG AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCGG TGGGT TGGGT TGGGT TGGGT TGGGT
GGCTAG TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



düşmeyen (>100mg/dl) 50 kişi hasta grubuna, yeterli miktarda düşen (<100mg/dl) 50 kişi ise kontrol grubuna dahil edilmiştir. KAH oluşumuna etki eden sigara kullanımı v.b. gibi diğer risk faktörleri ile ilgili bilgilerde hastalardan temin edilmiştir. Genetik analizler için periferik kandan DNA izolasyonu yapılmış, HMGR genindeki rs17244841 ve rs17238540 mutasyonlarının varlığı gerçek zamanlı PZR cihazı incelenmiştir. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Her iki mutasyona da kontrol grubunda daha sık rastlanılmıştır. Bu durumda 2 varyasyonun da statinlerin etkisini azaltıcı bir etkisi olduğu üzerinde varsayımında bulunulmasının doğru olmadığı düşünülmektedir.

Investigation of the effects of statin use and genetic factors on cholesterol levels in patients with coronary artery disease

Kirac Deniz¹, Dağdelen Meltem², Bayam Emrah³, Tabakçı Mustafa³, Sarıkaya Sabit⁴, Pala Selçuk³, Kaspar Çiğdem⁵, Genç Ece²

¹Yeditepe University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Istanbul, Turkey

²Yeditepe University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Istanbul, Turkey

³Kartal Kosuyolu Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

⁴Kartal Kosuyolu Training and Research Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul, Turkey

⁵Yeditepe University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Istanbul, Turkey

Coronary artery disease (CAD) and its complications are the major causes of death in the world. Although statins have been used to lower lipid levels in these patients, this goal can not be attained in 1/3 of the patients. This condition has been thought to result from the mutations of the HMGR genes having central role on hepatic regulation of plasma cholesterol. It was aimed to investigate the relationship between the HMGR gene mutations and unexpected responses the patients gave to statins. 100 CAD patients were enrolled in the study and their informations were collected at the beginning. They were treated with 40 mg atorvastatin for 2 months and biochemical measurements were repeated. The patients were divided into 2 groups according to their LDL levels; 50 patients whose LDL levels were not sufficiently reduced (>100mg/dL) and 50 patients whose LDL levels were sufficiently reduced (<100mg/dL) were assigned as patient and control group respectively. The information regarding the risk factors such as smoking were obtained. DNA isolation from the peripheral blood was performed and presence of rs17244841 ve rs17238540 mutations in HMGR were determined using real time PCR. The results were statistically analyzed. There were not any significant differences as long as the risk factors were considered. Both mutations were observed more frequently in the control group. As a result, it has been concluded

that both variations might have not attenuate the effects on statin functions.

PS-07 62

Behçet hastalarının PBMC' lerinde LPS' nin indüklediği IL-10 üretimi SFK' lar tarafından regüle edilmektedir

Irtegun Sevgi¹, Akkurt Zeynep Meltem², Kalkanlı Sevgi³, Turku Fatih Mehmet⁴, Bozkurt Mehtap⁵, Demircan Kadir⁶

¹Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

²Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Diyarbakır

³Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

⁴Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

⁵Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Diyarbakır

⁶Turgut Özal Üniversitesi, Tıp fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Behçet hastalığı (BH) tekrar eden ağız ve genital ülserler, üveit ve deri lezyonları ile karakterize edilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Sitokinler BH patogeneziinde önemli roller oynamaktadır. IL-10 inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimini regüle eden anti-inflamatuvar bir sitokindir. Src family kinazlar (SFKs) lipopolisakkaritin (LPS) indüklediği sinyal yollarında görev almaktadır. Fakat SFK' ların BH' da LPS' nin indüklediği IL-10 üretimindeki rolü araştırılmamıştır. Bu çalışmada, Behçet hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) LPS' nin indüklediği IL-10 artışında SFK'ların rolü araştırıldı. 15 aktif dönem Behçet hastası ve 15 sağlıklı birey bu çalışmaya dahil edildi. PBMC' ler venöz kandan izole edilip kültüre alındı. LPS stimülasyonundan önce PBMC' ler SFK inhibitörü olan PP2 ile muamele edildi. SFK'ların kimyasal inhibisyonunun LPS' nin indüklediği IL-10 üretimi üzerindeki etkisi kültüre edilen PBMC' lerin supernatantlarında ELISA yöntemi ile araştırıldı. Ayrıca, SFK' ların LPS' nin indüklediği IL-10 protein düzeyi üzerindeki etkisi Western Blot yöntemi ile araştırıldı. Sonuçlarımız PP2 uygulamasının LPS stimülasyonuna yanıt olarak artan IL-10 üretimini bloke ettiğini gösterdi. Sonuç olarak, bu çalışma SFK aktivitesinin Behçet hastalarının PBMC' lerinde LPS' nin indüklediği IL-10 üretimi için gerekli olduğunu açıklamaktadır.

*Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir (Proje no: 213S016).

TCCACG AAGGCA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA AGTG AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACAG AGTG AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTACG AGTG AACGGG AAGGCA
TATCCA CTGCTC AGTG AACGGG AAGGCA
CGGTAC TACGCT AGTG AACGGG AAGGCA
ACACCATCT AGTG AACGGG AAGGCA
GGAGTG AGTG AACGGG AAGGCA
ATAAAGTG AGTG AACGGG AAGGCA
AAGAGATAGAA AGTG AACGGG AAGGCA
AGGCTT CACCTT AGTG AACGGG AAGGCA
CTCTAC GAACCA AGTG AACGGG AAGGCA
CTCTCA CATTAT AGTG AACGGG AAGGCA
AGGCGG TAGAGC AGTG AACGGG AAGGCA
GGCTAG TAGAGC AGTG AACGGG AAGGCA

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



LPS induced IL-10 production is regulated by SFKs in PBMC of patients with Behçet's disease

İrtegun Sevgi¹, Akkurt Zeynep Meltem², Kalkanlı Sevgi³, Turkcu Fatih Mehmet⁴, Bozkurt Mehtap⁵, Demircan Kadir⁶

¹Medical Biology Department, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakır, TURKEY

²Dermatology Department, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakır, TURKEY

³Immunology Department, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakır, TURKEY

⁴Ophthalmology Department, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakır, TURKEY

⁵Physical Therapy and Rehabilitation Department, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakır, TURKEY

⁶Medical Biology Department, Faculty of Medicine, Turgut Özal University, Ankara, TURKEY

Behçet's disease (BD) is a chronic inflammatory disorder characterized by recurrent oral and genital ulcers, uveitis and skin lesions. The pathogenesis of the disease remains poorly understood. Cytokines may play important roles in the pathogenesis of BD. IL-10 is an anti-inflammatory cytokine that regulates excessive production of inflammatory cytokines. Src family kinases (SFks) are implicated in signalling pathways induced by lipopolysaccharide (LPS), but the role of SFks in LPS-induced IL-10 production has not been investigated in BD. In present work, we addressed the role of SFks in LPS-induced IL-10 increase in peripheral blood mono nuclear cells (PBMC) of active BD patients. 15 active BD patients and 15 healthy individuals were included in this study. PBMC were isolated from venous blood and cultured for further studies. PBMC were treated with PP2, a selective inhibitor of SFks, before LPS stimulation. The effect of the chemical inhibition of SFks on LPS-induced production of IL-10 in supernatants of cultured PBMC were examined by ELISA. Moreover, the effect of SFks on LPS-induced IL-10 protein level was investigated by Western Blotting. Our results showed that PP2 treatment blocked IL-10 production upon LPS stimulation. In conclusion, this study demonstrates that SFks activity is required for LPS-induced IL-10 production in PBMC of active BD patients.

**This study was supported by the TÜBİTAK (Scientific and Technical Research Council of Turkey) under the grant 213S016.*

PS-07 63

RORA rs8034864 ve CFH rs1329424 Gen Polimorfizmlerinin Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu ile İlişkisinin Araştırılması

Arıkan Terzi Evrim Suna¹, Yıldız Saliha Handan¹, Özdemir Erdoğan Müjgan¹, İnan Ümit Ubety², Elmas Muhsin¹, Solak Mustafa¹

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD/Afyonkarahisar

²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD/Afyonkarahisar

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD) elli yaş ve üzeri kişilerde retinanın merkezi olan makula luteayı etkileyen ilerleyici ve dejeneratif bir hastalıktır. 2020 yılında dünya üzerinde 80 milyon insanın YBMD'den etkilenmiş olacağı tahmin edilmektedir. Geri dönüşümsüz görme kaybının birincil sebebi olan YBMD multifaktöriyel etiyolojiye sahip kompleks bir hastalık olup genetik predispozisyonu patogenezinde majör bir risk faktörüdür. Bugüne kadar birçok gen YBMD'nin gelişme riskindeki bir artışla ilişkilendirilmiştir. İlerlemiş YBMD yaş tip (veya neovasküler) YBMD ve kuru tip (veya Geografik Afrofi) YBMD olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Çalışmamızda RORA geni rs8034864 ve CFH geni rs1329424 polimorfizmleri yaş tip YBMD tanısı almış 125 hasta ve 108 kontrolde eş zamanlı PCR yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. CFH rs1329424 polimorfizminde hasta ve kontrol arasında alel frekansları açısından istatistiksel fark bulunmakta (P=0,001698, OR=1,82), zıt olarak RORA rs8034864 polimorfizminde hasta ve kontrol arasında alel frekansları açısından istatistiksel fark bulunmamaktadır (P=0,110995, OR=0,72). Hasta ve kontrol grupları genotip frekansları açısından değerlendirildiğinde de CFH rs1329424 polimorfizminde hasta ve kontrol arasında genotip frekansları açısından istatistiksel fark bulunmakta (P<0,05), zıt olarak RORA rs8034864 polimorfizminde hasta ve kontrol arasında genotip frekansları açısından istatistiksel fark bulunmamaktadır (P>0,05). Çalışma sonuçlarımız değerlendirildiğinde CFH rs1329424 polimorfizminin literatür verileriyle uyumlu olarak yaş tip YBMD ile önemli derecede ilişkili olduğu gözlenmiştir. RORA rs8034864 polimorfizmi ile yaş tip YBMD arasında önemli ilişki gözlenmemiştir.

Investigation of Association of RORA rs8034864 and CFH rs1329424 Polymorphisms Between Age Related Macular Degeneration

Arıkan Terzi Evrim Suna¹, Yıldız Saliha Handan¹, Özdemir Erdoğan Müjgan¹, İnan Ümit Ubety², Elmas Muhsin¹, Solak Mustafa¹

¹Afyon Kocatepe University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetic/Afyonkarahisar

²Kocatepe University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology/Afyonkarahisar

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AGCTGT AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA AAGGCA
 GGACAG ATTACG AGCG AGCG AGCG AGCG
 TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
 CAGTAC TACG CAGTAC TACG CAGTAC TACG
 ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
 GGAATT GGAATT GGAATT
 AATAAGGTG AATAAGGTG AATAAGGTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGTTT CACCTT AGGTTT CACCTT AGGTTT CACCTT
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
 CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
 AGGCCG TAGAGT AGGCCG TAGAGT AGGCCG TAGAGT
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Age Related Macular Degeneration (AMD) is a progressive and degenerative disease that effect central retina, macula lutea, in individuals older than fifty years. It is expected that 80 million people will be effected from AMD by the year of 2020. AMD is the leading cause of irreversible blindness and it is a complex disorder with a multifactorial etiology, and genetic predisposition is a major risk factor in its pathogenesis. To date, several genes have been associated with an increased risk of developing AMD. Advanced AMD is divided into two late stages, exudative (or neovascular) AMD and dry (or geographic atrophy) AMD. In our study, RORA rs8034864 and CFH rs1329424 polymorphisms were evaluated in 125 patients diagnosed with neovascular AMD and 108 controls by using real-time PCR method. There is statistically significant differences between patients and controls in terms of allele frequencies of CFHrs1329424 polymorphism ($P=0,001698$, $OR= 1,82$). On contrary to this, there is no statistically significant differences between patients and controls in terms of allele frequencies of RORA rs8034864 polymorphism. Besides, there is statistically significant differences between patients and controls in terms of genotype frequencies of CFHrs1329424 polymorphism ($P<0,05$), on contrary to this there is no statistically significant differences between patients and controls in terms of genotype frequencies of RORA rs8034864 polymorphism ($P>0,05$). In conclusion, consistent with the literature data, there is a significant association between neovascular AMD and CFH rs1329424 polymorphism. But there is no association between neovascular AMD and RORA rs8034864 polymorphism.

PS-07 64

İdiyopatik azospermi riski ile FAS ve FASLG polimorfizmleri arasındaki olası ilişki

Balkan Mahmut¹, Atar Murat², Erdal Mehmet Emin³, Rustemoğlu Aydın⁴, Yıldız İsmail⁵, Gunesacar Ramazan⁶, Hatipoğlu Namık Kemal², Bodakçı Mehmet Nuri², Ay Ozlem Izci³, Cevik Kenan³

¹Dicle Üniversitesi, Tıp fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, 21280, Diyarbakır Türkiye

²Dicle Üniversitesi, Tıp fakültesi, Üroloji Bölümü, 21280, Diyarbakır Türkiye

³Mersin Üniversitesi, Tıp fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mersin, Türkiye

⁴Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, Tokat, Türkiye

⁵Dicle Üniversitesi, Tıp fakültesi, Biyoistatistik Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

⁶Sütçü İmam University Üniversitesi, Tıp fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

Apoptozis genlerinden FAS/FASLG'nin genetik varyantları ile erkek infertilitesi arasındaki ilişkiyi araştırmak için, FAS-670A/G, -1377G/A ve FASLG-124A/G lokuslarındaki tekli nükleotid

polimorfizmleri (SNP), 108 idiyopatik azospermili infertil erkek ve 125 fertil kontrollerden oluşan bir popülasyonda Real-time PCR kullanılarak genotiplendirildi. FAS -1377G/A ve FASLG-124A/G lokuslarındaki SNP genotipleri ve allel dağılımında olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü. Ancak, FAS-670AA ve FAS-670AG SNP genotip frekanslarında olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi. Verilerimiz FAS-670AA genotipi ile idiyopatik azospermi arasında görece daha yüksek bir yakınlık olabileceğini, oysa FAS-670AG genotipinin ise idiyopatik azospermiye karşı bir koruma sağlayabileceğini ileri sürmektedir. Genotip ve haplotip frekanslarının kombine etkisi çalışıldığında, bazı kombinasyonlar için vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. FAS670 ve FAS1377 lokuslarındaki AA-GG ikili genotipinin varlığı, yüksek derecede idiyopatik azospermiye yakınlığının nedeni olabileceği tespit edilmiştir. Çalışma popülasyonumuzdan elde ettiğimiz sonuçlar, FAS-670A/G SNP'lerinin idiyopatik azospermi için genetik yakınlık faktörü olabileceğini önermektedir. Bu bulguları doğrulamak için daha büyük popülasyonlu çalışmalar gereklidir. Ayrıca, verilerimiz FAS ve FASLG genleri ile idiyopatik azospermi arasında olası bir linkaj da göstermektedir.

Possible Association of FAS and FASLG Polymorphisms with the Risk of Idiopathic Azoospermia in Southeast Turkey

Balkan Mahmut¹, Atar Murat², Erdal Mehmet Emin³, Rustemoğlu Aydın⁴, Yıldız İsmail⁵, Gunesacar Ramazan⁶, Hatipoğlu Namık Kemal², Bodakçı Mehmet Nuri², Ay Ozlem Izci³, Cevik Kenan³

¹Department of Medical Biology and Genetics, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakir, Turkey

²Department of Urology, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakir, Turkey

³Department of Medical Biology and Genetics, Faculty of Medicine, Mersin University, Mersin, Turkey

⁴Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Gaziosmanpaşa University, Tokat, Turkey

⁵Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakir, Turkey

⁶Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Sütçü İmam University, Kahramanmaraş, Turkey

To investigate the association of the genetic variants of FAS/FASLG cell death pathway genes in male infertility, we genotyped the FAS - 670A/G, - 1377G/A, and FASLG - 124A/G single-nucleotide polymorphisms (SNPs) by real-time polymerase chain reaction in 108 infertile men with idiopathic azoospermia and in 125 proven fertile controls. The distribution of genotypes and alleles for SNPs at FAS - 1377G/A and FASLG - 124A/G loci were determined not to be statistically different between the case and control groups.

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA TTGA
 AGCTGT CAACGG AGCG AGCTGT CAACGG AGCG
 GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG ATTCAG AGCG
 TATCCA CTGCTC CCGTAT TATCCA CTGCTC CCGTAT
 CCGTAT TATCCA CTGCTC CCGTAT TATCCA CTGCTC
 ACACCATCT CCACTCT CCACTCT CCACTCT CCACTCT
 CCACTCT CCACTCT CCACTCT CCACTCT CCACTCT
 CCACTCT CCACTCT CCACTCT CCACTCT CCACTCT
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 CTTCTAC GAACCA CATTAT CTTCTAC GAACCA
 CTTCTAC GAACCA CATTAT CTTCTAC GAACCA
 AGGCGG TGGGCT TAGAGC AGGCGG TGGGCT
 GGCTAG TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



However, the genotype frequencies of SNPs, FAS - 670AA and FAS - 670AG, were found to be significantly different between the case and control groups. Whereas the FAS - 670AA genotype might be regarded as a higher predisposition for idiopathic azoospermia, FAS - 670AG could be interpreted to mean that this genotype provides protection against idiopathic azoospermia. The study of combined genotype and haplotype frequencies has found statistically significant differences between case and control subjects for some combinations. The AA-GG binary genotype for the FAS670 and FAS1377 loci couple, in particular, may have a high degree of predisposition to idiopathic azoospermia. Our results suggest that FAS - 670A/G SNP may be a genetic predisposing factor of idiopathic azoospermia among southeastern Anatolian men. Larger studies are needed to verify these findings. Furthermore, our data indicated a possible linkage between the FAS and FASLG genes and idiopathic azoospermia.

PS-07 65

Esansiyel hipertansiyon VKORC1 geni ile ilişkili midir?

Turgut Coşan Didem¹, Yazıcı Hüseyin Uğur², Çolak Emine¹, Değirmenci İrfan¹, Birdane Alparslan², Çolak Ertuğrul³, Güneş Hasan Veysi¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Son zamanlarda yapılan araştırmalar K vitamini ile koroner arter hastalıklarının ilişkili olabileceğini göstermektedir. K vitamini hücrelerde proteinlere bağlı glutamat rezidülerinin (Glu) önemli fizyolojik süreçlerde düzenleyici fonksiyonlarda görevli olan gama-karboksilglutamata (Gla) dönüştürülmesini sağlar. Bir Gla proteini olan matriks-Gla-proteini (MGP) tarafından yumuşak doku kalsifikasyonunun inhibisyonu da bu fonksiyonlar içerisinde yer almaktadır. K vitamini eksikliğinde ya da vitamin K redüktaz kompleks subunit 1 (VKORC1) geni ile ilişkili bir sorun sonucunda Glu proteinlerinin Gla proteinlerine dönüşümü sağlanamaz ve kan damarlarında, miyokardiyumda ve kardiyak kapakçıklarında kalsifikasyon oluşur. Arteriyel kalsifikasyonun diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz gibi hastalıklar ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda K vitaminin etki mekanizmasında görevli VKORC1 enzime ait 3673G/A ve 9041G/A polimorfizimlerinin esansiyel hipertansiyon ile olası ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalına başvuran ve esansiyel hipertansiyon teşhisi konulan 100 birey hasta grubunu, retrospektif olarak tetkikleri değerlendirilen sağlıklı 100 birey ise kontrol grubunu oluşturmaktadır. VKORC1 geni 3673G/A ve 9041G/A polimorfizimleri PCR-RFLP (PCR restriction fragment-

length polymorphism) metodu ile belirlendi. PCR ürünleri NciI ve AclI restriksiyon enzimleri ile kesilerek görüntülendi. Kontrol ve hipertansiyon hastaları arasında genotip karşılaştırmalar Pearson Ki-kare testleri ile yapıldı. Kontrol ve esansiyel hipertansiyon hastaları arasında VKORC1 geninin 3673G/A polimorfizminin genotip dağılımlarında anlamlı bir fark tespit edilemezken (p =0,843), 9041G/A polimorfizminin genotipik dağılımında anlamlı bir farklılık bulundu (p=0.008). Ayrıca 9041G/A polimorfizmi genotipleri değerlendirilmesi sonucunda GG genotipine sahip bireylerin AA genotipine sahip bireylere göre hipertansiyon olma riskinin 3.97 kat fazla (p=0.005) olduğu belirlendi. Elde edilen bulgulara göre VKORC1 geni 9041G/A polimorfizmi hipertansiyonun gelişimi açısından önemli olduğu sonucuna varıldı.

Is the VKORC1 gene is associated with essential hypertension?

Turgut Coşan Didem¹, Yazıcı Hüseyin Uğur², Çolak Emine¹, Değirmenci İrfan¹, Birdane Alparslan², Çolak Ertuğrul³, Güneş Hasan Veysi¹

¹Department of Medical Biology, Medical Faculty, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey.

²Department of Cardiology, Medical Faculty, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey.

³Department of Biostatistics, Medical Faculty, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turkey.

Recent studies have been showed that vitamin K may be associated with coronary artery disease. Vitamin K transformed glutamate residues (Glu) to gamma-carboxyglutamate (Gla) having important regulatory functions in physiological processes. Inhibition of soft tissue calcification by matrix-Gla protein (MGP) is the one of these functions. As a result of Vitamin-K-deficiency or any problems on vitamin-K-reductase-complex-subunit-1 (VKORC1) gene, Glu couldn't transform to Gla and calcification is composed in blood vessels, myocardium and cardiac valves. As reported in several studies, arterial calcification is associated with diseases such as diabetes, hypertension and atherosclerosis. Therefore, 3673G/A and 9041G/A polymorphisms of VKORC1 enzyme, having function in the action mechanism of vitamin K, have been investigated for possible association with essential hypertension in the study. In patient group there were 100 individuals diagnosed with essential hypertension in The Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Cardiology. Retrospectively examined healthy 100 individuals involved as control group. 3673G/A and 9041G/A polymorphisms on VKORC1 gene were determined by PCR-restriction-fragment-length-polymorphism (PCR-RFLP) method. PCR products were digested with restriction enzymes AclI and NciI, and then visualized. Comparisons of genotypes between groups were performed by Pearson Chi-square tests. There wasn't a significant difference in genotypic distribution of 3673G/A polymorphisms on VKORC1 gene (p =0,843) but we found

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACCG TTITA AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTGAG AGCG GGACAG ATTGAG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTAC CTGC CACC TATCCA CTGCTC
ACACATCT GAGTGT ACACCA CCATCT
ATAAGGTG AAGAGATAGAA GAGA GAGA
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA GAGA GAGA
AGGCTT CACCTT CTTC CTTC
CTCTAC GAACCA ACCT ACCT
CTCTCA CATTAT AGGG AGGG
AGGCGG TGGGT TGGGT TGGGT
GGCTAG TAGAGC TCGT TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Eethiye



statistically significant difference for 9041G/A polymorphisms between groups (p=0.008). Also it was determined that GG genotype has 3.97 fold risk for hypertension to AA genotype (p=0.005) for 9041G/A polymorphism. According to data, VKORC1 gene 9041G/A polymorphism is important for the development of hypertension.

PS-07 66

FBN1 geninde iki yeni mutasyon

Elmas Muhsin¹, Duman Reşat²

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz hastalıkları Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

Marfan sendromu OD geçişli, 15q21'deki fibrillin geni (FBN1) mutasyonlarının neden olduğu kollajen doku hastalığıdır. FBN1 geni 65 eksonlu bir gen olup üzerinde TGF ve EGF domainleri bulunmaktadır. İki farklı klinik fenotipten iki yeni FBN1 mutasyonuna giden basamaklar ve fenotip genotip ilişkisi detaylı incelenecektir. 1. Olgu: Bilateral ektopia lentis, hiperaktivite, hırçınlık, büyüme gelişme geriliği, eklem laksitesi ile refere edilen 6 yaşındaki kız olgu homosistein düzeyleri normal saptandığı için tarafımızca marfan olarak değerlendirildi. FBN1 geni genotipleme çalışması sonucunda hastanın FBN1 geni 21. ekzonda bulunan p.Cys853Phe (c.2558G>T) mutasyonunu heterozigot olarak taşıdığı saptanmıştır. Değişim HGMD'de daha önce tanımlanmamış olup, Mutation Taster ve Polyphen2 biyoinformatik programları değişimin hastalık nedeni ve olası anomali ile sonuçlanabileceğini öngörmektedir. Sonrasında anne ve babanın FBN1 genotiplemesi yapılmış ve aynı mutasyonun babada da varlığı saptanmıştır. Sonrasında baba göz muayenesine gönderilmiş ve gözlerinde bilateral ektopia lentis saptanmıştır. 2. Olgu: 9 yaşındaki erkek olgu uzun boy, hafif mental motor retardasyon, eklem laksitesi, göğüs kafesi deformitesi ve yapılan Ekokardiyografide ağır Mitral yetmezlik ile refere edilmiş yapılan FBN1 genotiplemesinde hastanın FBN1 geni 21. ekzonda bulunan p.Pro886Leu (c.2657C>T) mutasyonunu heterozigot olarak taşıdığı saptanmıştır. Hastada saptanan mutasyona literatürde rastlanmamıştır. Mutation taster ve polyphen biyoinformatik programlarında değişimin hastalık nedeni olduğu öngörülmektedir. Sonrasında anne ve babanın FBN1 genotiplemesi yapılmış ve aynı mutasyonun babada da varlığı saptanmıştır. Sonrasında baba kalp muayenesine gönderilmiş ve orta derece mitral yetmezlik saptanmıştır. Marfan sendromunun tuttuğu göz ve kalp bulgularının yeni bir mutasyon belirlenmesi sürecindeki klinik önemi ve söz konusu mutasyonların kliniğe yansımaları, genotip-fenotip korelasyonu irdelenmesi amaçlanmıştır.

Two novel mutations identified in the FBN1 gene

Elmas Muhsin¹, Duman Reşat²

¹Afyon Kocatepe University Medical Faculty, Medical Genetic Department, Afyonkarahisar

²Afyon Kocatepe University Medical Faculty, Eyes disease Department, Afyonkarahisar

Marfan syndrome is an autosomal dominant disorder of connective tissue caused by fibrillin gene mutations in 15q21. FBN1 has 65 exons and include TGF and EGF domains. In this report, 2 different clinical phenotype will be investigated with 2 new FBN1 mutations and genotype phenotype correlation firmly scrutinized. First case was a 6 years old girl and evaluated as marfan syndrome. She had normal homocysteine levels even though she display ectopia lentis, hyperactivity, bad temper, growth retardation, joint laxity. Genotyping analysis showed a heterozygous mutation in the 21 exon of FBN1 gene (p.Cys853Phe(c.2558G>T)). This alteration has not been identified before in human genome database. Mutation tester and Polyphen2 bioinformatic tools predict this alteration as a possible anomaly and disease cause. Later, parent analysis performed and same mutation was detected in father. Therefore father was sent to eye clinic and diagnosed with bilateral ectopia lentis. 2nd case was a 9 years old boy who referred with long height, mild mental motor retardation, joint laxity, chest deformity and severe mitral insufficiency. FBN1 genotyping analysis revealed a heterozygous mutation in the 21 exon of FBN1 (p.Pro886Leu (c.2657C>T)). This mutation has not been identified before in literature. Mutation tester and Polyphen2 bioinformatic tools predict this alteration as a possible anomaly and disease cause. Subsequently, parent genotyping was performed and same mutation was identified in father. Therefore father was sent to cardiac clinic and diagnosed with secondary mitral insufficiency. We aimed to evaluate genotype-phenotype correlation of marfan syndrome with 2 new mutations which caused to specific eye and cardiac symptoms.

PS-07 67

Preeklampsi Hastalarında Anjiyotensin Konverting Enzim 16. İntronu ve Anjiyotensin II Tip 1 Reseptör Gen Polimorfizminin Araştırılması

Güneş Emine Gülsen¹, Pınarbaşı Ergün²

¹Tunceli Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, Tunceli/Türkiye

²Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Sivas/Türkiye

Ciddi bir gebelik sorunu olan preeklampsinin gerçek etiyolojisi henüz bilinmemekle beraber ileri sürülen birkaç patofizyolojik

TCCACG AAGGCA AGTG TCCACG AAGGCA AGTG TCCACG AAGGCA AGTG
AACGGG AAGGCA AGTG AACGGG AAGGCA AGTG AACGGG AAGGCA AGTG
AGCTGT AAGGCA AGTG AGCTGT AAGGCA AGTG AGCTGT AAGGCA AGTG
GGACAG ATTGAG AGCG GGACAG ATTGAG AGCG GGACAG ATTGAG AGCG
TATCCA CTGCTC CACG TATCCA CTGCTC CACG TATCCA CTGCTC CACG
CGGTAT TACGTC CACC CGGTAT TACGTC CACC CGGTAT TACGTC CACC
ACACATCT CAGTTG CACC ACACATCT CAGTTG CACC ACACATCT CAGTTG CACC
AAGAGATAGAA AAGGCA AGTG AAGAGATAGAA AAGGCA AGTG AAGAGATAGAA AAGGCA AGTG
AGGTTT CACCTT CACC AGGTTT CACCTT CACC AGGTTT CACCTT CACC
CTCTAC CATTAT CACC CTCTAC CATTAT CACC CTCTAC CATTAT CACC
AGGCGG CAGTAT CACC AGGCGG CAGTAT CACC AGGCGG CAGTAT CACC
GGCTAG TAGAGC TCGT GGCTAG TAGAGC TCGT GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



mekanizması vardır. Bu mekanizmalar arasında; endotelial bozukluk, inflamasyon yolağı, oksidatif stres, trombozis aktivasyonu ve renin anjiyotensin sistemi yer almaktadır. Bizde çalışmamızda renin anjiyotensin sisteminin iki yaygın polimorfizmi olan, 17. kromozomdaki ACE geninin 16. intronundaki insersiyon/delesyonunu ve 3. kromozomda bulunan AT1R geninin 3' UTR bölgesindeki A/C polimorfizmlerini preeklampsi hastalarında araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda ACE geni için 152 preeklampsi hastası ile 101 sağlıklı kadın bireyden elde edilen DNA'lar kullanılırken, AT1R geni için 155 preeklampsi hastası ile 101 sağlıklı kadın bireyden elde edilen DNA'lar kullanıldı. Genotipleme için PCR ve RFLP yöntemleri kullanıldı. Veriler istatistiksel olarak SPSS16.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Her iki grup arasındaki genotip dağılımı khi-kare testi ile değerlendirildi. ACE geninin genotip dağılımı hasta grubunda; II: %17.1, ID: %39.5, DD: %43.5, kontrol grubunda; II: %35.6, ID: %41.6, DD: %22.8 olarak bulundu ($p < 0.05$). AT1R geninin genotip dağılımı hasta grubunda; AA: %54.8, AC: %40.6, CC: %4.5, kontrol grubunda ise; AA: %62.4, AC: %34.7, CC: %3.0 olarak bulundu ($p > 0.05$). Çalışma bulgularımız, anjiyotensin konverting enzimini kodlayan gendeki insersiyon/delesyon/(I/D) polimorfizminin preeklampsi sendromuna yakınlıkta bir gösterge olarak değerlendirilebileceğini ortaya koyarken, anjiyotensin II reseptör tip 1 genindeki A>C polimorfizminin ilgili hastalığa yakınlıkta bu populasyon için bir gösterge olarak kullanılamayacağını ortaya koymuştur.

Investigation of Angiotensin-Converting Enzyme Intron 16 and Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphism in Patients with Preeclampsia

Güneş Emine Gülsen¹, Pınarbaşı Ergün²

¹Tunceli University, Faculty of Engineering, Chemical Engineering Department, Tunceli/Turkey

²Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Medical Biology Department, Sivas/Turkey

Preeclampsia is a serious pregnancy problem. Etiology of the disease is currently unknown, but there are several proposed pathophysiologic mechanisms. Among these mechanisms; endothelial disorder, inflammation pathway, oxidative stress, thrombosis activation and the renin-angiotensin system are included. The goal of this study is to investigate the two common polymorphisms in the renin angiotensin system in patients with preeclampsia, which are; insertion/deletion of intron 16 of the ACE gene located in the 17. chromosome, and the A/C polymorphism of AT1R gene located in 3'UTR zone of the 3. chromosome. In this study, the ACE and AT1R gene polymorphisms in patient and control groups are investigated, where the DNA obtained from 152 preeclampsia patients and 101 healthy women are used for the ACE gene, and the DNA obtained from 155 preeclampsia patients and 101 healthy women are used for the AT1R gene. PCR and RFLP methods were used for genotyping. The genotype distribution of ACE gene are found as: II: %17.1, ID: %39.5, DD: %43.5 among the

patients, and; II: %35.6, ID: %41.6, DD: %22.8 among the control group ($p < 0.05$). The genotype distribution of AT1R gene are found as; AA: %54.8, AC: %40.6, CC: %4.5 among the patients, and; AA: %62.4, AC: %34.7, CC: %3.0 among the control group ($p > 0.05$). From the results of this study, while the insertion/deletion/(I/D) polymorphism in gene encoding ACE can be regarded as a marker for preeclampsia syndrome, the A>C polymorphism in angiotensin II receptor type 1 gene cannot be considered as an indicator for preeclampsia syndrome.

PS-07 68

Nörofibratozis tip 1'li olguda NF1 geninde prematür stop kodon oluşturan Frameshift mutasyon tespit edilmesi

Elmas Muhsin, Yıldız Handan

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

Nörofibratozis tip 1 (NF1), ayrıca von Recklinghausen NF veya periferik NF olarak bilinmekte olup 4000 doğumda bir ortaya çıkan otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Deride ve deri altında çoklu cafe-au-lait ve nörofibrinomaliler ile karakterizedir. NF'li hastaların yaklaşık %50'si öğrenme güçlüğü gösterir. Kemiklerin genişlemesi ve deformasyonu ve skoliyozisde ayrıca ortaya çıkabilir. Nadir olarak tümörler beyin içerisine kranial sinirlerde veya spinal kordda gelişebilir. Olgumuz 20 yaşında erkek hasta olup vücudunda multiple cafe au lait lekeleri ve binlerce nörofibrinoma nedeniyle tarafımıza başvurdu. Olguya yapılan ayrıntılı anamnez ve çizilen pedigrinde, baba tarafından kuşak atlamaksızın takip eden nörofibrinomatosisli bireyler dikkati çekti. Olgunun kendisi ve kardeşlerinde yapılan NF1 genotiplemesi sonucunda NF1 geninin 2. Ekzonunda p.Glu37.Alafs*29(c.109_110delGA) mutasyonu heterozigot olarak belirlenmiştir. Hastada saptanan mutasyon literatürde daha önce tanımlanmamıştır. Belirlenen mutasyonunun okuma çerçevesini kaydırdığı ve erken stop kodon oluşturarak hastadaki mevcut kliniği oluşturduğu düşünülmektedir. p.Glu37.Alafs*29(c.109_110delGA) mutasyonu literatürde bildirilmemiş olup Mutation tester bioinformatik programı mutasyonun hastalığa sebep olabileceğini öngörmektedir. Çok şiddetli bir klinik tablo oluşturan bu yeni mutasyon tarafımızca ilk kez literatüre sunulacaktır.

Identification of a novel Frameshift mutation in NF1 gene caused by premature stop codon

Elmas Muhsin, Yıldız Handan

Afyon Kocatepe University Medical Faculty, Medical Genetic Department, Afyonkarahisar

The incidence of Neurofibromatosis type 1 (NF1) which is known

TCCACG AAGGGA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA AGTG AACGGG AAGGCA
AGCTCT CAACGG AGTG AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTACG AGTG AACGGG AAGGCA
TATCCA CTGCTC AGTG AACGGG AAGGCA
CGGTCT TACCTC AGTG AACGGG AAGGCA
ACACATCT AGTG AACGGG AAGGCA
CGGTCT TACCTC AGTG AACGGG AAGGCA
ATAAGGTG AGTG AACGGG AAGGCA
AAGAGATAGAA AGTG AACGGG AAGGCA
AGGTCT CACCTT AGTG AACGGG AAGGCA
CTCTAC GAACCA AGTG AACGGG AAGGCA
CTCTCA CATTAT AGTG AACGGG AAGGCA
AGGGCG TGGGT AGTG AACGGG AAGGCA
GGCTAG TAGAGC AGTG AACGGG AAGGCA

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



as von Recklinghausen NF or Peripheral NF, is inherited dominantly and seen approximately 1 in 4000 birth. NF1 is characterized by multiple café-au-lait spots, axillary and inguinal freckling, multiple cutaneous neurofibromas, and iris Lisch nodules. Learning disabilities are present in at least 50% of individuals with NF1. Also, scoliosis, tibial dysplasia, and vasculopathy anomalies may occur. Less common but potentially more serious manifestations include plexiform neurofibromas, optic nerve and other central nervous system gliomas, malignant peripheral nerve sheath tumors. 20-year-old male patient and his brothers referred to our clinic for multiple spots, wide body cafe au lait spots and numerous neurofibromas. Detailed anamnesis of patient showed that individuals with Neurofibromatosis mainly accumulated in father's family without generation passing. The results of the NF1 gene analysis was showed a heterozygous mutation in the second exon of NF1 gene (p.Glu37.Alafs*29(c.109_110delGA)). Moreover, it is strongly considered that reading frame shift mutation caused premature stop codon and formed this clinical outcome. This mutation has not been reported in the literature previously. Bioinformatic analyzing program (Mutation Tester) also predicts disease possibility.

NF1 geninde yeni mutasyon tespit edilen hastada cafe au lait ve multiple Nörofibromlar

Novel mutation detected patients cafe aulait and multiple neurofibroms



Binlerce cafe au lait lekesi ve binlerce nörofibrom. resim:2

Thousand of neurofibrom and cafe aulaits

NF1 geninde yeni mutasyon tespit edilen hastada cafe au lait ve multiple Nörofibromlar

Novel mutation detected patients cafe aulait and multiple neurofibroms



Binlerce cafe au lait lekesi ve binlerce nörofibrom.

Thousand of neurofibrom and cafe aulaits

PS-07 69

Multipl skleroz için bağlantı analizi ve genom çapı ilişkilendirme çalışması

Everest Elif¹, Avşar Timuçin¹, Siva Aksel², Uygunoğlu Uğur², Tütüncü Melih², Saip Sabahattin², Karacan İlker¹, Sezerman Osman Uğur³, Tahir Turanlı Eda¹

¹İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

³Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyoistatistik, İstanbul, Türkiye

Bu çalışmanın amacı, bağlantı analizi ve genom çapı ilişkilendirme çalışması (GWAS) gerçekleştirerek Multipl Skleroz'un (MS) Türk popülasyonundaki genetik temelini araştırılması ve sonuçların daha önceki proteomik çalışmamız ile korelasyonunun gözlenmesidir. Bu amaçla, Illumina-HumanCytoSNP-12 BeadChip kullanarak 10 MS ailesinde SNP genotiplenmesi gerçekleştirilmiş ve SimWalk multipoint parametrik olmayan bağlantı (NPL) analizi kullanılarak 1cM aralıklarla bulunan 3118 SNP için NPL skorları hesaplanmıştır. Ardından gerçekleştirilen detaylı-haritalama sonucunda, bağlantı için en umut verici lokusların 13q13.3 (en yakın SNP rs1461965, NPL-Z=1.824, P=0.015) ve 21q22.2 (en yakın SNP rs11701543, NPL-Z=1.85, P=0.014) olduğu belirlenmiştir. Daha sonra, proteomik çalışmaya ve bağlantı analizine dahil edilmiş olan 11 akraba olmayan MS hastası ve 60 sağlıklı kontrol ile bir GWAS gerçekleştirilmiş, MS ile anlamlı derecede (P<10⁻⁴) ilişki

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AACGGG CGTGAA
 AGCTGT AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA AAGGCA
 GGACAG ATTGAG AGCG AGCG AGCG
 TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
 CAGGATCT CAGGATCT CAGGATCT CAGGATCT CAGGATCT
 ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
 GGAAGTG GGAAGTG GGAAGTG GGAAGTG GGAAGTG
 ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGATT CAGCTT AGGATT CAGCTT AGGATT CAGCTT
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
 CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
 AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



gösteren 14, anlamlıya yakın ($P < 10^{-3}$) ilişki gösteren ise 106 SNP belirlenmiştir. Korelasyon analizleri sonucunda GWAS sonucu MS ile anlamlı ölçüde ilişkili bulunan bir gen (INS-IGF2, $P = 4.39 \times 10^{-7}$) ve anlamlıya yakın ölçüde ilişki gösteren sekiz genin, proteomik çalışmada MS alt tiplerinde etkilenmiş olduğu belirlenen yollarda rol aldığı, ayrıca GWAS ve bağlantı analizi için ortak üç gen (CLDN14, RUNX1, LINC00598) bulunduğu görülmüştür. Genetik analizlerde yer alan bireylerin tek tek proteom verisi incelendiğinde ise bir ya da daha fazla hastada ekspresyon seviyesi değişmiş 10 proteini kodlayan genin, GWAS sonucunda anlamlı ya da anlamlıya yakın ilişki gösteren SNP'leri içerdiği belirlenmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada disiplinler arası bir yaklaşım izleyerek genetik, proteomik ve biyoinformatik analizler ile sonraki çalışmalarımızda rolleri araştırılmak üzere birçok aday gen belirlemiş bulunmaktayız.

A linkage analysis and a genome-wide association study on multiple sclerosis

Everest Elif¹, Avşar Timuçin¹, Siva Aksel², Uygunoğlu Uğur², Tütüncü Melih², Saip Sabahattin², Karacan İlker¹, Sezerman Osman Uğur³, Tahir Turanlı Eda¹

¹Istanbul Technical University, Faculty of Science and Letters, Molecular Biology and Genetics Department, Istanbul, Turkey

²Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Neurology, Istanbul, Turkey

³Acıbadem University, Faculty of Medicine, Department of Basic Sciences, Biostatistics, Istanbul, Turkey

The objective of this study is to investigate the genetic basis of Multiple Sclerosis (MS) in Turkish population using a linkage analysis and a genome-wide association study (GWAS), and to search for correlations with our previous proteomic study. To do so, SNP genotyping on the Illumina-HumanCytoSNP-12 BeadChip was performed for genomes of 10 MS families, and non-parametric linkage (NPL) scores were calculated for each of 3118 SNPs spaced at every 1cM intervals using SimWalk multipoint-NPL analysis. Subsequent fine-mapping revealed that the most promising loci for linkage were 13q13.3 (nearest marker rs1461965, NPL-Z=1.824, $P=0.015$) and 21q22.2 (nearest marker rs11701543, NPL-Z=1.85, $P=0.014$). Then we conducted a GWAS comprising of 11 unrelated cases that had been included in the proteomic analyses and in the linkage study, and 60 healthy controls, revealing 14 SNPs with significant ($P < 10^{-4}$) and 106 SNPs showing suggestive associations with MS ($P < 10^{-3}$). As a result of correlation analyses, one gene with significant (INS-IGF2, $P = 4.39 \times 10^{-7}$), and eight genes with suggestive associations from the GWAS were found to involve in pathways those shown to be affected in MS by our proteomic study, and there were three genes (CLDN14, RUNX1, LINC00598) common between the GWAS and linkage results. Additionally, 10 proteins that had altered expression level in one or more patients, were found to have significant or suggestive association in the GWAS.

In conclusion, we identified several candidate genes using multi-disciplinary approaches combining genetic and proteomic analyses with bioinformatic tools in order to fit the findings into a biological frame by further studies.

PS-07 70

Divalent Metal Taşıyıcı 1 Geni IVS4+44C/A, 1254T/C ve 1303C/A Varyantları ile Tip 2 Diyabet Riski Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Değirmenci İrfan¹, Özbayer Cansu², Kurt Hülyam¹, Güneş Hasan Veysi¹, Çolak Ertuğrul³, Kebapçı Medine Nur⁴

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE.

²Dumlupınar Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Kütahya, TÜRKİYE.

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE.

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE.

Tip 2 diyabet, uzun süreli insülin direnci, beta hücrelerinden insülin salgısının bozulması, beta hücre hasarı veya sayısının azalması ile karakterize metabolik bir hastalıktır. İnflamasyon ve oksidatif stres insülin direnci ile yakından ilişkilidir ve diyabet gelişiminde anahtar rol oynar. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda vücut demir depoları ile insülin direnci ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki dikkat çekmektedir. Serbest demir en güçlü prooksidan moleküllerden biridir. Demirin oksidatif stres, toksik serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu ve endotel disfonksiyonu gibi pek çok süreçte aktif rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle beta hücrelerinde biriken demirin oksidatif stresi ve DNA hasarını da tetikleyerek beta hücre ölümüne ve apoptoza neden olduğu rapor edilmiştir. Divalent metal taşıyıcı 1 (DMT1), divalent katyon taşıyıcı 1 (DCT1) veya Solut taşıyıcı aile üyesi 2 (SLC11A2) olarak da bilinen bir protein olup, ferröz demir ve bazı iki değerli metal iyonlarının plazma membranı boyunca ve/veya endozomal bölgenin dışına taşınmasında işlev görür. DMT1'i kodlayan gen üzerinde yer alan fonksiyonel polimorfizmlerin aşırı demir depolanmasına ve demir yüklenmesine neden olabileceği rapor edilmiştir. Çalışmamızda DMT1 geni üzerinde yer alan IVS4+44C/A ve 1254T/C polimorfizmi ile 1303C/A mutasyonu PCR-RFLP yöntemi ile 100 tip 2 diyabet hastası ve 100 kontrol bireyde değerlendirildi. PCR ürünleri sırasıyla MnlI, MboI ve SfaI enzimleri ile kesildi ve %3 agaroz jelde görüntülenerek değerlendirildi. Araştırmamızda DMT1 geni IVS4+44C/A, 1254T/C ve 1303C/A varyantlarına ait genotipler Tablo'da sunulmuş olup DMT1 varyantlarının genotip dağılımları ile tip 2 diyabet riski arasında anlam bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bizim ön verilerimize göre DMT1 gen varyantları tip 2 diyabet ile ilişkili değildir.

TCCACG AAGGGA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA AGTG AACGGG CGTGAA
AGCTGT AAGGCA AGTG AACGGG CGTGAA
GGACAG ATTGAG AGTG AACGGG CGTGAA
TATCGA CTGCTC AGTG AACGGG CGTGAA
CGGTAT TACGTC AGTG AACGGG CGTGAA
ACACCATCT AGTG AACGGG CGTGAA
CGAGTTG AGTG AACGGG CGTGAA
ATAAGGTTG AGTG AACGGG CGTGAA
AAGAGATAGAA AGTG AACGGG CGTGAA
AGGCTT CACCTT AGTG AACGGG CGTGAA
CTCTAC GAACCA AGTG AACGGG CGTGAA
CTCTCA CATTAT AGTG AACGGG CGTGAA
AGGCGG TGGGCT AGTG AACGGG CGTGAA
GGCTAG TAGAGC AGTG AACGGG CGTGAA

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Investigation of the Relationship between Divalent Metal Transport 1 Gene IVS4+44C/A, 1254T/C and 1303C/A Variants with Type 2 Diabetes Risk

Değirmenci İrfan¹, Özbayer Cansu², Kurt Hülyam¹, Güneş Hasan Veysi¹, Çolak Ertuğrul³, Kebapçı Medine Nur⁴

¹Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Eskisehir, TURKEY.

²Dumlupınar University, School of Health Sciences, Kutahya, TURKEY.

³Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Biostatistics, Eskisehir, TURKEY.

⁴Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Endocrinology, Eskisehir, TURKEY.

Type 2 diabetes(T2DM) is a metabolic disorder that characterized by long-term insulin resistance, impaired insulin secretion from beta cells, beta cell damage or reduced number. Inflammation and oxidative stress plays a key role in the development of diabetes and it is related to insulin resistance. Recent studies show that the association between body iron stores, insulin resistance and T2DM are noteworthy. Free iron is one of the most powerful prooxidant molecules. The iron is known to play active role in a lot process such as oxidative stress, lipid peroxidation and endothelial dysfunction. Specifically, the accumulated iron in the beta cells triggered oxidative stress and DNA damage which have been reported to be associated with beta cell death and apoptosis. Divalent metal transporter1, also known as divalent-cation-transporter1 is a protein that ferrous iron and some divalent metal ions throughout the plasma membrane and/or function of endosomal transport outside the region. Functional polymorphisms on the DMT1 encoding gene that have been reported that can cause excess storage of iron and the iron overload. We evaluated IVS4+44C/A and 1254T/C polymorphism and 1303C/A mutation located on DMT1 gene by PCR-RFLP in 100-T2DM and 100-control subjects. PCR products were digested with MnlI, MboI and SfaI enzymes, respectively, and then visualized. The genotypes of DMT1 gene IVS4+44C/A, 1254T/C and 1303C/A variants represented in table and no significant differences in genotype frequencies of the DMT1 variants were found between the controls and T2DM ($p>0.05$). According to our preliminary data DMT1 gene polymorphism is not linked with T2DM.

Tablo

Varyasyon		Kontrol (n=100)			Tip 2 Diyabet (n=100)		P değeri
IVS4+44C/A	%43 CC	%45 CA	%12 AA	%51 CC	%45 CA	%4 AA	0.096
1254T/C	%81 TT	%19 TC	%0 CC	%77 TT	%22 TC	%1 CC	0.603
1303C/A	%98 CC	% 2 CA	%0 AA	%99 CC	%1 CA	%0 AA	1.000

DMT1 geni IVS4+44C/A, 1254T/C ve 1303C/A varyantlarına ait genotip dağılımları

Table

Variation		Con-trols (n=100)			Type 2 Diabetes (n=100)		P value
IVS4+44C/A	%43 CC	%45 CA	%12 AA	%51 CC	%45 CA	%4 AA	0.096
1254T/C	%81 TT	%19 TC	%0 CC	%77 TT	%22 TC	%1 CC	0.603
1303C/A	%98 CC	% 2 CA	%0 AA	%99 CC	%1 CA	%0 AA	1.000

Genotype Frequencies of the IVS4+44C/A, 1254T/C and 1303C/A variants of DMT1 gene.

PS-07 71

NOD1 rs5743336 ve NOD2 rs2066847 genetik varyantlarının tip 2 diyabetteki rolü

Özbayer Cansu¹, Değirmenci İrfan², Kebapçı Medine Nur³, Kurt Hülyam², Çolak Ertuğrul⁴, Güneş Hasan Veysi²

¹Dumlupınar Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Kütahya, TÜRKİYE.

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE.

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE.

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE.

NOD1 ve NOD2, Nod-benzeri reseptör (NLR) ailesinin üyesi olup kaspaz organize edici bir bölge (CARD) içerir. NLR'ler sitozole yerleşik halde bulunur ve bakteriyel ve viral ligandlara bağlanarak doğal ve adaptif immün yanıt gerçekleştirilmesi, inflamasyon, apoptoz ve reaktif oksijen türlerinin üretiminde önemli bir rol oynarlar. İnsülin direnci tip 2 diyabetin en önemli nedenlerinden biri olup obezite, inflamasyon ve pro-inflamatuar cevap ile yakından ilişkilidir. NOD1 ve NOD2 genlerindeki varyasyonlar pro-ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki dengeyi bozarak kronik inflamasyon, insülin direnci ve tip 2 diyabet riskini etkileyebilir. Çalışmamızda da tip 2 diyabet ve NOD1 ve NOD2 gen varyantları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. NOD1 rs5743336 varyantı ile NOD2 rs2066847 varyantı Türk orijinli 200 örnekte (tip 2 diyabet: n=100; sağlıklı kontrol: n=100) PCR –RFLP analizi ile değerlendirildi. PCR ürünleri Aval ve Apal restriksiyon enzimi ile kesildi. NOD1 rs5743336 bölgesi için G alelinin varlığı 379bp'lik amplifiye PCR ürününün 209bp ve 170bp'lik ürüne kesilmesi ile belirlendi. NOD2 rs2066847 bölgesi için 151bp'lik PCR ürünü WT-insC varlığında 130bp ve 21bp'ne kesildi. Kontrol ve tip 2 diyabet hastalarının genotip karşılaştırmaları ki-kare testi ile yapıldı. Araştırmamızda NOD1 geni rs5743336 varyantı ile NOD2 geni rs2066847 varyantı ait genotipler Tablo'da sunulmuş olup NOD1 ve NOD2 varyantlarının genotip dağılımları ile tip 2 diyabet arasında

anlam bulunmamıştır ($p>0.05$). Bizim ön verilerimize göre NOD1/2 gen varyantları tip 2 diyabet ile ilişkili değildir.

The role of genetic variation of NOD1 rs5743336 and NOD2 rs2066847 in type 2 diabetes

Özbayer Cansu¹, Değirmenci İrfan², Kebapçı Medine Nur³, Kurt Hülyam², Colak Ertuğrul⁴, Güneş Hasan Veyisi²

¹Dumlupınar University, School of Health Sciences, Kutahya, TURKEY

²Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Eskisehir, TURKEY.

³Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Endocrinology, Eskisehir, TURKEY.

⁴*Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Biostatistics, Eskisehir, TURKEY.*

NOD1 and NOD2 are members of Nod-like receptor (NLR) family and contains a caspase recruitment domain (CARD). NLRs are located in cytosol, bind bacterial and viral ligands and plays key role in realization of innate and adaptive immune response, inflammation, apoptosis, and reactive oxygen species generation. Insulin resistance is a leading cause of type 2 diabetes and associated with obesity, inflammation and pro-inflammatory response. Variants in NOD1 and NOD2 genes may affect the risk of chronic inflammation, insulin resistance and type-2-diabetes (T2DM) by shift balance between pro- and anti-inflammatory cytokines. The aim of our study was to evaluate associations between the T2DM and variants of gene encoding NOD1/2. The rs5743336 variant of NOD1 and rs2066847 variant of NOD2 were analyzed by PCR restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP) in 200 subjects (T2DM: n=100; controls: n=100) of Turkish origin. PCR products were digested with *Ava*I and *Apa*I restriction enzyme. The presence of G allele was indicated by cleavage of the 379bp amplified PCR product to yield fragments of 209bp and 170bp for NOD1 site. For the NOD2 site, 151bp PCR products were yielded 130bp and 21bp when WT-insC mutation was present. Comparisons of the genotypes between control and patients were performed by chi-square tests. The genotypes of rs5743336 variant of NOD1 and rs2066847 variant of NOD2 represented in table and no significant differences in genotype frequencies of the NOD1 and NOD2 variants were found between the controls and T2DM ($p>0.05$). According to our preliminary data NOD1/2 gene variants is not linked with T2DM.

Tablo: NOD1 geni rs5743336 varyantı ile NOD2 geni rs2066847 varyantlarına ait genotip dağılımı

Table: Genotype frequencies of NOD1 rs5743336 and NOD2 rs2066847 variations

Varyasyon	Kontrol (n=100)			Tip 2 Diyabet (n=100)			P değeri
rs743336	%40 GG	%54 GA	%6 AA	%42 GG	%44 GA	%14 AA	0.118
rs2066847	% 98	% 2	% 0	% 99	% 1	% 0	1.000
	WT/WT	WT/insC	insC/insC	WT/WT	WT/insC	insC/insC	

PS-07 72

Tip 2 diyabette VKORC1 geni 3673G/A ve 9041G/A varyantlarının etkinliğinin araştırılması

Kurt Hülyam¹, Özbayer Cansu², Kebapçı Medine Nur³, Değirmenci İrfan¹, Turgut Cosan Didem¹, Colak Ertuğrul⁴, Güneş Hasan Veysi¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE.

²Dumlupınar Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Kütahya, TÜRKİYE.

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE.

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE.

K vitamini yağda çözünen bir vitamin olup protrombin ve osteokalsin gibi K vitamini bağımlı proteinlerin aktivasyonunda glutamik asit rezidülerinin γ -karboksilasyonunu sağlamak için kofaktör olarak görev alır. Yapılan çalışmalarda osteokalsinin insülin salgısını ve hassasiyetini artırarak tip 2 diyabetin şiddetini düşürdüğü gösterilmiş ayrıca K vitamininin de osteokalsinin karboksillenmesini sağlayarak insülin direnci ve tip 2 diyabet riskini düşürdüğü rapor edilmiştir. Vitamin K epoksid redüktaz kompleks alt birim-1 (VKORC1), K vitamini biyogenezinde yer alır ve vitamin K 2,3 epoksidin vitamin K hidrokinona dönüşmesini düzenler. Bu nedenle VKORC1, K vitamin bağımlı proteinler için gereklidir ve tip 2 diyabet ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda VKORC1 gen varyantları ile tip 2 diyabet riski arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır. Bu doğrultuda VKORC1 geni üzerinde yer alan 3673G/A (rs9923231) ve 9041G/A (rs7294) varyantları 100 kontrol ve 100 tip 2 diyabet hastasında PCR-RFLP yöntemi ile incelendi. İlgili gen bölgeleri PCR ile çoğaltıldıktan sonra Acil ve NciI enzimleri ile kesildi ve %2.5 agaroz jelde görüntülenerek değerlendirildi. Çalışmamızda 3673G/A bölgesi için kontrol bireylerin genotip dağılımları; %22 GG, %56 GA, %22 AA olarak belirlenirken tip 2 diyabet bireylerin genotip dağılımları %19 GG, %52 GA, %29 AA olarak belirlendi ($p>0.05$). 9041G/A bölgesi için kontrol bireylerin genotip dağılımları; %37 GG, %53 GA, %10 AA olarak belirlenirken tip 2 diyabet bireylerin genotip dağılımları %46 GG, %45 GA, %9 AA olarak belirlendi ($p>0.05$). Araştırmamız



sonucunda VKORC1 geni 3673G/A ve 9041G/A varyantlarının genotip dağılımları ile tip 2 diyabet arasında anlam bulunmamış olup ön verilerimize göre VKORC1 gen varyantları tip 2 diyabet ile ilişkili değildir.

The effects of VKORC1 gene variants 3673G/A and 9041G/A in type 2 diabetes

Kurt Hülyam¹, Özbayer Cansu², Kebapçı Medine Nur³, Değirmenci İrfan¹, Turgut Coşan Didem¹, Çolak Ertuğrul⁴, Güneş Hasan Veysi¹

¹*Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Eskisehir, TURKEY.*

²Dumlupinar University, School of Health Sciences, Kutahya, TURKEY.

³Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Endocrinology, Eskisehir, TURKEY.

⁴*Eskisehir Osmangazi University, Medical Faculty, Department of Biostatistics, Eskisehir, TURKEY.*

Vitamin-K is a fat-soluble vitamin and functions as a cofactor in the γ -carboxylation of certain glutamic acid residues of vitamin K-dependent proteins for their activation such as prothrombin and osteocalcin. In previous studies, osteocalcin was shown to increase insulin secretion and insulin sensitivity and decrease the severity of type 2 diabetes (T2DM) and vitamin-K also could reduce insulin resistance and risk of T2DM by carboxylating osteocalcin. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) is involved in vitamin K biogenesis mediating recycling of vitamin K 2,3 epoxide to vitamin K hydroquinone. Therefore VKORC1 is necessary for vitamin K-dependent proteins and it has been considered that VKORC1 is associated with T2DM. We aimed the investigation of the association between VKORC1 variants and risk of type 2 diabetes. In our study, the 3673G/A (rs9923231) and 9041G/A (rs7294) variants of VKORC1 were investigated by PCR-RFLP method in 100 control and 100 T2DM patients. After the genomic regions were amplified with PCR, amplicons were digested with AclI and NciI enzymes than visualized on 2.5% agarose gel. Genotype frequencies of 3673G/A variants were determined as; %22GG, %56GA, %22AA in controls, and %19GG, %52GA, %29AA in T2DM subjects ($p>0.05$). Additionally, genotype frequencies of 9041G/A variants were determined as; %37GG, %53GA, %10AA in controls, and %46GG, %45GA, %9AA in T2DM subjects ($p>0.05$). In a conclusion, no significant differences in genotype frequencies of the 3673G/A and 9041G/A variants of VKORC1 were found between the controls and T2DM. According to our preliminary data VKORC1 gene variants is not linked with T2DM.

PS-07 73

Ağrıya Duyarsızlık İle İlişkili Genlerin Otistik Spektrum Bozukluklarında Araştırılması

Şener Elif Funda¹, Taheri Serpil¹, Şahin Mustafa², Korkmaz Keziban², Topaloğlu Tuğba², Şahin Fatma², Zararsız Gökmen³, Öztıp Didem Behice⁴, Durmuş Rabia⁴, Canpolat Mehmet⁵, Canatan Halit¹, Özkul Yusuf²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Betül-Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Kayseri

*⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Ana Bilim Dalı, Kayseri*

⁵Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Ana Bilim Dalı, Kayseri

Otistik spektrum bozukluğu (OSB), yaygın sosyal etkileşim ve iletişim anomalileri ile şiddetli derecede sınırlı ilgi ve aşırı yineleyici davranış gösteren bir nöropsikiyatrik bozukluktur. OSB'de ağrıya duyarsızlık bulgusu henüz tam olarak açıklanamamış değildir. Bu çalışmada ağrı ile ilişkili OPRM1, PRKG1 ve SCN9A genlerinin ekspresyonlarını araştırarak ağrıya duyarsızlığın OSB etiolojisine katkısını olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Çalışmada 40 OSB hastası (20 otizm, 20 atipik otizm) ve 50 kontrol kullanıldı. Kantitatif real time polimeraz zincir reaksiyonu ile genlerin ekspresyonları belirlendi. Atipik otizm ve otizm hasta gruplarının OPRM1 ve PRKG1 gen ekspresyonları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ve düşük bulundu. Bununla birlikte SCN9A gen ekspresyonu ise atipik otizm ve otizm hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulundu. OSB hastalarının duyuşsal uyarılara karşı anormal tepkiler verdikleri bilinmektedir. Ayrıca OSB'li bireylerde ağrının algılanması ve ifade edilmesi ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışma ile OPRM1, PRKG1 ve SCN9A mRNA ekspresyonları OSB hastalarında ilk defa araştırıldı. Ek olarak PRKG1 ve SCN9A genlerinin OSB ile ilişkisi ilk kez gösterildi. Tüm bu bulgular düşünüldüğünde OSB hastalarında ağrıya duyarsızlık ile ilişkili genlerin rolünü ortaya çıkarmak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Investigation of Genes Related to Insensitivity to Pain in the Autism Spectrum Disorders

Şener Elif Funda¹, Taheri Serpil¹, Şahin Mustafa², Korkmaz Keziban², Topaloğlu Tuğba², Şahin Fatma², Zararsız Gökmen³, Öztıp Didem Behice⁴, Durmuş Rabia⁴, Canpolat Mehmet⁵, Canatan Halit¹, Özkul Yusuf²

¹Erciyes University Medical School Department of Medical Biology, Kayseri

²Erciyes University Betül-Ziya Eren Genome and Stem Cell Center, Kayseri

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AGCTGT AAGGCA TTITA AAGCGG AAGGCA AAGGCA
 GGACAG ATTACG AGCGG GGACAG AAGGCA AAGGCA
 TATCCA CTGCTC CACAG TATCCA CTGCTC CACAG
 CAGTAC TACG CAGTAC TACG CAGTAC TACG
 ACACCATCT CAGTAC TACG CAGTAC TACG
 AATAAGGTG AATAAGGTG AATAAGGTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGCTT CAGCTT AGGCTT CAGCTT
 CTCTAC CAGCTT AGGCTT CAGCTT
 CTCTCA CAGCTT AGGCTT CAGCTT
 AGGCTT CAGCTT AGGCTT CAGCTT
 GGCTAG CAGCTT AGGCTT CAGCTT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



³Erciyes University Medical School Department of Biostatistics, Kayseri

⁴Erciyes University Medical School Department of Child and Adolescent Psychiatry, Kayseri

⁵Erciyes University Medical School Department of Child Neurology, Kayseri

Autistic spectrum disorders (ASD) is a neuropsychiatric disorder with widespread abnormalities of social interaction and communication, showing severely restricted interests and extreme repetitive behavior. Insensitivity to pain could not be explained completely in ASD. We aimed to investigate that the contribution of the etiology of insensitivity to pain by studying the expressions of OPRM1, PRKG1 and SCN9A genes which are related to pain with this study. In this research the expressions of genes were studied in totally 40 autism spectrum disorders patients (20 autism patients, 20 atypic autism patients) and 50 control samples. The quantitative Real-time Polymerase Chain Reaction was used for gene expression studies. When the OPRM1 and PRKG1 gene expressions of atypic autism and autism groups were compared to the control group, the expression values of both patient groups were found to be statistically low and significant. However SCN9A gene expression is found statistically significant and high in autism and atypic autism patients compared to control group. It has been known that children with ASD have unusual reactions to sensory stimuli. Additionally, the studies regarding the perception of pain and its form of expression in individuals with autism are limited. This is the first study that investigates OPRM1, PRKG1 and SCN9A mRNA expressions in ASD patients. However the relationship between PRKG1 and SCN9A genes and ASD were shown for the first time with this study. Considering all of these findings, new researches are needed for revealing the roles of genes related with insensitivity to pain in ASD.

PS-07 74

Salmonella enfeksiyonu sırasında miktarı değişen apoptozda görevli ev sahibi miRNA'lar

Gürses Serdar Abidin¹, Kıratlı Sevil¹, İğci Yusuf Ziya², Çilek Mehmet Zeynel¹, Kılıç Turgay¹

¹Zirve Üniversitesi Emine-Bahaeddin Nakıboğlu Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

Salmonella enterica serovar Typhi (S. typhimurium) ve S. Paratyphi, tifo hastalığına neden olan Gram-negatif bakterilerdir. 2000 yılında dünya çapında yaklaşık 216.510 kişinin ölümüyle sonuçlanan 21 milyondan fazla tifo vakası vardı. miRNA'lar 19-25 nükleotid arasında boyutları olan son derece korunmuş ve protein kodlamayan bir RNA sınıfıdır. Şimdiye kadar 2600'den fazla insan miRNA'sı tespit edilmiştir. miRNA'lar hücre ölümü, çoğalma,

gelişim, farklılaşma, stres direnci ve yağ metabolizması gibi çeşitli biyolojik süreçlere katılmaktadırlar. miRNA'lar onkogen veya tümör bastırıcı olarak hareket edebilirler ve bu yüzden ifadeleri kanser gelişimine yol açabilir. Bu çalışmadaki amacımız Salmonella enfeksiyonu sırasında makrofajlarda seviyesi değişen apoptozda görevli miRNA'ları bulmaktır. Bunun için THP-1 hücre hattı makrofaja dönüştürüldü ve Salmonella ile enfekte edildi. Enfekte edilmemiş ve edilmiş hücrelerden farklı zamanlarda miRNA izole edildi. miScript apoptoz miRNA PCR arrayleri ve gerçek zamanlı qPCR kullanılarak seviyesi değişen miRNA'lar tespit edildi. Seviyesi artan ve azalan miRNA'lardan 10 tanesi seçildi. Bu seçilen miRNA'lardan seviyesi artanların seviyesini azaltmak için inhibitörler, seviyesi azalanlarınkini arttırmak için ise miRNA taklitleri kullanıldı. Bazı miRNA'ların seviyesi değiştirilebildi. Bundan sonraki deneylerde Salmonella'nın hücre içerisinde hayatta kalma oranı, hücrelerdeki apoptoz, otofaji oranları ve sitokin salgılanması ölçülecektir. miRNA'ların seviyelerinin değiştirilmesinin Salmonella'nın canlılığını azaltacağını umuyoruz. miRNA'ların hedeflerinin belirlenmesi Salmonella'nın hayatta kalmak için kullandığı keşfedilmemiş yolları tespit etme potansiyeline sahiptir. Enfeksiyon sonrası ifadesi azalmış miRNA'ların hedefleri ilaçlar için hedef olarak seçilebilir. Antibiyotiklere dirençli Salmonella suşlarının arttığı son zamanlarda yeni ilaç ve tedavilerin önemi de artmaktadır. İfadesi artmış miRNA'ların hedefleri ise Salmonella öldürmedeki olası rolleri için incelenebilir. Bu hedeflerin ifadelerinin artırılmasının Salmonella'nın canlılığı ve çoğalmasına etkisi olabilir.

Host miRNAs that regulate apoptosis whose levels change during infection with Salmonella

Gürses Serdar Abidin¹, Kıratlı Sevil¹, İğci Yusuf Ziya², Çilek Mehmet Zeynel¹, Kılıç Turgay¹

¹Zirve University Emine-Bahaeddin Nakıboğlu School of Medicine, Medical Biology Department, Gaziantep

²Gaziantep University School of Medicine, Medical Biology Department, Gaziantep

Salmonella enterica serovar Typhi (S. Typhi) and S. Paratyphi A are Gram-negative bacteria that cause the disease typhoid fever. There were more than 21 million cases of typhoid fever worldwide in 2000 resulting in an estimated 216,510 deaths. miRNAs are a class of highly conserved non-protein coding RNAs with a size of 19-25 nucleotides. More than 2600 human miRNAs have been discovered. miRNAs are involved cell death, proliferation, development, differentiation, stress resistance and fat metabolism. miRNAs can also act as oncogenes or tumor suppressors and their expression can lead to development of cancer. Our aim in this project was to discover apoptotic miRNAs whose levels change during infection with Salmonella. To achieve this goal THP-1 macrophages were infected with Salmonella. miRNA was isolated from infected and uninfected cells at different time points. miRNAs whose levels changed were identified using miScript apoptosis miRNA PCR arrays and realtime qPCR. 10 of the miRNAs whose

levels changed were selected. Inhibitors were used to decrease the levels of selected miRNAs and mimics were used to increase the levels of miRNAs. Future experiments will involve determining the intracellular survival of *Salmonella*, the levels of apoptosis and autophagy of infected cells and cytokine levels. Targets of downregulated miRNAs after infection can be selected as targets for drugs. The importance of new drugs and treatments increase as more *Salmonella* strains that are resistant to antibiotics are detected. Targets of upregulated miRNAs can be investigated for their possible roles in killing *Salmonella*.

PS-07 75

Venöz Tromboz ön tanısı almış hastalarda Faktör V (G1691A), Protrombin (G20210A) ve Metilentetrahidrofolat Reduktaz (MTHFR) (C677T) gen mutasyonlarının sıklığı

Yeşilada Elif¹, Gülbay Gonca¹, Kurtoğlu Elçin Latife¹, Erkurt Mehmet Ali²

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı,
Malatya

²*İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Malatya*

venöz tromboz, dünya genelinde önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olarak bilinmektedir. Bununla ilgili olan kalıtsal risk faktörleri arasında Faktör V (G1691A), Protrombin (G20210A) ve MTHFR (C677T) gen mutasyonlarının rolü birçok çalışmada rapor edilmektedir. Çalışmamızda Turgut Özal Tip Merkezi Araştırma Hastanesi, Hematoloji Polikliniği'ne başvuran venöz tromboz endikasyonu bulunan hastalarda trombofil risk faktörleri arasında olan bu mutasyonların sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Laboratuvarımıza yönlendirilen 400 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Faktör V (G1691A), Protrombin (G20210A) ve MTHFR (C677T) gen mutasyonları bakımından olguların genotipleri periferik kandan elde edilen DNA kullanılarak gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre Faktör V (G1691A) mutasyonu bakımından, 2 olgu (%0.5) homozigot, 40 olgu (%10) heterozigot; Protrombin (G20210A) mutasyonu bakımından 1 olgu (%0.25) homozigot, 17 olgu (%4.25) heterozigot; MTHFR (C677T) mutasyonu bakımından 40 olgu (%10) homozigot ve 149 olgu (%37.25) heterozigot olarak belirlenmiştir. Genetik risk faktörlerinin belirlenmesi erken dönemde önlem alınması bakımından önemli olacaktır. Elde edilen sonuçlar ile venöz tromboz için risk faktörleri arasında olan Faktör V (G1691A), Protrombin (G20210A) ve MTHFR (C677T) mutasyonlarının bölgemizdeki sıklığı ilk kez rapor edilmiştir. Ayrıca çalışma grubu genişletilerek araştırmanın devamı planlanmaktadır.

Frequency of Factor V (G1691A), Prothrombin (G20210A) and Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) (C677T) gene mutations in patients prediagnosed as Venous Thrombosis

Yeşilada Elif¹, Gülbay Gonca¹, Kurtoğlu Elçin Latife¹, Erkurt Mehmet Ali²

¹Department of Medical Biology and Genetics, Faculty of Medicine, İnönü University, Malatya

²Department of Hematology, Faculty of Medicine, İnönü University, Malatya

Venous thrombosis is known as one of the reasons of morbidity and mortality in the worldwide. The role of Factor V (G1691A), Prothrombin (G20210A) and MTHFR (C677T) gene mutations that genetic risk factors associated with this have been reported in many studies. In our study, it was aimed to determine the prevalence of these mutations which include the thrombophilia risk factors in patients prediagnosed as Venous thrombosis that admitted to Turgut Ozal Medical Center, Research Hospital, Hematology clinic. 340 patients who had been directed to our laboratory was included in the study. Genotyping of case with respect to Factor V Leiden (G1691A), Prothrombin (G20210A) and MTHFR (C677T) gene mutations were investigated by real-time polymerase chain reaction method using DNA obtained from peripheral blood. According to obtained results, 2 (0.5%) of case were homozygote and 40 (10%) of case were heterozygote for Factor V (G1691A); 1 (0.25%) of case were homozygote and 17 (4.25%) of case were heterozygote for prothrombin (G20210A); 40 (10%) of case were homozygote and 149 (37.25%) of case were heterozygote for MTHFR (C677T). Identification of hereditary factors for this disease will be important to take measures at an early stage. The prevalence of Factor V (G1691A), Prothrombin (G20210A) and MTHFR (C677T) gene mutations that risk factors for venous thrombosis was reported first time in our region. In addition, it is planned to continue the research work group expanded.

PS-07 76

İnfertil erkek hastaların genetik olarak değerlendirilmesi

Savacı Saliha Serap, Kurtoğlu Elçin Latife

*İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı,
Malatya*

Genetik faktörler erkek infertilitesinin etiyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Y kromozomunda bulunan azospermi faktörü (AZF) bölgesi mikrodelsiyonlarının spermatogenezini engellediğinin ortaya konulması ile erkek infertilitesi ile ilişkili olarak Y kromozomu mikrodelsiyon analiz çalışmaları önem kazanmıştır. Sitogenetik olarak teşhis edilemeyen bu bölgeler AZFa, AZFb, AZFc ve AZFd olarak adlandırılmaktadır. Bu çalışmada ise infertil erkeklerde Y

TCCACG AACGGG AGTGG TCCACG AACGGG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT CAACAG TTGA AACGGG AACGGG
GGACAG ATTCAG AGCG AACGGG AACGGG
TATCCA CTGCTC CCAC ATTCAG AACGGG
CGGTAC TGC ACACG AACGGG AACGGG
ACACATCT GAGTGG CACC AACGGG AACGGG
ATAAGGTG TAA GAGA AACGGG AACGGG
AAGAGATGAA AGGTT CACCT CTTC AACGGG
CTCTAC GAACCA ACCT AACGGG AACGGG
CTCTCA CATTAT AGGG AACGGG AACGGG
AGGCCG TGGGT TACAG TCGT AACGGG
GGCTAG TACAG TCGT AACGGG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



kromozom mikrodelsiyonlarının ve kromozom anomalilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla 2013 ve 2015 yılları arasında, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Araştırma Hastanesi'ne infertilite nedeniyle başvurmuş olan, 25 ve 45 yaşları arasındaki toplam 300 erkek olgunun moleküler ve sitogenetik analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Analizler sonucunda infertilite ön tanılı 300 hastanın 22'sinde (%7,3) kromozomal yeniden düzenlenme belirlenmiştir. Moleküler olarak analizi yapılan normal karyotipli olguların ise 6'sında (%2) AZFa, AZFb ve AZFc bölgelerinde bulunan Y kromozom mikrodelsiyonları tespit edilmiştir. AZF bölgesi içindeki Y kromozomal mikrodelsiyonlar ya da kromozom anomalisi taşıyıcılığı genetik faktörlü erkek infertilitesi ile sonuçlanabilmektedir. Günümüzde infertilitenin üretken çağdaki çiftlerin %10-15'inde görülen majör bir sağlık problemi olduğu göz önüne alındığında üreme problemi olan erkek hastalarda moleküler analizlerle birlikte sitogenetik analizlerin de rutin olarak yapılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

Genetic evaluation of infertile male patients

Savacı Saliha Serap, [Kurtoğlu Elçin Latife](#)

Department of Medical Biology and Genetics, Faculty of Medicine, İnönü University, Malatya

Genetic factors play an important role in the etiology of male infertility. Y chromosome microdeletion analysis has become important in male infertility from it has explored that AZF microdeletions on the Y chromosome inhibited spermatogenesis. These regions could not be detected cytogenetically these regions that AZFa, AZFb, AZFc and AZFd is called. In this study, determine of Y chromosome microdeletions and chromosome anomaly was purposed in infertile men. For this aim, between 2013 and 2014, Y chromosome microdeletion molecular screening and chromosome analysis results of 300 infertile men aged between 20 and 45 years old who admitted to İnönü University Turgut Ozal Medical Center Research Hospital were analyzed retrospectively. Chromosomal rearrangements were observed in 22 (7.3%) of 300 prediagnosed patients as infertility. Y chromosome microdeletions were identified on AZFa, AZFb ve AZFc regions in 6 patients (2%) of patients with normal karyotype. Male infertility with genetic factors might be the result of carriers of chromosomal abnormality and/or Y chromosomal microdeletions within AZF region. Consequently, it is a major health problem affecting about 10-15% of all the couples and karyotype and Y chromosome microdeletion analysis will be useful for infertile men patients.

PS-07 77

Kronik Non-Spesifik Bel Ağrılı Hastalarda Ağrı Duyarlılığı Ve HTR2A Geni rs6313 Ve rs6311 Polimorfizmleri İle Olan İlişkinin İncelenmesi

Yıldız S. Handan¹, Ulaşlı Alper Murat², [Özdemir Erdoğan Müjgan¹](#), Dikici Ömer², Arıkan Terzi E. Suna¹, Dündar Ümit², Solak Mustafa¹

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Afyonkarahisar

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Afyonkarahisar

Bel ağrısı yaygın görülen bir sağlık problemidir. Ağrı hassasiyetindeki artış merkezi sinir sistemindeki duyarlılıkla ilişkilendirilmektedir. Serotoninerjik sistem ve anahtar bir nörotransmitter olan 5-hidroksitriptamin (5-HT) nosiseptif sistemde önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmanın amacı kronik bel ağrısı ile HTR2A geni rs6313 ve rs6311 polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Çalışmaya en az son üç aydır bel ağrısı şikayeti olan 121 hasta ve 91 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hasta grubu OSWESTRY disability indekse göre değerlendirilmiştir. Basınç ağrı eşiği şu bölgelerden manuel algometre ile belirlenmiştir: önkol sırtı orta noktası, üst trapez kasının orta noktası ve L1, L3 ve L5 seviyelerinde paravertebral kaslar bilateral olarak incelenmiştir. rs6313 ve rs6311 polimorfizmlerinin genotipleme çalışması eş zamanlı PCR yöntemi ile yapılmıştır. HTR2A geni rs6311 polimorfizmi kronik bel ağrısı ile ilişkili bulunmuştur (p < 0.05). rs6313 polimorfizminde en az bir kopya T aleli taşıyanlar ve rs6311 polimorfizminde en az bir kopya G aleli taşıyanlarda düşük disabilite gözlenmiştir. HTR2A geni rs6311 polimorfizmi kronik bel ağrısıyla ilişkilendirilmiş olup, 6313 ilişkilendirilmemiştir. Diğer taraftan her iki polimorfizm de hastalarda ağrının yaratacağı disabilite üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olabilir.

Assessment of Pain Sensitivity in Patients with Chronic Low-Back Pain and Association with rs6313 and rs6311 Polymorphisms of HTR2A Gene

Yıldız S. Handan¹, Ulaşlı Alper Murat², [Özdemir Erdoğan Müjgan¹](#), Dikici Ömer², Arıkan Terzi E. Suna¹, Dündar Ümit², Solak Mustafa¹

¹Afyon Kocatepe University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Afyonkarahisar

²Afyon Kocatepe University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Afyonkarahisar

Chronic low back pain (CLBP) is a common health problem. The increase in pain sensitivity was attributed to sensitization of the central nervous system. The serotonergic system, and the 5-hydroxytryptamine (5-HT) as the key neurotransmitter play role in nociceptive system. This study aimed to investigate the association

of two common HTR2A gene polymorphisms rs6313 and rs6311 with CLBP. The study included 121 patients having low back pain for at least last three months and 91 healthy controls. The patient group was evaluated with OSWESTRY disability index. The Pressure Pain Threshold (PPT) were examined with manual algometer in the following sites: The middle point of dorsum of forearm, the middle point of upper trapezius muscle, paravertebral muscles at L1, L3 and L5 levels were examined bilaterally. Genotyping of rs6313 and rs6311 polymorphisms was performed by real-time polymerase chain reaction. rs6311 polymorphism of HTR2A gene was associated with CLBP ($p < 0.05$). In rs6313 polymorphism at least one copy of T carriers, and in rs6311 polymorphism at least one copy of G carriers showed higher disability. Although rs6311 polymorphism of HTR2A gene was associated with CLBP, rs6313 polymorphism was not, both had a protective effect on disability of these patients.

indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) promoter polimorfizminin -954G/C genotipinin nonsegmental vitiligo riskini iki kat arttırdığını bulmuştur. Bizim çalışmamız bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmadır. Bu çalışmada, vitiligo ile eNOS Glu298Asp genetik polimorfizimleri arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak GT frekansı kontrol grubunda daha fazla olduğundan GT genotipi, GG genotipine göre koruyucu etki yapmış olabilir.

The Association of Vitiligo and Endothelial Nitric Oxide Synthase Glu298Asp Gene Polymorphism

Derici Eker Ebru¹, Solak Tekin Nilgün², Karakaş Çelik Sevim³, Şahin Nefise Özlen¹

¹Department of Pharmaceutical Biotechnology, Pharmacy Faculty, Mersin University, Mersin, Turkey

²*Department of Dermatology, Medical Faculty, Bulent Ecevit University, Zonguldak, Turkey*

³Department of Medical Biology, Medical Faculty, Bulent Ecevit University, Zonguldak, Turkey

PS-07 78

Vitiligo ve Endotelial Nitrik Oksit Sentaz Glu298Asp Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki

Derici Eker Ebru¹, Solak Tekin Nilgün², Karakaş Çelik Sevim³, Şahin Nefise Özlen¹

¹Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Mersin

²Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı,
Zonguldak

³Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Zonguldak

Vitiligo epidermide melanosit fonksiyon kaybı ile karakterize kronik otoimmün depigmentasyon hastalığıdır. Vitiligonun patogenezi henüz belirsizliğini korumaktadır. Son yıllarda bazı gen polimorfizmlerinin bu hastalık için risk faktörü olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. Bu çalışmada, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) geni Glu298Asp (G894T) polimorfizmi ile vitiligo arasında ilişki olup olmadığını incelemek amaçlanmıştır. Bu çalışmaya, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji kliniğinde vitiligo tanısı almış 87 hasta ile 96 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Glu298Asp polimorfizminin saptanması için polimeraz zincir reaksiyonu ve enzim restriksiyonu (PCR-RFLP) yöntemleri kullanılmıştır. Glu298Asp gen polimorfizmi açısından GG, GT ve TT genotiplerinin dağılımları hasta grubunda 36 (% 41,4), 38 (% 43,7) ve 13 (% 14,9), kontrol grubunda 25 (% 26), 56 (% 58,3) ve 14 (% 15,6) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında genotip dağılımları ve allel sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,076$). Bir deri pigmentasyon bozukluğu olan vitiligonun patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte vitiligonun orijininde genetik ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Zayed ve ark. yaptığı bir çalışmada

Vitiligo is a chronic autoimmune edepigmented skin disorder with regional melanocytes depletion. The pathogenesis is still obscure. Recently, more and more evidence suggested that polymorphisms of some genes are associated with vitiligo risk. In this study, we investigated that to examine the association between the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene Glu298Asp (G894T) polymorphism and the risk of vitiligo. This study was included that 87 vitiligo patients had been diagnosed in Bulent Ecevit University School of Medicine in dermatology clinic and 96 healthy volunteers. The detection of Glu298Asp polymorphism is used polymerase chain reaction and restriction enzyme (PCR-RFLP) method. Glu298Asp gene polymorphism, GG, GT and TT genotypes distribution was found in patients 36 (41.4%), 38 (43.7%) and 13 (14.9%) in the control group, 25 (26%), 56 (58%, 3) and 14 (15.6%), respectively. The genotype distribution and allele frequency between the groups was not statistically significant ($p = 0.076$). Vitiligo is skin pigmentation disorder that unknown in pathogenesis however genetic and immunological factors suggested to play a role in the origin of vitiligo. Zayed et al. found that inducible nitric oxide synthase (iNOS) promoter polymorphism in -954G/C genotype increase two fold the risk of nonsegmental vitiligo. Our study is the first study on this subject. In this study, there was no correlation between genetic polymorphisms of eNOS Glu298Asp with vitiligo. However GT genotype frequency is higher in the control group, GT genotype may have a protective effect according to the GG genotype.

Nadir Hastalıklar
Rare Diseases



PS-08 01

Ardışık gen delesyon sendromu: Xp21 delesyonlu bir olguda gliserol kinaz eksikliği, konjenital adrenal hipoplazi ve DMD

Noyan Senem¹, Kabaçam Serkan³, Topaloğlu Haluk², Aktaş Dilek¹, Alikashiçoğlu Mehmet³

¹Damagen Genetik Tanı Merkezi, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Nöroloji, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Genetik ABD, Ankara

Xp21 ardışık gen delesyon sendromu, kompleks gliserol kinaz eksikliği, konjenital adrenal hipoplazi ve/veya Duchenne musküler distrofi (DMD) ile karakterizedir. Hastalığın klinik özellikleri delesyon bölgesinin büyüklüğü ve bu bölgede yer alan genlerin yapısıyla ilişkilidir. Günümüze kadar 100'den fazla erkek olguda bildirilmesine rağmen yalnızca birkaç semptomatik kadın taşıyıcı tanımlanmıştır. DMD ve Gliserol kinaz eksikliği olan 5 yaşındaki erkek hasta Damagen Genetik Tanı Merkezi'nde değerlendirilmiştir. Yapılan SNP-array (CytoScan 750K array, Affymetrix, Santa Clara CA, USA) analizinde Xp21.3-p21.2 bölgesinde (chrX: 28,055,899-31,367,140 bp) yaklaşık olarak 3.3 Mb'lık bir delesyon izlenmiştir. Bu bölgede IL1RAPL1, NROB1, GK ve DMD genlerinin delesyona uğradığı saptanmıştır. Xp21 ardışık gen sendromunda GK geninin kaybı, kompleks gliserol kinaz eksikliğine neden olmaktadır. GK genine komşu olan genler IL1RAPL1, NROB1 ve DMD genleridir. DMD geni değişiklikleri Duchenne ve Becker musküler distrofiye neden olurken; NROB1 (DAX1) gen patolojileri konjenital adrenal hipoplaziden sorumludur. IL1RAPL1 geni ise gelişme geriliği ve mental retardasyon ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada; SNP-array analiziyle Xp21 bölgesinde IL1RAPL1, NROB1, GK ve DMD genlerinin delesyona uğradığı gösterilmiş ve bu genlerin kaybı hastanın klinik bulguları ile uyumlu bulunmuştur. Moleküler genetik alanındaki gelişmelere paralel olarak array teknolojilerinin rutin kullanıma girmesiyle nadir sendromları daha iyi tanımlayabileceğimizi düşünüyor ve sunulan bu çalışmanın Xp21 ardışık gen sendromlu olgulara ışık tutacağını ümit ediyoruz.

Contiguous Gene Deletion Syndrome: A Case of Xp21 deletion with glycerol kinase deficiency, congenital adrenal hypoplasia and Duchenne muscular dystrophy

Noyan Senem¹, Kabaçam Serkan³, Topaloğlu Haluk², Aktaş Dilek¹, Alikashiçoğlu Mehmet³

¹Damagen Genetic Diagnostic Center, Ankara, Turkey

²Hacettepe University Department of Neurology, Ankara, Turkey

³Hacettepe University Department of Medical Genetics Ankara, Turkey

Xp21 deletion syndrome is characterized by glycerol kinase deficiency, congenital adrenal hypoplasia and/or Duchenne muscular dystrophy. The clinical features depend on the size of the deletion and the nature of the encompassed genes. More than 100 male patients have been reported so far, while only a few cases of symptomatic female carriers have been described. A 5 years old boy was admitted congenital adrenal hypoplasia and DMD was evaluated in Damagen Genetic Diagnostic Center. SNP array analysis was performed and (CytoScan 750K array, Affymetrix, Santa Clara CA, USA) a deletion spanning 3.3 Mb at arr[hg19] Xp21.3-p21.2 (28,055,899-31,367,140)x0 encompassing IL1RAPL1, NROB1, GK, DMD coding genes was observed. Deletion of GK (Glycerol Kinase) gene is associated with glycerol kinase deficiency in the Xp21 deletion syndrome. The neighbor of GK is IL1RAPL1, NROB1 and DMD genes. Genetic changes of DMD gene cause Duchenne/Becker Muscular Dystrophy. Mutations in the NROB1 gene account for X-linked adrenal hypoplasia congenital. Chromosome Xp21.3-p21.2 deletion, containing IL1RAPL1 gene, is known to be associated with mental retardation. In this study, a deletion at Xp21 including IL1RAPL1, NROB1, GK and DMD genes was shown by using SNP-array and a deletion of these genes was related with clinical features of patient. In parallel of improvement in molecular genetics, we conceive better understanding of rare diseases with ready for use array technologies and hope for all that are affected by Xp21 contiguous gene syndrome.

PS-08 02

Mitokondriyal Bir Hastalık Olan Kombine Oksitativ Fosforilasyon Eksikliği 12'ye Neden Olan İki Yeni EARS2 Mutasyonu

Yorgancioglu Budak Gülden¹, Şahin Sevim², Dinçer Tuba³, Kamaşak Tülay², Toraman Bayram³, Cansu Ali², Kalay Ersan³

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

²Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

³Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Trabzon.

Mitokondrial hastalıklar; organizmanın ihtiyaç duyduğu enerjinin yaklaşık %90'ını üretmekten sorumlu mitokondrinin yetersizliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Mitokondrinin iç membranına gömülü beş enzim kompleksinden ve iki elektron taşıyıcısından oluşan oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) yolagında ATP üretilmektedir. OXPHOS sistemindeki tek bir enzim kompleksinin yetersizliği izole, birden fazla enzim kompleksinin yetersizliği ise kombine OXPHOS eksikliği olarak adlandırılmaktadır. Kombine Oksitativ Fosforilasyon Eksikliği 12 (COXPD12) otozomal resesif kalıtım gösteren glutamiltRNA sentetaz 2 (EARS2) mutasyonu ile karakterize mitokondriyal

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AACGGG CGTGAA
 AGCTTT AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
 GGACAG ATTCAG AGCG AGCGG GGACAG
 TATCCA CTGCTC CCACG TATCCA CTGCTC
 CCGTAC TACG CAGTGT TACG CAGTGT
 ACACCATCT GAGTTG GAGTTG
 ATAAGGTTG AAGAGATAGAA AAGGTT CACCTT
 CTTCTAC GAACCA CATTAT
 CTTCTCA AGGGG CTTCTCA
 GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



bir hastalıktır. Hastalığın, ilk 6 aydan sonra ortaya çıkan ve tedavi olmaksızın iki yaş sonrasında iyileşme seyrine giren hafif formu ve neonatal dönemde görülen ve ciddi beyin gelişim geriliği ile karakterize ağır formu bulunmaktadır. Bu çalışmada, COXPD12'nin hafif formu görülen bir ailede DNA dizi analizi yöntemi ile hastalığın genetik etiyolojisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. EARS2 geninin üzerinde yapılan mutasyon taraması sonucunda iki hasta kardeşte c.319C>T (p.Arg107Cys) ve c.1546C>T (p.Arg516Trp) değişimleri birleşik heterozigot olarak görüldü. p.Arg107Cys baba orijinli iken p.Arg516Trp değişiminin anne orijinli olduğu gösterildi. EARS2 proteini üzerinde bulunan p.Arg107 ve p.Arg516 pozisyonlarındaki farklı değişimlerin COXPD12'ye neden olduğu daha önce gösterilmiş olmasına rağmen c.319C>T ve c.1546C>T değişimleri ilk kez rapor edildi ve bu değişimler polimorfizm veritabanlarında görülmedi. In silico analizler, her iki değişimin de patolojik olabileceğini göstermiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada COXPD12'nin hafif formuna neden olan iki yeni EARS2 mutasyonu tanımlanmıştır. Hastaların tedavi olmaksızın radyolojik açıdan 2 yaş sonrasında iyileşme seyrine girmeleri, mutasyonların aminoasitlere etkisinin araştırılması için üzerinde durulması gereken bir konu olarak görülmektedir.

Two Novel Mutations on EARS2 Causing Mitochondrial Combined Oxidative Phosphorylation Deficiency 12

Yorgancıoğlu Budak Gülden¹, Şahin Sevim², Dinçer Tuba³, Kamaşak Tülay², Toraman Bayram³, Cansu Ali², Kalay Ersan³

¹Karadeniz Technical University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biology, Trabzon

²Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, Trabzon

³Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Trabzon

Mitochondrial diseases appear due to insufficiency of mitochondria, which is required production of nearly 90% of energy needed by organism. ATP is synthesized in oxidative phosphorylation (OXPHOS) pathway which is composed of five enzyme complexes and two electron transporters embedded in mitochondria inner membrane. Insufficiency of an enzyme complex in OXPHOS system is classified as isolated form of OXPHOS deficiency. However, deficiency of more than one enzyme complex is classified as combined. Combined Oxidative Phosphorylation Deficiency 12 (COXPD12), is a mitochondrial disease caused by autosomal recessively inherited mutations of glutamyl-tRNA-synthetase 2 (EARS2). Mild form of disease appears after 6 months-old and radiological healing process starts after 2 years without any treatment. Severe form appears neonatally and characterized with serious brain development retardation. In this study, identification of genetic etiology of mild form COXPD12 disease in a family was aimed by DNA sequencing. Mutation screening on EARS2

showed c.319C>T (p.Arg107Cys) and c.1546C>T (p.Arg516Trp) alterations as compound heterozygous in two affected siblings. p.Arg107Cys was originated from father and p.Arg516Trp from mother. Although, different alterations on EARS2 at positions p.Arg107 and p.Arg516 were previously associated with COXPD12, c.319C>T and c.1546C>T substitutions were novel and they are not found in polymorphism databases. In silico analyses predicted that these alterations might be pathologic. Here we report two novel EARS2 mutations which cause mild COXPD12. Radiological healing of mild COXPD12 patients after 2 years without any treatment emphasizes to investigate the degree of influence of mutations to aminoacylation.

PS-08 03

Nadir bir olgu Xq.del. Turner sendromu

Elmas Muhsin, Avcı Kamuran, Solak Mustafa

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

Turner sendromu yenidoğan 5000 dişiden 1'ini etkiler. Dişide seks kromozomlarının birinin eksikliği ile karakterize bu gonadal anöploidi sendromunda lenfatik displazi, boy kısalığı, gonadal işlevde bozukluklar, kardiyak ve renal malformasyonlar ve spesifik kognitif özellikler görülür. Hipotiroidizm, sensörinöral işitme kaybı, hipertansiyon gibi sorunların sıklığı artmıştır. Turner hastalarının %50'si 45,X karyotipine sahiptir, %5-10 arasında olgumuzda da saptanan 46,Xi(Xq), kalan olguların çoğunda mozaizm ve az bir kısmında da X kromozomuyla ilişkili diğer anomaliler gözlenir. Mental gelişim genellikle sendrom derecesiyle ilişkilidir. 32 yaşında bayan hasta infertilite nedeniyle Anabilim Dalımıza başvurdu. Olgunun yapılan hormon tetkiklerinde FSH ve LH artmış, Estradiol azalmış olarak tespit edildi (Hipergonadotropik hipogonadizm). Olguyu Turner sendromunun nadir görülen bir tipi olduğu için farkındalığın artırılması amacıyla sunduk.

A rare case Turner syndrome with Xq.del

Elmas Muhsin, Avcı Kamuran, Solak Mustafa

Afyon Kocatepe University Medical Faculty, Medical Genetic Department, Afyonkarahisar

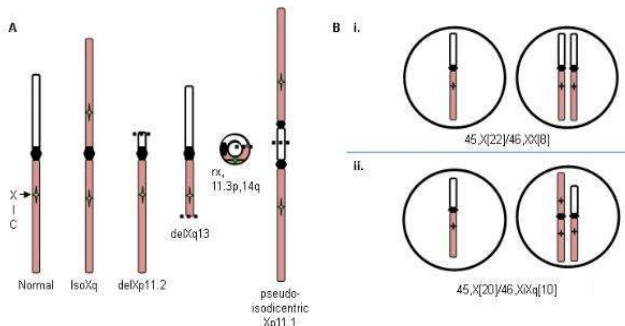
The incidence of Turner syndrome (TS) approximately 1 in 5000 newborn girls. TS is an gonadal aneuploidy syndrome which is characterized cytogenetically by X chromosome monosomy, the presence of an abnormal X chromosome rearrangement or its mosaicism. Lymphatic display, short stature, gonadal function impairment, specific cognitive features, cardiovascular and renal malformations are common clinical manifestations. There is also



some increment of hypothyroidism, sensorial hearing loss and hypertension. Caryotype distributions of TS patients are 50 % for 45,X, 5-10 % for 46,Xi(Xq) and the rest X chromosome related anomalies or mosaicism. Mental development usually associated with syndrome degree. 32 years old patient referred to our clinic for infertility problem. Hormonal examination revealed that patient had high level FSH and LH and low level of estradiol (Hypergonadotropic hypogonadism). We reported this rare TS patient to increase physicians' awareness.

Turner sendromu oluşum mekanizmaları

Turner syndrome kinds



Turner sendromu oluşum mekanizmaları

Turner syndrome kinds

PS-08 04

Klippel-Feil sendromu, konjenital unilateral renal agenezisi ve MEFV geninde heterozygous M680I(G>C) mutasyonu olan bir olgu

Eröz Recep¹, Doğan Mustafa¹, Bolu Semih²

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD,Düzce

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD,Düzce

Klippel-feil sendromu servikal vertabralarda konjenital füzyon, kısa boyun, servikal hareketlerde kısıtlanma, düşük saç çizgisi gibi bulgularla karakterize kompleks bir hastalıktır. KFS-1 GDF6 genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. MEOX1 ve GDF3 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklı otozomal resesif ve dominant kalıtılan ilave formları vardır. Pediatrik endokrin ve klinik genetik muayenesi ve radyolojik görüntüleme yapıldı. MEFV geninin tüm ekzonları (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10) çoğaltıldı ve tüm ekzom sekans analizi yapıldı. Hastamız klinik ve radyolojik değerlendirme sonucunda Klippel-Feil sendromu tanısı almış ve moleküler çalışma yapılması planlanmıştır. İlk olarak GDF6 geni çalışılmaya başlanmış fakat analizi henüz tamamlanmamıştır. MEFV geni analizi hastamızın M680I(G>C) mutasyonunu taşıdığını göstermiştir. Hastamızın büyüme gelişme geriliği, kısa boyun, boyun hareketlerinde kısıtlanma, sprenkel

deformitesi ve doğuştan tek böbreği mevcuttur. Servikal MR'ında C7-T1 vertebraları arasında füzyon, C5-T1 ve T3-T5 vertebraları arasında da spinöz projes füzyonu saptanmıştır. Pelvik USG'si normal, işitme ve görme kaybı yok, pediatrik EKO'su normal olarak saptanmıştır. Hasta normal karyotipe sahipti (46, XX). Hasta düzenli kolşisin kullanmaya başlamıştır. Hastanın renal fonksiyonlarının düzenli olarak takip edilmesi gerekmektedir. Bildiğimiz kadarıyla bu olgu Klippel-Feil Sendromu, doğuştan tek böbrek ve MEFV geninde bir heterozigot M680I(G>C) sendromu birlikteliği olan ilk olgudur

A patient with Klippel-Feil syndrome, congenital unilateral renal agenesis and a heterozygous mutation M680I(G>C) In the MEFV gene

Eröz Recep¹, Doğan Mustafa¹, Bolu Semih²

¹Düzce University Medical Faculty, Department of Medical Genetics,Düzce

²Düzce University Medical Faculty, Department of Pediatric Endocrinology,Düzce

Klippel-Feil syndrome (KFS) is a complex disorder that consists of congenital fusions of the cervical vertebrae with the patients having a short neck, limitation of the movement of the head or the neck and a low posterior hairline. KFS is caused by heterozygous mutations in the GDF6 gene. Additional autosomal recessive and dominant form of KFS caused by the mutations in MEOX1 and GDF3 gene. Pediatric endocrin and genetic clinical examination and radiological evaluation were done. All exons of MEFV gene (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10) were amplified and complete exom sequencing analysis was performed. After the clinical and radiological evaluation, our case is diagnosed as KFS and GDF6 gene was started to study but it is not completed yet. Analysis of MEFV gene was showed that she had M680I(G>C) mutation. She had growth retardation, short neck, limited neck motion, sprenkel deformity and congenital unilateral renal agenesis. Cervical MR showed partial vertebral body fusion associated with C7-T1 and also observed that spinous process fusion at C5-T1 and T3-T5. The results of pelvic USG was normal. There was not any hearing loss and vision loss and pediatric echocardiography examination was normal. She had normal caryotype (46, XX). She started to take colchicine regularly. It was required that the patient's renal function should be performed regularly. To the best of our knowledge this is the first case together with KFS, congenital unilateral renal agenesis and a FMF mutation



PS-08 05

Değişik fenotipik bulguları olan bir 45,X/46,XY mozaizm olgusu

Doğan Mustafa¹, Eröz Recep¹, Bolu Semih², Gün Emrah³

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD,Düzce

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD,Düzce

³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri AD,Düzce

45,X/46,XY mozaizmi nadir görülen bir cinsel gelişim bozukluğu olup prevalansı bilinmemektedir. Klinik görünüş mixed gonadal disgeneziden normal erkek veya normal dişi fenotipine kadar oldukça değişken olabilmektedir. Bu bildiride 45,X/46,XY karyotipinde normal erkek fenotipine ve klinik bulgulara sahip bir vakayı sunduk. Vakanın klinik genetik muayenesi, radyolojik değerlendirilmesi yapılarak, pediatrik endokrine konsulte edildi. Vakanın periferik kan hücrelerinden karyotip analizi yapıldı ve 45,X/46,XY mozaizmi tespit edildi. SRY ve X-sentromer probu kullanılarak FISH (Floresan in situ hibridizasyon)analizi yapıldı. Aile öyküsü olmayan 15 yaşındaki vaka kısa boy ve dismorfik özellikleri nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Vakanın fizik muayenesinde boy<3p, kilo 3-10p, geniş burun kökü, aşağıya dönük palpebral fissürler, kaşlar bitişik, bulböz burun, maksiller hipoplazi, filtrumu belirgin, üst dudak ince ve sol elde simian çizgisi mevcuttu. Abdomen USG'de sol böbrekte ekstrarenal pelvis ile uyumlu görünüm, sağ böbrekte çift toplayıcı sistem ile uyumlu görünüm izlendi. Pelvik USG normaldi. Total testosteronu düşük bulunan hastanın pediatrik endokrin kontrolleri sürmektedir. Karyotip analizi 45,X(4)/46,XY(46) olarak tespit edildi. Bu nedenle SRY FISH çalışması yapıldı ve incelenen hücrelerin %4'ünde(8 hücre) X, %96'sında(192 hücre) XY sinyal paterni tespit edildi.

A case who has 45, X / 46, XY mosaicism with different phenotypic findings

Doğan Mustafa¹, Eröz Recep¹, Bolu Semih², Gün Emrah³

¹Duzce University Medical Faculty, Department of Medical Genetics,Düzce

²Duzce University Medical Faculty, Department of Pediatric Endocrinology,Duzce

³Duzce University Medical Faculty, Department of Pediatrics,Düzce

45,X/46,XY mosaicism is considered with a rare disorder of sexual development and its prevalence is unknown. Clinical phenotype is quite variable, ranging from mixed gonadal dysgenesis to normal male or female phenotype. In this report, we present a patient with 45,X/46,XY karyotype who has normal male phenotype and clinical findings. Clinical genetic examination and radiologic evaluation were done and case was consulted to the pediatric endocrin. Karyotype analysis was performed from peripheral blood cells of

case and 45,X/46,XY mosaicism was detected. FISH(fluorescent in situ hybridization) analysis was performed using probes for SRY and the X-centromere. The case (15 years old) referred to our clinic, because of short stature and dysmorphic features without family history. In the physical examination of our case, he had <3p height, 3-10p weight, broad nasal root, downslanting palpebral fissures, synophrys, bulbous nose, maxillar hypoplasia, prominent philtrum, thin superior lip, simian crease in his left hand. Abdominal USG was performed and revealed extrarenal pelvis view in the left kidney,double collecting system was seen in the right kidney. Pelvic USG was normal. The case has low total testosterone levels and his pediatric endocrine examination is continued. Karyotype analysis of the case was detected as 45,X(4) / 46,XY(46). So SRY FISH was done and, 4% (8 of the analyzed cells) X and %96 (192 of the analyzed cells) XY signal pattern were determined.

PS-08 06

SRD5A2 geninde R178S heterozigot mutasyonlu 5-Alfa Reduktaz eksikliği olan bir olgu

Bolu Semih¹, Eröz Recep², Doğan Mustafa², Gün Emrah³

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD,Düzce

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD,Düzce

³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri AD,Düzce

5α Redüktaz eksikliği cinsel gelişim bozukluğuna neden olan otozomal resesif nadir bir hastalıktır. SRD5A2 geninde kodlanan 5α redüktaz 2 enzimi, testosteronun dihidrotestosterona irreversibl bir şekilde dönüşümünü sağlayarak intrauterin ve postnatal dönemde dış genitalyanın virilizasyonunu sağlar. SRD5A2 geni 2.kromozomun kısa kolunda lokalize olup 5 ekzondan oluşmaktadır. 5 alfa redüktaz enzim eksikliğinin derecesine göre dış genitalya dişi görünümde, kuşkulu genital yapıda ve ya erkek görünümde olabilir. SRD5A2 geninde şimdiye kadar 50 den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Biz biotinidaz eksikliği bulunan ve SRDA2 geninde R178S mutasyonu saptadığımız bir hastayı sunduk. Hastamız 37 haftalık gebeliği sonrası normal doğum ile 2140 gram olarak doğmuştur. Genital bölge muayenesinde mikrofallusu, penoskrotal hipospadiasi(?), bifid skrotumu mevcuttu. Karyotipi 46,XY idi. Hastanın ebeveynleri 1. dereceden kuzendi. Hastanın yapılan pelvik ultrasonografisinde bilateral inguinal kanal distalinde sağda 6x7 mm ebatlı, solda 5x7 mm ebatlı testis dokusu ile uyumlu solid görünümler izlendi fakat uterus ve overler görülmedi. Hastanın 17 günlükken bakılan Dihidrotestosteron düzeyi 4,93ng/dl, Total testosteron 135,66ng/dL idi. 4 aylıkken Hcg uyarı testi sonrası bakılan dihidrotestosteron 45,9ng/dl, total testosteron 631 ng/dl idi. Hastanın total testosteron/ dihidrotestosteron oranı yüksek (normal değeri <12) olması üzerine 5-alfa redüktaz eksikliği düşünüldü. SRD5A2 geni dizi analizine gönderildi ve hastada R178S heterozigot mutasyonu saptandı.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG TTCA AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG ATTCAG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGACTGC GTGT CGGTGACTGC
ACACCATCT CACC ACACCATCT CACC
GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT
ATAAAGGTG TAAA ATAAGGTG TAAA
AAGAGATAGAA GAGA AAGAGATAGAA GAGA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGAGT AGGCCG TGGAGT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



A patient with 5-Alpha reductase deficiency

Bolu Semih¹, Eröz Recep², Doğan Mustafa², Gün Emrah³

¹Düzce University Medical Faculty, Department of Pediatric Endocrinology, Düzce

²Düzce University Medical Faculty, Department of Medical Genetics, Düzce

³Düzce University Medical Faculty, Department of Pediatrics, Düzce

5 α reductase deficiency is a rare autosomal recessive disease that causes the sexual development disorders. 5 α -reductase 2 enzyme encoded in the gene SRD5A2 converts irreversibly testosterone into dihydrotestosterone, provide intrauterine and postnatal virilization of external genitalia. SRD5A2 gene localized on the short arm of chromosome 2 and consists of 5 exons. According to enzyme deficiency levels, the external genitalia can be female, suspicious genitalia or male. So far, more than 50 gene mutations was identified in SRD5A2. We present a baby with R178S mutation in the SRDA2 gene and also had biotinidase deficiency. After 37 weeks of pregnancy, our patient was born in 2140 gr with normal birth. Examination of the genital area, microphallus, penoscrotal hypospadias (?), bifid scrotum was present. His karyotype was 46,XY. The patients' parents were first cousins. In the pelvic USG of patient, solid appearances consistent with testicular tissue were observed in the distal of bilateral inguinal canal as 6x7 mm sized in the right and 5x7 mm sized in the left but uterus and ovaries were not observed. When the patient was 17 days old, dihydrotestosterone level was 4.93ng/dl and total testosterone was found 135.66ng/dl. When the patient was 4 months old, after the hCG stimulation test, the results was 45.9ng/dl and 631ng/dl for total testosterone. Due to the patient's serum testosterone / dihydrotestosterone ratio is high (normal value <12), 5-alpha reductase deficiency was suspected. SRD5A2 was sent to sequence analysis and R178S heterozygotes mutation was detected.

Gen Teknolojileri
Gene Technologies

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA TTITA
AGCTT CACCG AGCG AGCTT CACCG AGCG
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG AGCG
TATCCA CTGCTC CAGTAT CAGTAT CAGTAT
CAGTAT CAGTAT CAGTAT CAGTAT CAGTAT
ACACCATCT CAGTAT CAGTAT CAGTAT CAGTAT
GAGTAT GAGTAT GAGTAT GAGTAT GAGTAT
ATAAAGGTG AAGAGATAGAA CAGCT CAGCT CAGCT
AAGAGATAGAA CAGCT CAGCT CAGCT CAGCT
CTCTAC GAACCA CATTAT CATTAT CATTAT
CTCTCA CATTAT CATTAT CATTAT CATTAT
AGGCCG TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC
GGCTAG TAGAGC TAGAGC TAGAGC TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-09 01

Meme kanserinde FHIT genini hedef alan miR-143'ün terapötik ajan olarak rolünün araştırılması

Gülşah Çeçener¹, Kay Huebner², Sung-Suk Suh^{2,3}, Ünal Egeli¹, Berrin Tunca¹, Elif Demirdöğen Sevinç¹, Elif Ertürk¹, Gülçin Tezcan¹, Seçil Ak¹, Gamze Güney Eskiler¹, Şehsuvar Gökgöz⁴, Şahsine Tolunay⁵, İsmet Taşdelen⁴

¹Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD

²Department of Molecular Virology, Immunology and Medical Genetics, and Comprehensive Cancer Center, Ohio State University, Columbus, Ohio, United States of America

³South Sea Environmental Research Division, Korea Institute of Ocean Science and Technology, Geoje, South Korea,

⁴Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD

⁵Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD

Fragile histidine triad (FHIT) geni meme kanserini de içine alan sık görülen pekçok kanser tipinde genellikle delesyonlar ile inaktive olmaktadır. Ancak FHIT geninin inaktivasyonunda rol alan moleküler mekanizmalar günümüze kadar tümüyle aydınlatılamamıştır. Son yıllarda birçok kanser türünün gelişiminde rolleri olduğu gösterilen mikro-RNA (miRNA)'ların kanser tedavisinde terapötik hedef olarak kullanılabilirlikleri araştırılmaktadır. Mevcut araştırmada, FHIT genini hedef alan miRNA'ların meme karsinogenezinde FHIT'in inaktivasyonundaki etkisinin ve ilgili miRNA'ların terapötik olarak kullanılabilirliğinin açığa kavuşturulması hedeflenmiştir. Bu amaçla 20 primer meme kanserli hastaya ait tümör ve normal doku örneklerinden total RNA izolasyonu gerçekleştirildi. FHIT geninin 3'UTR bölgesini hedef alan miR-143, miR-668 ve miR-922'nin ekspresyon düzeyleri RT-PCR analizi ile kantitatif olarak değerlendirildi. Ekspresyonunda istatistiksel olarak azalma belirlenen miRNA'nın meme kanseri hücre hatlarına transfeksiyonu ve FHIT 3'UTR bölgesi ile etkileşimi Luciferase reporter analizi ile değerlendirildi. Transfeksiyondan 24, 48 ve 72 saat sonrası hücrelerin proliferasyon ve apoptotik özellikleri WST-1, Annexin V/PI ve cell cycle kitleri kullanılarak değerlendirildi. FHIT protein ekspresyon düzeylerinin analizi için ise Western blot yapıldı. Tümör dokularda normal dokulara göre miR-143, miR-668 ve miR-922 ekspresyonlarının down-regüle olduğu ve miR-143'ün ekspresyonundaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.0218$). miR-143'ün BT-549, MCF-7 ve MEG-01 hücre hatlarına transfeksiyonu sonrası luciferase aktivitesinde düşüş gözlemlendi. Transfeksiyondan 72 saat sonra, erken ve geç apoptosis oranı % 36.75 ± 2.4 olarak belirlendi. G0/G1 faz arresti'nin kontrol grubuna oranla % 61.2 ± 0.7 'den % 73.3 ± 1.2 'e çıktığı gösterildi. Sonuç olarak mevcut çalışmamızda miR-143'ün meme kanserinin tedavisi açısından potansiyel terapötik hedef olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir. Elde edilen bulguların in vivo model ile desteklenmesinin, miR-143'ün klinik açıdan değerlendirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

The investigation of miR-143 role targeted FHIT gene on breast cancer as therapeutic agent

Gülşah Çeçener¹, Kay Huebner², Sung-Suk Suh^{2,3}, Ünal Egeli¹, Berrin Tunca¹, Elif Demirdöğen Sevinç¹, Elif Ertürk¹, Gülçin Tezcan¹, Seçil Ak¹, Gamze Güney Eskiler¹, Şehsuvar Gökgöz⁴, Şahsine Tolunay⁵, İsmet Taşdelen⁴

¹Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD

²Department of Molecular Virology, Immunology and Medical Genetics, and Comprehensive Cancer Center, Ohio State University, Columbus, Ohio, United States of America

³South Sea Environmental Research Division, Korea Institute of Ocean Science and Technology, Geoje, South Korea,

⁴Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD

⁵Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD

The FHIT (Fragile histidine triad) gene is generally inactivated through large deletions in the most cancer types including breast cancer. However, the molecular mechanism of FHIT inactivation has not been elucidated completely up to date. In recent years, the use of miRNA has been investigated in the treatment of cancer as a therapeutic target. In present study, we aimed to determine the effect of miRNAs on inactivation of FHIT and to clarify potentially using of miRNAs in breast carcinogenesis. RNA isolation was carried on 20 primer tumor and normal tissues. The expression level of miR-143, miR-668 and miR-922 targeted to FHIT was performed by RT-PCR. miRNA identified statistically down-expression was transfected to breast cancer cells and the interaction with FHIT 3'UTR region was measured by Luciferase reporter. After transfection, the proliferation and apoptotic properties of cancer cells were determined. The expression of FHIT protein was shown by western blot. We determined the down-regulation of miR-143, miR-668 and miR-922 on tumor tissues and down-expression of miR-143 was found to be statistically significant ($p < 0.0218$). After transfection of miR-143 to BT-549, MCF-7 and MEG-01 cells, luciferase activity was decreased. After 72h transfection, the early and late apoptosis rate was determined 36.75 ± 2.4 . The arrest of G0/G1 phase arrest was increased from $61.2 \pm 0.7\%$ to $73.3 \pm 1.2\%$ compared to the control. Consequently, it was shown that miR-143 was used as a potential therapeutic target for the treatment of breast cancer. It was thought that in vivo model studies can contribute to evaluate the clinically using of miR-143.



PS-09 02

Bor Madeninden izole edilmiş bir *Pseudomonas* sp'nin genomik kütüphanesinin oluşturulması ve Bor seleksiyonu sonucu Bor toleransına karşılık gelen astADB gen grubunun belirlenmesi

Dibek Esra, Sezer Merve, Çöl Bekir

Mugla SK Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü

Bor, birçok açıdan ekonomik ve bilimsel önemi olan bir elementtir. Türkiye, dünya Bor rezervlerinin %72'sine sahiptir ve bu yüzden bilimsel, teknolojik ve ticari alanlarda öncelikli bir alandır. Bor, bitkiler ve diğer bazı canlı grupları için essansiyel bir mikronütrienttir, ancak belli bir seviyenin üzerinde toksik etkilere sahiptir. Bor'un insan hücreleri için de önemli olabileceği düşünülmektedir. Türkiye'de Bursa-Kestelek'te bulunan Bor madeninden toplanan örneklerden bir bakteri izole edilmiştir. Bu bakteri, yüksek Bor toleransına sahip olup, 200 mM borik asit içeren ortamda üreyebilmektedir. Diğer bakteriler (test edilen 50 üzerinde tür) ise en çok, 25–75 mM borik asit direncine sahiptir. Bor toleransına cevap veren gen veya genleri bulmak için, *Escherichia coli* DH10b içerisinde bu bakterinin Mbol genomik kütüphanesi oluşturulmuş ve bu dahil diğer çalışmalar için cryo-stokları alınmıştır. Bor'a dirençli izolatın genomik DNA'sının farklı parçalarını içeren plazmidlerin bulunduğu binlerce koloni, 110 ve 120 mM borik asit içeren ortamlarda direkt ekim ve zenginleştirme metodu ile Bor seleksiyonuna maruz bırakılmıştır. Bor toleransı validasyon testlerini takiben, birkaç koloni seçilmiş ve plazmidin içerdiği DNA fragmentleri sekanslanmıştır. Bioinformatik analizler sonucu, plazmidlerin taşıdığı bütün DNA bölgelerinin, succinyl dihidrolase (AstD), N-succinylglutamate-5-semialdehide dehydrogenase (AstD), arginine N-succinyl transferase genlerini kodladığı belirlenmiştir. AstA-B-D genlerinin potansiyel rolleri, bakteriye Bor toleransı sağlaması açısından tartışılmıştır.

Genomic library construction of a *Pseudomonas* sp isolated from Boron Mine and boron selection results in identification of gene cluster of astADB conferring boron tolerance

Dibek Esra, Sezer Merve, Çöl Bekir

Mugla SK University Science Faculty Biology Department

Boron is an important element of economical and scientific value in numerous ways. Turkey possesses 72% of world Boron reserves and hence is a country priority in scientific, technological and trading areas. Boron is an essential micronutrient for the plant and some other group of living organisms and is also toxic at relatively higher levels. A bacterium was isolated from the sample collected from Boron mine in Bursa-Kestelek in Turkey. The isolate is highly Boron tolerant and can grow in the medium containing 200mM boric acid. Most of the bacteria have a boric

acid resistance of 25-75mM. To find gene or genes responsible for boron tolerance, an Mbol genomic library of this bacterium was constructed in Escherichia coli DH10b and cryo-preserved for the studies including the present one. Thousands of colonies possessing the plasmids containing different parts of genomic DNA of the boron tolerant isolate were then exposed to boron selection through direct inoculation and enrichment methods, where 110 and 120mM boric acid was used. Following the validation tests of boron tolerance, several colonies were chosen and the inserts of the plasmids were sequenced. Bioinformatics analyzes indicated that all the plasmids carry the inserts encoding succinyl dihydrolase (AstD), N-succinylglutamate-5-semialdehyde dehydrogenase (AstD), arginine N-succinyl transferase. The potential roles of AstA-B-D genes were discussed in terms of boron tolerance in bacteria.

PS-09 03

Moleküler, mikrobiyolojik ve genomik yaklaşımlar kullanılarak ekstremofil *Staphylococcus* sp. bakterisinde Bor'a karşı aday stres geninin tespit edilmesi: homolog fosfat ABC transporter

Sezer Merve, Dibek Esra, Çöl Bekir

Mugla SK Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü

Bor elementi biyolojik açıdan önemli bir elementtir. Ancak birçok canlı açısından detaylı biyokimyasal işlevleri bilinmemektedir. Ekstremofil bakteriler optimum hayatsal koşulların dışında, aşırı veya düşük, sıcaklık, pH, tuz, basınç gibi faktörlere karşı tolerans sağlayabilen hücresel sistemlerdir. Son zamanlarda, aşırı Bor içeren ortamlarda yaşayabilen bakteriler görülmüştür ve ekstremofil olarak adlandırılmaktadır. Ekstremofiller, biyoteknolojik açıdan ilginç gen kaynaklarına sahiptirler. Bu çalışmada, aşırı Bor içeren bir ortamdan izole edilen ve 16SrRNA gen dizisine göre, %97 oranında *Staphylococcus succinus* türüne benzerlik gösteren bir izolat kullanılmıştır. Bu izolat, 150mM borik asit içeren TSB besi yerinde büyüdüğü görülmüştür. Bu konsantrasyon *Staphylococcus* bakterisi için ekstrem bir koşuldur. Genomik DNA'sı izole edilen izolat Mbol restriksiyon enzimi ile kısmi olarak kesildikten sonra, pACYCDuet1 plazmidine klonlanmış ve *Escherichia coli* DH10b suşuna transformasyon sonucu yaklaşık 2500 koloniden oluşan "genomik kütüphane" elde edilmiştir. Bu kolonilerin hepsi *E. coli*'nin yaşamadığı ortamlarda, Bor seleksiyonuna tabii tutulmuştur. Seleksiyon sonucunda 1 adet 110 mM borik asite tolerans gösteren koloni elde edilmiştir. Bu koloninin bor toleransı birkaç farklı teknik ile değerlendirilerek, tolerans seviyesinden emin olunmuştur. Klonlardaki plazmid insertlerinde yer alan genler uygun primerler ile sekanslanmıştır. Bioinformatik analizler sonucu plazmidde yer alan genlerin, fosfat ABC transportör (phosphate ABC transporter) ve terminaz (terminase) olduğu görülmüştür. Bu genler ve tolerans fenotipi arasındaki muhtemel ilişki, mevcut literatür ışığında yorumlanmıştır. ABC taşıyıcı membran proteinleri (transporter) hücrede çeşitli moleküllerin pompalanmasından sorumlu, hücre

TCCACG AAGGGA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGGA TTGA AACGGG AACGGA
AGCTGT CAACGG AGCG AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTGAG AGCG GGACAG ATTGAG
TATCCA CTGCTC CCAG TATCCA CTGCTC
CGGTCTACGC CAGTCT CAGTCT
ACACCATCT CAGTCT CAGTCT
ATAAAGGTG TAAA TAAA
AAGAGATAGAA GAGA GAGA
AGGCTT CAGCTT GAGTCT
CTCTAC GAACCA ACCT
CTCTCA CATTAT AGGG
AGGCGG TGGGTT CTAC
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLÖJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



zarının içine veya dışına lokalize olduğu bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında, plazmid ile E. coli hücresine gönderilmiş olan ABC fosfat taşıyıcı genin, hücre içerisindeki protein ürünlerinin Bor'u hücre dışına pompalayabileceği önerilmiştir.

Molecular microbiological and genomic approaches using an extremophile *Staphylococcus* sp reveals a stress tolerant candidate gene: homolog of phosphate ABC transporter

Sezer Merve, Dibek Esra, Çöl Bekir

Mugla SK University Science Faculty Biology Department

Boron is employed in significant life processes. However, despite all these findings, biochemical function of Boron for many life forms remains unknown. Extremophile bacteria can tolerate to the conditions off limits for normal life including excess-low heat, pH, salt and pressure. Recently, the bacteria that can survive in the environments containing excess Boron are also considered as extremophile. Extremophiles have gene sources of biotechnological interest. Therefore, in this study, an isolate obtained from a boron-rich environment and is 97% similar to *Staphylococcus succinus* based on 16SrRNA gene sequence was used as the model organism. This isolate can grow in TSB medium containing 150mM boric acid. Genomic DNA obtained from the isolate was partially cut and cloned into pACYCDuet1 plasmid. Upon transformation into *Escherichia coli* DH10b, 2500 colonies were stocked as “genomic library”. All these colonies were subject to boron selection, where E. coli normally does not survive. After selection, one colony tolerant to 110mM boric acid was obtained. Using a number of various methods, the tolerance levels of the colony was ensured. The gene in the insert of the plasmid was sequenced. Following bioinformatics analyzes, the genes were determined as phosphate ABC transporter and terminase. The prospective relation between the genes and tolerance phenotype was interpreted using current literature. It is known that ABC transporter membrane proteins are responsible for pumping in or out various molecules. We propose that this ABC transporter may get rid of excess boron to enable the cell to survive in toxic concentrations of boric acid.

Sitogenetik
Cytogenetics

PS-10 01

Nistagmus nedeniyle değerdendirmeye alınan 46,XX, add(4p)(p16.3) olgusu

Yolal Duygu, Akbaş Etem, Bucak Öznur, Erdoğan Nazan Eras,
Yıldırım Elvan

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, MERSİN

Çocuk nöroloji polikliniğince laboratuvarımıza kromozom analizi için gönderilen nistagmus ön tanılı hastanın sitogenetik değerlendirmeler sonunda 46,XX,add(4p)(p16.3) karyotipinde olduğu saptandı. Olgunun aile öyküsünün alınmasının ardından, periferik kan örneğinden 72 saatlik kültür sonucu elde edilen metafaz alanları, GTG (Giemsa-Trypsin) bantlama tekniği kullanılarak yapıldı. 20 hücrenin metafaz plağı ve karyotipi incelendi. ISCN 2005'e göre raporlandırıldı. Proband, 2,5 yaşında kız çocuğu olup 72 cm boyunda ve 11 kg ağırlığındadır. Prenatal dönemde yapılan fetal ultrasonografi bulguları normaldir. 35 yaşlarındaki anne ve babanın 2. çocukları olup ebeveynler arasında akrabalık yoktur. Başta nistagmus ve diğer düzensiz göz hareketleri olmak üzere eklem ve kaslarda güçsüzlük nedeniyle sitogenetik analiz için laboratuvarımıza yönlendirilmiştir. Yapılan sitogenetik değerlendirme sonucunda 4 nolu kromozomların birinin p kolunda kökeni belli olmayan ekstra materyal belirlendi ve hastanın 46,XX,add(4p)(p16.3) karyotipinde olduğu saptandı. Hastadaki ekstra materyalin kökenini belirlemek için anne ve babasından yapılan sitogenetik analizde ekstra materyalin ailesel geçişli olmadığı yani de novo olduğu saptandı. Hastanın 46,XX,add(4p)(p16.3) şeklindeki karyotipik yapısıyla nistagmus arasında bir ilişki söz konusu değildir. Ekstra materyalin kökeninin belirlenebilmesi için aileye FISH analizi önerildi.

46, XX, add (4p) (p16.3) case received the assessment due to nystagmus

Yolal Duygu, Akbaş Etem, Bucak Öznur, Erdoğan Nazan Eras,
Yıldırım Elvan

Mersin University Medical School, Department of Medical Biology, MERSİN

It was detected that the patient diagnosed nystagmus who sent to our laboratory from pediatric neurology had 46, XX, add (4p) (p16.3) karyotype. After family history of patient, Chromosome-banding analysis was performed on peripheral blood samples after 72 hours culture by using GTG (Giemsa-Trypsin) technique. Karyotypes were described according to the International System for Human Cytogenetic Nomenclature. At least 20 metaphases analysed under the microscope. The proband who is a 2.5-year-old girl has 72 cm tall and 11 kg weighs. Fetal ultrasound findings were normal in prenatal period. She is the second child whose parents are 35, there is not consanguineous relationship between

patients. Because nystagmus and other irregular eye movement and weakness in muscles, the patient was sent to our laboratory. As a result of cytogenetic evaluations, in p arm of one of chromosomes 4, extra chromosomal material that its origin wasnt known was detected and the karyotype was 46,XX,add(4p)(p16.3). To determine the origin of the extra chromosomal material, in a result of the cytogenetic analysis was performed on bloods of parients, the extra chromosomal material was de novo. There is not any relationship between 46,XX,add(4p)(p16.3) karyotype and nystagmus. It was suggested FISH analysis to determine the origin of the extra material.

PS-10 02

Ziprasidonun sitotoksik ve genotoksik potansiyelinin mikronukleus yöntemiyle belirlenmesi

Atlı Şekeroğlu Zülal¹, Kefelioğlu Haluk², Şekeroğlu Vedat¹, Coşguner Gamze², Konaş Yedier Seval¹

¹Ordu Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ordu

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü,
Samsun

Ziprasidon (ZIP), benzizothiazol piperazin grubundan olan ve şizofreni ve bipolar bozukluk gibi birtakım ruhsal bozuklukların tedavisinde kullanılan bir antipsikotik bir ilaçtır. Ancak bu ilacın genotoksisite ve karsinojenite bilgilerini içeren çalışmalar yayınlanmamış raporlarla sınırlıdır. Bu nedenle bu çalışmanın amacı, ZIP'in insan periferal lenfositlerindeki sitotoksik ve genotoksik etkisini mikronukleus (MN) testi kullanılarak belirlemeye çalışmaktır. Sitotoksik/sitostatik etkiyi belirlemek için nükleus bölünme indeksi (NBI) değerleri hesaplanmıştır. Kùltürler ZIP'in 50, 75 ve 100 µg/ml'lik üç farklı konsantrasyonuna 24 ve 48 saatlik süreyle maruz bırakılmıştır. ZIP ile muamele edilen tüm kùltürlerde doz artışına baēlı olarak NBI değeri azalmıştır. 24 saatlik en düşük doz (50 µg/ml) uygulaması hariç, test edilen diēer tüm dozlarda ve her iki uygulama süresinde MN'nde görùlen bu azalmalar istatistiksel anlamda önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Negatif (çözücü) kontrol ile karşılaştırıldığında, test edilen tüm dozlarda doz artışına baēlı olarak ZIP'in MN oluşumunu istatistiksel olarak anlamlı olarak artırdığı görùlmüştür ($p<0.05$). Çalışmamızın sonuçları bu ilacın insan periferal lenfositleri üzerinde sitotoksik, sitostatik ve genotoksik potansiyeli olduğunu göstermektedir. ZIP'in sito-genotoksisitesi hakkında daha detaylı bilgiler elde edebilmek için in vitro genotoksisite çalışmalarımız devam etmektedir.

Evaluation of the cytotoxic and genotoxic potential of ziprasidone using micronucleus test

Atlı Şekeroğlu Zülal¹, Kefelioğlu Haluk², Şekeroğlu Vedat¹, Coşguner Gamze², Konaş Yedier Seval¹

¹*Department of Biology, Faculty of Science and Letters, Ordu University, Ordu*

²*Department of Biology, Faculty of Science and Letters, Ondokuz Mayıs University, Samsun*

Ziprasidone (ZIP) is an antipsychotic drug used in the treatment of various mental disorders such as schizophrenia and bipolar disorder. However, studies about genotoxicity and carcinogenicity data of ZIP are limited to unpublished reports. Thus, the aim of this study was to evaluate the cytotoxic and genotoxic effect of ZIP on human peripheral blood lymphocytes using micronucleus (MN) test. Nuclear division index (NDI) was calculated to determine the cytotoxic/cytostatic effect. Cultures were treated with ZIP at three concentrations (50, 75 and 100 µg/ml) for 24 and 48 h. The frequency of NDI in all cultures treated with ZIP decreased with increasing concentrations. The decreases in the NDI were found statistically significant at all ZIP concentrations ($p<0.05$), except the treatment of the low concentration (50 µg/ml) for 24 h. ZIP significantly induced MN formation at the all concentrations in a concentration-dependent manner when compared with negative (solvent) control ($p<0.05$). Our results indicated that this drug has cytotoxic, cytostatic and genotoxic potential on human peripheral lymphocytes. Our in vitro genotoxicity studies are ongoing to obtain more detailed information about the cyto-genotoxicity of ZIP.

PS-10 03

Habituel Abortus nedeniyle 46,XX,t(2;14)(q32;q32) karyotipi gösteren bir olgu

Bucak Öznur, Akbaş Etem, Yolal Duygu, Eras Erdoğan Nazan,
Yıldırım Elvan

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde laboratuvarımıza habitual abortus nedeniyle kromozom analizi için gönderilen hastanın sitogenetik değerlendirmeler sonunda 46,XX,t(2;14)(q32;q32) karyotipinde olduğu saptandı. Aile öyküsünün alındıktan sonra periferik kan örneğinden 72 saatlik lenfosit kültürleri hazırlandı. Giemsa-Trypsin bantlama tekniği ile hazırlanan metafaz plakları ve karyotipler değerlendirildi (ISCN 2005'e göre raporlandırıldı). Olgumuz, 29 yaşında bir kadın olup 158 cm boyunda ve 62 kg ağırlığındadır. 34 yaşında sağlıklı bir erkekle evli olup tekrarlayan düşükler nedeniyle sitogenetik analiz için laboratuvarımıza

yönlendirilmiştir. Ebeveynler arasında akrabalık yoktur. Olgumuzun beş düşüğü içeren reproduktif öyküsü olup yaşayan 1 sağlıklı çocuğu vardır. Yapılan sitogenetik değerlendirme sonucunda hastanın 46,XX,t(2;14)(q32;q32) karyotipi gösterdiği yani dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğu saptandı. Eşinin ise 46,XY normal olduğu saptandı. Olgumuzdaki 5 spontan abortus öyküsüne ek olarak olgumuzun ailesinde de 3 spontan abortus öyküsünün olması taranslokasyon taşıyıcılığının ailesel geçişli olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle anne ve babanın da kromozom analizi yoluna gidilecektir. Kişinin bundan sonraki gebeliklerinde çocuklarının; %25 olasılıkla parsiyel trizomi 2q32, %25 olasılıkla parsiyel monozomi 2q32, %25 olasılıkla 46 XX/XY,t(2;14)(q32;q32) (translokasyon taşıyıcısı), %25 olasılıkla normal olması söz konusudur. Bu nedenle bundan sonraki hamilelikler için prenatal tanı takibi alması konusunda bilgilendirildi.

An event that shows the karyotype of 46,XX,t(2;14)(q32;q32) because of habitual abortus

Bucak Öznur, Akbaş Etem, Yolal Duygu, Eras Erdoğan Nazan,
Yıldırım Elvan

Mersin University Faculty of Medicine Department of Medical Biology

The patient, who is sent for the chromosome analysis because of habitual abortion by the obstetrics and gynecology clinic to our laboratory, is determined to be in the karyotype of 46,XX,t(2;14)(q32;q32) as a result of the cytogenetic evaluations. After the family history had been taken, 72-hours lymphocyte cultures were prepared from the peripheral blood sample. Metaphase plates and karyotypes, prepared by Giemsa-Trypsin banding technique, were evaluated (reported according to ISCN 2005). Patient is a 29 years old woman with 158 cm height and 62 kg weight. She is married to a healthy man who is 34 years old and she is redirected to our laboratory for the cytogenetic analysis because of the repetitive miscarriages. There is no blood relationship between the man and woman. Patient has a reproductive history that includes five miscarriages and has a healthy living child. As a result of the cytogenetic evaluation, the patient showed the karyotype of 46,XX,t(2;14)(q32;q32) in other words, it is detected that she is a balanced translocation carrier. However, her husband is normal with 46,XY. In addition to the five spontaneous abortions in our event, the three abortions in her family make us think that being translocation carrier is a family transmission. Therefore, the chromosomes of the patient's parents will be analyzed. In the next pregnancies of the patient, it is likely that her children will be partial trisomy 2q32 with % 25 possibility, partial monosomy 2q32 with % 25 possibility, 46,XX,XY,t(2;14)(q32;q32) (translocation carrier) with % 25 possibility and normal with % 25 possibility. Patient was informed about to take diagnostic control in her next pregnancies.

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG CCGTGA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCGG AGCGG AGCGG
GGACAG ATTCA ATTCA ATTCA
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGAC TGC CGGTGAC TGC
ACACATCT ACACATCT
CGAGTG CGAGTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGT
GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-10 04

Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Sitogenetik Bulgular

Karakaş Çelik Sevim, Dursun Ahmet, Çakmak Genç Güneş, Aktaş Tuğba, Keni Fatih Mehmet, Çiçek Salih

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD Zonguldak, TÜRKİYE

Çalışmamızda tekrarlayan gebelik kayıpları olan çiftlerde sitogenetik değişikliklerin sıklıklarını ve dağılımlarını saptamak amacıyla çiftlerin sitogenetik analiz sonuçları değerlendirildi. Tekrarlayan gebelik kayıpları nedeniyle Ocak 2010 ile Temmuz 2015 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD'na başvurmış 157 çiftin, standart periferik kan kültürü ve Giemsa bantlama tekniği uygulanıp en az 20 metafaz analiz edilerek yapılan sitogenetik inceleme sonuçları değerlendirildi. 314 hastanın 53 tanesinde kromozomal değişim saptandı. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan 15'inde (% 4.7) kromozomal yapısal yeniden düzenlenim saptanırken bunların 8 tanesinin (%2.5) dengeli resiprokal translokasyon, 2 tanesinin (%0.6) robertsonian translokasyon olduğu görülmüştür. Ayrıca 38 olguda (% 12.1) polimorfik varyantlar saptanmıştır. Tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerde en sık saptanan kromozomal anomali dengeli translokasyonlardır. Bu çiftler sağlıklı bir üreme sonucu elde edebilmek için prenatal genetik tanıdan en çok fayda görebilecek hasta grubunu oluşturmaktadır. Tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerde sitogenetik inceleme mutlaka yapılmalıdır.

Cytogenetic Findings in Recurrent Pregnancy Loss

Karakaş Çelik Sevim, Dursun Ahmet, Çakmak Genç Güneş, Aktaş Tuğba, Keni Fatih Mehmet, Çiçek Salih

Bulent Ecevit University School of Medicine, Medical Genetics Department, Zonguldak, TURKEY.

In our study, we aimed to determine the frequency and distribution of the cytogenetic abnormalities in couples with recurrent pregnancy loss. For this purpose, cytogenetic analysis results of the couples were investigated. Our study was performed between January 2010 and July 2015 on 157 couples who applied to the Bulent Ecevit University School of Medicine, Medical Genetics Department. Cytogenetic analysis was performed on peripheral blood culture according to standard methods and at least 20 G-banded metaphases were analyzed in each case. Cytogenetic analysis results were evaluated. Chromosomal changes were detected in 53 of 314 cases. 15 (4,7 %) of all cases were structural chromosomal rearrangements of which 8 were (%2.5) balanced reciprocal translocation and 2 (0.6%) were Robertsonian translocation. Additionally in 38 cases (12.1%) polymorphic variants were identified. The balanced translocations are the most frequent chromosomal abnormalities in couples with

recurrent pregnancy loss. These couples are the patients who may most benefit from prenatal genetic diagnosis to achieve a better reproductive outcome. In couples with recurrent pregnancy loss, cytogenetic examination should be done.

PS-10 05

Çoklu Konjenital Anomaliye Sahip Bir Olguda Moleküler Olarak Karakterize Edilmiş 11q14.1-q23.3 Ara Delesyonu

Cetin Zafer¹, Clark Özden Altıok², Yakut Sezin³, Nur Banu Güzel⁴, Mihırcı Ercan⁴, Karaüzüm Sibel Berker³

¹SANKO Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Gaziantep, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, Antalya, Türkiye.

³Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Antalya, Türkiye.

⁴Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Genetik ABD, Antalya, Türkiye.

11 numaralı kromozomun ara delesyonları nadir görülen kromozom anomalilerinden birisidir. Bu ara delesyonların çoğunda kırık noktalarının yerleşiminin ve delesyona uğrayan bölgenin farklılık göstermesinden dolayı kesin bir karyotip-fenotip korelasyonu kurulması oldukça zordur. Buna ilaveten literatürde daha önceden bildirilmiş olan olguların çok azında delesyona uğrayan bölge moleküler olarak karakterize edilmiştir. Bu çalışmamızda 11 numaralı kromozomlarından birinde ara delesyona sahip olan ve delesyon bölgesi moleküler olarak karakterize edilmiş olan bir olgu sunmaktayız. 13 yaşındaki olgumuzun fizik muayenesinde mental-motor gerilik, şaşılık, miyopi, retinopati, işitme kaybı, uzun ve üçgen yüz, geniş alın, hipotelorizm, nazal septal deviasyon, gaga burun, ala nasie, çift taraflı düşük yerleşimli kulaklar, yüksek damak, diş yerleşim bozuklukları, retrognati, ince dudaklar, uzun boyun, düşük omuz, hiperaktivite, pulmoner stenoz ve skolyoz bulguları gözlenmiştir. Olgunun periferik kanından yapılan konvansiyonel sitogenetik analizinde: 46,XX,del(11)(q14.2-q23.2) karyotipi belirlenmiştir. Olgunun periferik kanından elde edilen DNA örneklerinin array-CGH yöntemi ile analizi sonucunda 11q14.1-q23.3 kromozom bölgesinde 33.2 Mb büyüklüğünde (chr11: 83,161,443-116,401,751; Hg19) bir ara delesyon belirlenmiştir. Bu çalışmamızda 11q14.1-q23.3 kromozom bölgesinde ara delesyona sahip olduğu belirlenmiş olan bir olgunun delesyon bölgesi moleküler olarak karakterize edilmiş olup olgunun klinik bulguları benzer kırık noktalarına sahip ara delesyonu bulunan daha önce bildirilmiş olan olgularla karşılaştırılmıştır.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG ATTCAG
TATCCA CTGCTC CCAG CTGCTC
CGGTATCTG CAGTGT TATCTC
ACACCATCT CACCATCT
CGAGTTG GAGTGT
ATAAAGGTG TAAAGT TAAAGT
AAGAGATAGAA GATAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCCG TGGGCT AGGCCG
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



A molecularly characterized interstitial deletion encompassing the 11q14.1-q23.3 region in a case with multiple congenital abnormalities

Çetin Zafer¹, Clark Özden Albok², Yakut Sezin³, Nur Banu Güzel⁴, Mihırcı Ercan⁴, Karaüzüm Sibel Berker³

¹SANKO University, School of Medicine, Department of Medical Biology, Gaziantep, TURKEY.

²Akdeniz University, School of Medicine, Department of Medical Genetics, Antalya, TURKEY.

³Akdeniz University, School of Medicine, Department of Medical Biology, Antalya, TURKEY.

⁴Akdeniz University, School of Medicine, Department of Pediatric Genetics, Antalya, TURKEY.

Interstitial deletion of chromosome 11 long arm is a rare event. In most of the interstitial deletions on the long arm of chromosome 11 both the position and the size of these deletions are heterogenous making a precise karyotype-phenotype correlation. In only a few of the reported cases has the deletion been molecularly characterized. Our patient was a 13-year-old male presented; mental motor retardation, strabismus, myopia, retinopathy, sensorineural hearing loss, a long and triangular face, a broad forehead, hypotelorism, strabismus, nasal septal deviation, a beaked nose, hypoplastic ala nasie, bilateral low-set ears, a high arched palate, crowded teeth, retrognathia, thin lips, a long neck, and sloping shoulders, hyperactive behavior, pulmonary stenosis. and lumbar scoliosis. Conventional cytogenetic analysis revealed 46,XX,del(11)(q14.2-q23.2) karyotype in the patient. Array-CGH analysis of the patient's DNA revealed an interstitial deletion encompassing 33.2 Mb in the 11q14.1-q23.3 genomic region (chr11: 83,161,443-116,401,751; Hg19). In this report, we present a patient with an intersitial deletion on the long arm of chromosome 11 that encompassed the 11q14.1-q23.3 region; and, using array-CGH analysis, we molecularly characterized the deleted region.

PS-10 06

Prenatal Tanıda Belirlenmiş ve array-CGH ile 16 Numaralı Kromozomdan Orijin Aldığı Saptanmış Olan Marker Kromozom

Çetin Zafer¹, Yakut Sezin², Sanhal Cem³, Karaüzüm Sibel Berker², Karaman Birsan⁴, Şimşek Mehmet³

¹Tıbbi Biyoloji ABD, Tıp Fakültesi, SANKO Üniversitesi, Gaziantep, Türkiye

²Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, Tıp Fakültesi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya,

Türkiye

³Kadın Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Tıp Fakültesi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Tıbbi genetik ABD, İstanbul, Türkiye

33 yaşındaki olgumuza gebeliğinin 19. haftasında anormal serum biyokimyası test sonuçları nedeniyle amniyosentez uygulanmıştır. Amniyon hücrelerinden elde edilen metafaz kromozomlarının konvansiyonel sitogenetik analizinde değerlendirilen hücrelerin %50'sinde satelliiti olmayan, tek sentromerli ilave bir marker kromozom belirlenmiştir. Gebe olgumuzun ve eşinin periferik kanlarından elde edilen metafaz kromozomlarının konvansiyonel sitogenetik analizi sonucunda karyotipleri normal bulunmuştur. Uygulanan FISH analizleri sonucunda bu marker kromozomun 16 numaralı kromozomdan orijin aldığı belirlenmiştir. Amniyon hücrelerinden elde edilmiş olan DNA kullanılarak yapılan array-CGH analizinde 16p11.2p11.1 bölgesinde 4.8 Mb büyüklüğünde (chr16:30.342.751-35.177.546; hg19) ve 16q11.2 bölgesinde 398 kb büyüklüğünde chr16: 46.492.626- 46.891.300; hg19) parsiyel trizomi gözlenmiştir. Aileye verilen genetik danışma sonrasında aile gebeliğin sonlandırılması kararını vermiştir. Gebeliğin sonlandırılmasından sonra uygulanan otopsi sırasında düşük yerleşimli kulaklar, ekzoftalmus, basık burun kökü, büyük ağız ve dudaklar ve duruş anomalisi gibi klinik bulgular belirlenmiştir. Literatürde 16 numaralı kromozomdan orijin alan markır kromozomlar nadir olarak bildirilmiş olup bunların çok azı moleküler olarak karakterize edilmiştir. Bu çalışmamızda olgumuzda belirlenmiş olan 16 numaralı kromozom orijinli markır kromozom moleküler olarak karakterize edilmiş olup fetusda belirlenmiş olan klinik bulgular literatürde daha önce bildirilmiş olan olguların klinik bulguları ile karşılaştırılmıştır.

Prenatal Diagnosis of de novo Supernumerary Marker Chromosome Originated From Chromosome 16 by array-CGH

Çetin Zafer¹, Yakut Sezin², Sanhal Cem³, Karaüzüm Sibel Berker², Karaman Birsan⁴, Şimşek Mehmet³

¹Department of Medical Biology, School of Medicine, SANKO University, Gaziantep, Turkey.

²Department of Medical Biology and Genetics, School of Medicine, Akdeniz University,

³Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Akdeniz University,

⁴Istanbul University, Pediatric Health Institute, Department of Medical Genetics, Istanbul, Turkey.

A 33 years-old pregnant woman was referred for amniocentesis at 19 weeks of gestation due to abnormal serum biochemistry. A non-

satellited, monocentric marker chromosome was observed with a frequency of 50% in cultured amniocytes. Parental karyotypes were normal. The marker chromosome was found to be derived from chromosome 16 by FISH and array-CGH analysis. Duplications encompassing 4.8 Mb at the 16p11.2p11.1 (chr16:30,342,751-35,177,546; hg19) genomic region and also encompassing 398 kb at 16q11.2 (chr16: 46,492,626- 46,891,300; hg19) genomic region were detected from DNA isolated from uncultured amniocytes using array-CGH analysis. Genetic counseling was given to parents and the family decided to terminate the pregnancy. Dysmorphic findings including; low set ears, exophthalmos depressed nasal bridge, large mouth and lips, posture anomalies at the extremities were detected at autopsy. In this study, marker chromosome originated from chromosome 16 was molecularly characterized and clinical findings of the fetus were compared with the clinical findings of the cases previously reported.

Robertsonian translocation of chromosomes randomly crossed their non-homologous certain points, breaking again in different ways from this point and is seen by mergers. Such translocation results consists of two new chromosome arms of different lengths. As a result, two chromosome 45 and chromosome karyotype seen united. Robertsonian translocations have been seen in all acrocentric chromosomes. In particular, the 13th and 14th chromosome translocation occurs in one of 1,300 people to each other. As in other translocations, it carries the risk of low birth and infant abnormalities. Our case, who is 4-year married woman, has experienced two times first trimester abortion. Caryotype analysis showed robertsonian translocation between 13-14. chromosomes and pericentric inversion in 9. chromosome. The combination of the two entities is presented because it is rare in literature. The patient's chromosomal structure is 45,XX, inv(9) (p21q21, t(13,14) (q11,q11).

PS-10 07

Robertsonian translokasyonu ve 9. kromozomun Perisentrik inversiyonun birlikte olduğu Tekrarlayan gebelik kaybı olgusu

Elmas Muhsin, Akçalı Nermin, Söylemez Zafer, Solak Mustafa

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,
Afyonkarahisar

Robertsonian translokasyonu homolog olmayan akrosentrik kromozomların belirli noktalarından kopma ve yeniden farklı şekillerde birleşmeleri ile görülür. Bu tür translokasyon sonucu kolları farklı uzunluklarda olan iki yeni kromozom oluşur. Karyotipte 45 kromozom görülür ve iki kromozom birleşmiştir. Robertsonian translokasyonlar, bütün akrosentrik kromozomlarda görülmüştür. Özellikle 13. ve 14. kromozomların birbirleriyle olan translokasyon 1300 kişiden birinde görülür. Diğer translokasyonlarda olduğu gibi, düşük ve anomalili bebek doğurma risklerini artır. Olgumuz 4 yıllık evli bayan olup 2 kez gebe kalmış ve 2 adet ilk trimester gebelik kaybı yaşamıştır. Yapılan karyotip analizinde 13-14. kromozomlarda robertsonian translokasyonu ve 9.kromozomda perisentrik inversiyon saptanmış, olgunun karyotipi 45,XX, inv(9) (p21q21, t(13,14)(q11,q11) olarak raporlandırılmıştır. Bu iki antitenin birlikteliği literatürde nadir olduğu için sunulmuştur.

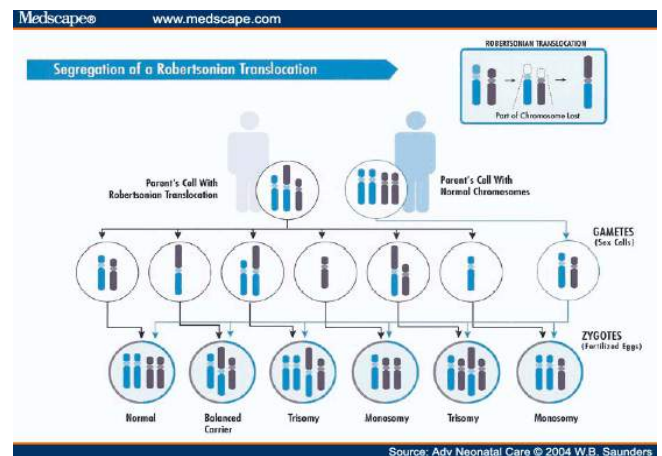
Robertsonian translocation with 9. chromosome
Pericentric inversion phenomenon that with recurrent
pregnancy loss

Elmas Muhsin, Akçalı Nermin, Söylemez Zafer, Solak Mustafa

Afyon Kocatepe University Medical Faculty, Medical Genetic Department,
Afyonkarahisar

Robertsonian translokasyonunda oluşacak olası kromozom kuruluşları

segregation of Robertsonian translocation



Yukardaki şekilde görüldüğü gibi olgunun 6 olası varyantı söz konusudur. Bu olgulardan monozomik olan 2/6 ve trizomik olan 2/6 durum yaşamla bağdaşmamaktadır. Ancak 1/6 balanced carrier olgu ile aynı karyotip kuruluşuna sahip olacağı için yaşamla bağdaşmaktadır. Yine 1/6 ihtimal tamamıyla normal karyotip kuruluşuna sahip birey olabilecektir.

As shown in figure 6 possible variants of the above cases is concerned. It is an monozomik trisomic patients with 2/6 and 2/6 cases are incompatible with life. However, 1/6 is consistent with balanced carrier will have the same experience for patients with karyotype organizations. Again 1/6 odds may be individuals with normal karyotype organization entirely.



PS-10 08

Kimyasal Sentezlenmiş Yeni Maddelerin Genotoksik Antigenotoksik Ve Sitotoksik Etkilerinin Belirlenmesi

Anar Mustafa¹, Gökdağ Hatice Gebiç², Alaman Ağar Ayşen², Ağar Güleray³

¹Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Erzurum

²Ondokuzmayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Samsun

³Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Erzurum

Günümüz araştırmacıları hastalıklarla mücadelede yeni maddeler keşfetmekte ve bu maddelerin hastalıklarla mücadelede etkinliğini araştırmaktadırlar. Sentezlenmekte olan birçok ilaç potansiyeline sahip maddenin ise özellikle genetik materyal üzerine etkileri bulunmaktadır. Bu çalışmada yeni sentezlenmiş iki farklı maddenin genotoksik, antigenotoksik ve sitotoksik etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. (E)-N-(4-chlorophenyl)-1-(5-nitrothiophen-2-yl)methanimin ile (1E,1'E)-N,N'-([1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)bis(1-(5-nitrothiophen-2-yl)methanimine) maddelerinin insan lenfosit hücrelerinde kardeş kromatid değişimi (KKD) yöntemi ile genotoksik ve antigenotoksik etkisi araştırılmıştır. Ayrıca Laktat dehidrogenaz (LDH) aktivite tayini ile sitotoksik etkisi belirlenmiştir. (E)-N-(4-chlorophenyl)-1-(5-nitrothiophen-2-yl)methanimin ile (1E,1'E)-N,N'-([1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)bis(1-(5-nitrothiophen-2-yl)methanimine) maddelerinin insan lenfosit hücreleri üzerine genotoksik ve sitotoksik etkisinin olmadığı, buna karşın antigenotoksik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu iki maddenin de güçlü antisitotoksik aktivite gösterdiği de görülmüştür. Yeni sentezlenmiş bu iki kimyasal maddenin hücre kalıtsal materyali üzerine mutajenik etkisinin olmaması ve hücre membran yapısına zarar vermemesi bunların ilaç olarak kullanılabilmelerine olanak vermektedir. Sentezlenmiş olan bu iki maddenin daha hassas çalışmalarla kanser üzerine potansiyel ilaç olma etkileri ile hayvansal deneyleri de yapılarak yan etki ve tesirlerinin ortaya konması gerekmektedir.

Determination of Genotoxic Antigenotoxic and Cytotoxic Effects of New Chemical Synthesis Compounds

Anar Mustafa¹, Gökdağ Hatice Gebiç², Alaman Ağar Ayşen², Ağar Güleray³

¹Ataturk University, Faculty of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Erzurum

²Ondokuzmayıs University, Faculty of Science and Art, Department of Chemistry, Samsun

³Ataturk University, Faculty of Science, Department of Biology, Erzurum

Today researchers are exploring new materials against the disease and to investigate the effectiveness of these agents in the fight against disease. Many synthesized substance, having drug potential, showed the effects on genetic material. In this study, we aimed to determine the antigenotoxic and cytotoxic effects of two different newly synthesized substance. (E)-N-(4-chlorophenyl)-1-(5-nitrothiophen-2-yl)methanimine and (1E,1'E)-N,N'-([1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)bis(1-(5-nitrothiophen-2-yl)methanimine) substances genotoxic and antigenotoxic effects was investigated with sister chromatid exchange (SCE) on human lymphocyte cells. Cytotoxic effect was also determined by the determination of lactate dehydrogenase (LDH) activity. (E) -N- (4-chlorophenyl) -1- (5-nitro thiophen-2-yl) methanamine to the (1, 1a) -N, N '- ([1,1'-biphenyl] -4, 4'-diyl) bis (1- (5-nitrothioph-2-yl) methanime have no genotoxic and cytotoxic effects, whereas showed antigenotoxic activity on human lymphocyte cells. Also these two substances have also been seen to have potential anti-cytotoxic activity. These two newly synthesized substances might be used as a medicine because of the absence of mutagenic effects on the cell genetic material and harmless to cell membrane structure. It is necessary to determine drug potential of these two synthesized substances on cancer and more precise study of animal experiments must be done to reveal the side effects and efficacy with advanced research.

PS-10 09

Yeni Sentezlenen Kimyasal Maddelerin Genotoksik Antigenotoksik Ve Sitotoksik Etkisinin Belirlenmesi

Anar Mustafa¹, Meral Seher², Kızıl Hamit Emre³, Ağar Ayşen Alaman², Ağar Güleray⁴

¹Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Erzurum

²Ondokuzmayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Samsun

³Bayburt Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Bayburt

⁴Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Erzurum

Dünyada her alanda olan kimya özellikle farmakolojide önemli bir role sahiptir. Tıbbi kimya tedavi amaçlı ilaçların kullanımı, belirlenmesi ve sentez be gelişimi için geniş disiplinleri kapayacak şekilde gelişmiş özel bir bilim dalıdır. İlaç keşfinin bugünlerinde, tıbbi kimyagerler genellikle optimize edilmiş ve hedefinin veya metabolik yolunun çok bilinmeyen bileşikler geliştirdi. Bu nedenle, bu çalışmada yeni sentezlenmiş olan kimyasal maddenin genotoksik, antigenotoksik ve sitotoksik etkininin belirlenmesi amaçlanmıştır. (Z)-6-(2-(((3-methoxyphenyl)imino)methyl)phenoxy)tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraol'ün genotoksik, antigenotoksik etkisi



kardeş kromatid değişimi (KKD) ile, sitotoksik etkisi ise Laktat Dehidrogenaz (LDH) aktivite kiti ile belirlenmiştir. Sonuçlara göre, (Z)-6-(2-(((3-methoxyphenyl)imino)methyl)phenoxy)tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraol'ün genotoksik ve sitotoksik etkisinin olmadığı, fakat antigenotoksik ve antisitotoksik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bundan dolayı bu madde, genetik materyali etkilemediği ve hücre hasarına neden olmadığından dolayı ileride biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılma potansiyeline sahiptir.

Determination Of Genotoxic, Antigenotoxic And Cytotoxic Effect Of New Synthesized Chemical Compound

Anar Mustafa¹, Meral Seher², Kızıl Hamit Emre³, Ağar Ayşen Alaman², Ağar Güleray⁴

¹Ataturk University, Faculty of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Erzurum

²Ondokuzmayıs University, Faculty of Science and Art, Department of Chemistry, Samsun

³Bayburt University, Vocational School of Health Services, Bayburt

⁴Atatürk University, Faculty of Science, Department of Biology, Erzurum

Chemistry, everywhere in the world around, has an important role especially in the pharmacology. Medicinal chemistry is a specialised science that has evolved to encompass a broad range of disciplines concerned with the identification, synthesis and development of drug-like compounds for therapeutic use. Nowadays of drug discovery, medicinal chemists often optimised and developed compounds the drug target or pathway. For this reason, in this study we aimed to determine genotoxic, antigenotoxic and cytotoxic properties of new synthesized chemical compound. (Z)-6-(2-(((3-methoxyphenyl)imino)methyl)phenoxy)tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraol genotoxic, antigenotoxic effects were analyzed with the SCEs (sister chromatid exchange) and cytotoxic investigated with Lactate Dehydrogenase (LHD) assay kit. According to the results, (Z)-6-(2-(((3-methoxyphenyl)imino)methyl)phenoxy)tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraol has no genotoxic and cytotoxic effect, but determined antigenotoxic and anticytotoxic effect. For this reason, this compound has the potential uses biological activity studies because of ineffective on the genetic material and cell membrane damage.

PS-10 10

İyonize radyasyona maruz kalan radyoloji çalışanlarında oluşan DNA hasarının alkali comet metodu ile belirlenmesi

Toğay Vehbi Atahan¹, Özçelik Nurten¹, Yıldırım Baş Funda²,
Calapoğlu Mustafa³, Aşçı Çelik Dilek¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı, Isparta

³Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Isparta

DNA hasarına yol açan çevresel faktörler, fiziksel ve kimyasal ajanlardır. Fiziksel ajanların başında iyonize radyasyon gelir. İyonize radyasyon, maruz kalındığında DNA'da hasara sebep olabilmektedir. DNA üzerinde oluşan bu hasarlar hücre ölümüne kadar varan etkilere neden olur. DNA hasarının yaşlanma, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, immün sistem hastalıkları, dejeneratif hastalıklar gibi doku fonksiyonlarının bozulması ile ortaya çıkan hastalıkların oluşmasında önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bu çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde çalışan ve iyonize radyasyona maruz kalan radyasyon çalışanlarında DNA hasarı ile radyasyona maruziyet arasındaki bağlantı araştırılmıştır. 9 radyasyon çalışanının DNA hasarı comet metodu ile değerlendirilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar radyolojik birimlerde çalışanların maruz kaldığı düşük doz radyasyonun DNA hasarını arttırdığı yönündedir.

Determination of DNA damage with alkaline comet assay occur in radiological workers exposed to ionizing radiation

Toğay Vehbi Atahan¹, Özçelik Nurten¹, Yıldırım Baş Funda²,
Calapoğlu Mustafa³, Aşçı Çelik Dilek¹

¹Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Isparta

²Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, Isparta

³Suleyman Demirel University, Faculty of Art and Science, Department of Biochemistry, Isparta

Physical and chemical agents are environmental factors that cause DNA damage. Ionizing radiation comes at the beginning of physical agents. Exposed to ionizing radiation can lead to single and double strand breaks in DNA. These fractures occur in DNA can even cause cell death. It has been suggested that DNA damage play a role in the formation of different diseases such as aging,

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
CGGTGT TACTGC CGGTGT TACTGC CGGTGT TACTGC
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGCT AGGCCG TGGGCT AGGCCG TGGGCT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Eethiye



cancer, cardiovascular diseases and immune system disorders. The aim of this study was to investigate association between DNA damage and radiation exposure in radiological workers exposed to ionizing radiation. To evaluate this association, DNA damage of 49 radiological workers assessed by comet assay and were compared with the control group. Our results show that exposure to low dose of ionizing radiation induces DNA damage as measured by comet assays.

PS-10 11

Tenofovir'in genotoksitesi ve DNA tamir gen polimorfizmleri ile ilişkisi

Korkmaz Selcen¹, Yüksel Şengül¹, Yeşilada Elif¹, Ersoy Yasemin²

¹İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Malatya

²İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

Amaç: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), HIV and hepatitis B virus (HBV) enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir nükleotid ters transkriptaz inhibitörüdür. Bu çalışmanın amacı tenofoviri olası sitotoksik ve genotoksik etkilerini ve DNA onarım gen polimorfizmleri ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya toplam 30 HBV'li hasta alındı: Bunlardan 10'u tedavi almamış olanlar, 10'u 6 aydır tedavi alanlar ve 10'u da 12 ay ve üzeri tedavi alanlardır. Ayrıca 15 kişi kontrol grubunu oluşturdu. Tenofoviri sitotoksik ve genotoksik etkilerini araştırmak için mitotik indeks (MI) ve mikronükleus testleri (MN) kullanıldı. DNA onarım mekanizması genlerinden APE1 Asp148Glu, XRCC1 Arg194Trp, XRCC1 Arg399Gln ve XPD Lys751Gln polimorfizmleri araştırıldı.

Bulgular: MI ve MN frekansları tüm HBV hasta gruplarında anlamlı yüksek bulundu. Ancak MI ve MN sıklığı bakımından farklı zamanlı tedavi grupları kendi içinde farklılık göstermedi. Hasta gruplarında MN sıklığındaki artış ile DNA tamir gen polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tartışma ve Sonuç: Elde edilen bulgular ile kronik HBV enfeksiyonunun, klinik dozda tenofovir kullanımından daha fazla genetik hasar yaptığını ve hücre büyüme kinetiklerini etkilediğini söyleyebiliriz.

Genotoxicity of tenofovir and the relationship with the gene polymorphisms of DNA repair

Korkmaz Selcen¹, Yüksel Şengül¹, Yeşilada Elif¹, Ersoy Yasemin²

¹Department of Medical Biology and Genetics, School of Medicine, Inonu University, Malatya

²Department of Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Inonu University, Malatya

Aim: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is a nucleotide reverse transcriptase inhibitor widely used to treat patients with human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis B virus (HBV) infection. The objective of this study was to asses the possible cytotoxic and genotoxic effects of tenofovir and the relationship with the gene polymorphisms of DNA repair.

Materials-Methods: A total of 30 patients with HBV included in the study: 10 were untreated, 10 were taking therapy for 6 months and 10 were taking therapy for 12 months and a further 15 were nonuser as a control group. To assess the genotoxic and cytotoxic effects of tenofovir were used mitotic index (MI) and micronucleus test (MN). It has been evaluated gene polymorphisms from DNA repair mechanisms such as APE1 Asp148Glu, XRCC1 Arg194Trp, XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln.

Results: MI and MN frequencies significantly increased in all the HBV patient groups. But MI and MN frequencies between different time points within therapy groups statistically significant differences were not found. We were not found a meaningful relation between the increase in frequency of MN and the DNA repair gene polymorphisms.

Conclusion: The current data indicate that the chronic HBV infection is more efficient than tenofovir administration at clinically dosages in inducing genetic damage and cell growth kinetics.

PS-10 12

Kroner anjiyografi işleminin DNA hasar düzeyine etkisi

Bostancı Merve¹, Erhan Duygu¹, Terzi Duygu¹, Karadağ Bilgehan², Batar Bahadır¹, Güven Mehmet¹

¹İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Kroner anjiyografi, koroner arter hastalığının tespitinde en yaygın olarak kullanılan bir tanı yöntemidir. Kroner arter hastaları anjiyografik işlem sırasında x-ışını radyasyonlarına maruz kalırlar. X-ışını serbest radikallerin oluşumuna ve oluşan serbest radikaller de DNA hasarlarına yol açabilir. Bununla beraber, koroner anjiyografinin DNA hasar düzeyleri üzerine olan etkisi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda, birden fazla koroner anjiyografi uygulanan hastalardaki DNA hasar düzeyleri incelemeyi amaçladık. Genomik hasar düzeyi, mikronükleus düzeyinde tespit edilmiştir. Mikronükleus (MN) oluşumları güvenilir ve hassas DNA hasar belirteçleri olarak kabul edilmektedirler. MN'lar, küçük, bölünen

TCCACG AAGGCA TTTA AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGGCA TTTA AACGGG CGTGAA AGTG
 AGCTGT CAACGG TTCA AGCTGT CAACGG TTCA AGCTGT CAACGG TTCA AGCTGT CAACGG TTCA
 GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG ATTCAG AGCG
 TATCCA CTGCTC CCAGTCT TATCCA CTGCTC CCAGTCT TATCCA CTGCTC CCAGTCT TATCCA CTGCTC
 CAGTCT TATCCA CTGCTC CCAGTCT CAGTCT TATCCA CTGCTC CCAGTCT CAGTCT TATCCA CTGCTC
 ACACCATCT CAGTCT TATCCA CTGCTC CCAGTCT ACACCATCT CAGTCT TATCCA CTGCTC CCAGTCT
 CAGTCT TATCCA CTGCTC CCAGTCT CAGTCT TATCCA CTGCTC CCAGTCT CAGTCT TATCCA CTGCTC
 AATAAGGTG AATAAGGTG AATAAGGTG AATAAGGTG AATAAGGTG AATAAGGTG AATAAGGTG AATAAGGTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
 CTCTAC CAATAT CTCTAC CAATAT CTCTAC CAATAT CTCTAC CAATAT CTCTAC CAATAT CTCTAC CAATAT
 CTCTCA CATTTT CTCTCA CATTTT CTCTCA CATTTT CTCTCA CATTTT CTCTCA CATTTT CTCTCA CATTTT
 AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



hücrelerde asentrik kromozom/kromatid fragmentlerden veya tüm kromozom/kromatidlerden meydana gelen ekstranukleer cisimciklerdir. Çalışmamız, anjiyogarfi ve/veya perkütan koroner girişim yapılan 30 hastada ve anjiyografi ve/veya perkütan koroner girişime maruz kalmamış 35 sağlıklı kontrolde gerçekleştirilmiştir. Mikronukleus analizi için sitokinez blok MN tekniği kullanılmıştır. MN sıklığı olarak verdiğimiz sonuçlarımız, 1000 binüleotidli hücrede toplam MN sayısı olarak hesaplanmıştır. Hasta grubundaki MN sıklığı (9.3 ± 4.5) kontrol grubuna (5.2 ± 2.1) göre istatistiksel olarak yüksek olarak tespit edilmiştir ($P=0.033$). Sonuçlarımız, anjiyografi gibi rutin bir tekniğin iyonizan radrasyon yoluyla DNA hasarına yol açabildiğini göstermektedir. Bu durum, bazı rutin tekniklerin, genetik temelli kişisel faktörlerin belirlediği süreçler (DNA tamir mekanizmaları gibi) yoluyla patolojik durumlara yol açabileceğini göstermektedir.

The DNA damage induced by the coronary angiography

Bostancı Merve¹, Erhan Duygu¹, Terzi Duygu¹, Karadağ Bilgehan², Batar Bahadır¹, Güven Mehmet¹

¹*İstanbul University, Cerrahpasa medical faculty, Department of Medical Biology, Istanbul*

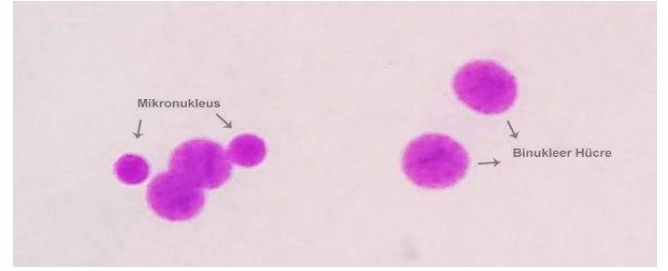
²*İstanbul University, Cerrahpasa medical faculty, Department of Cardiology, Istanbul*

Coronary angiography is a diagnosis method most widely used in the assessment of coronary artery disease. During angiographic procedure coronary artery patients are exposed to the x-ray radiation. X-rays causes the formation of free radicals and free radicals can lead to DNA damage. However, the effect on DNA damage levels of coronary angiography has not yet been fully clarified. Based on this information, we aimed to examine the level of DNA damage in patients who underwent multiple coronary angiography. Genomic level of damage was determined in the micronucleus level. Micronucleus (MN) formation are considered to be reliable and sensitive markers of DNA damage. MNs are small, acentric chromosomes in dividing cells / chromatid fragments or extranuclear bodies from whole chromosomes / chromatids.

Our study were carried out with 30 patients undergoing coronary angiography and / or percutaneous coronary intervention and 35 healthy control without angiography and / or percutaneous coronary intervention. Cytokinesis block technique were used for micronucleus analysis. Our results provide that MN frequency is calculated as the total number of MN per 1000 cells binucleated. MN frequency in the patient group (9.3 ± 4.5) was determined by statistically higher than in the control group (5.2 ± 2.1) ($P = 0.033$). Our results shows that by ionizing radiation the certain routine techniques such as angiography cause DNA damage. Consequently, certain routine techniques can lead to pathological conditions through the processes that the individual factors based on genetics determine.

Mikronukleus ve binukleer hücre

Micronucleous and binucleotid cell



PS-10 13

Amniyosentez ile Prenatal Tanı Konulan 7222 Olgunun Sitogenetik Bulgularının Değerlendirilmesi

Pazarbaşı Ayfer¹, Luleyap Umit¹, Alptekin Davut¹, Demirhan Osman¹, Ozpak Lütfiye¹, Ilgaz Seda Nermin¹, Uslu Inayet Nur¹, Comertpay Gamze¹, Keser Nursen¹, Tanriverdi Nilgun¹, Kocaturk Sel Sabriye¹, Ozgunen Fatma Tuncay²

¹*Çukurova Üniversitesi, Tıp Fak, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Adana*

²*Çukurova Üniversitesi, Tıp Fak, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana*

Amaç: Fetal kromozomal anomalilerin prenatal tanısı, invaziv prenatal testler için en yaygın endikasyondur. Anne adayında invaziv girişim gerektiren prenatal tanı yöntemleri arasında en sık kullanılan ve genetik kusurlu fetusların doğumunu, genetik hastalıkların popülasyondaki sıklığını azaltan yöntem amniyosentezdir.

Yöntem: Ocak 2000-Şubat 2015 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalımızda yapılmış olan amniyosentez olgularında endikasyon dağılımı ve sitogenetik analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalından gönderilmiş olan 7222 amniyon sıvısı, Anabilim Dalımız Amniyosentez laboratuvarında kültüre edilerek metafaz plakları oluşturuldu. Kromozomlarda görülen bozukluklar Uluslararası İnsan Sitogenetik İsimlendirme Sistemine (ISCN) göre isimlendirilerek kaydedildi.

Bulgular: Analizi yapılan toplam 7222 fetüsün 3409'u erkek ve 3361'i kız karyotipine sahipken (erkek/kız oranı 1.01) 452'si de (%6.25) kromozom düzensizliğine sahipti. Kromozom düzensizliği gösteren karyotiplerin %59.95'inin sayısal, %37.6'sının yapısal ve %2.43'ünün ise hem sayısal hem de yapısal anomaliler olduğu gözlemlendi. Sayısal anomaliler içinde görülme sıklığı sırasıyla; trizomi 21 (%44.23), trizomi 18 (%18.6), Klinefelter sendromu (%4), monozomi X (%11), trizomi 13 (%6.7), trizomi X (%1.5), XYY sendromu (%1.1), mozaikler (%5.5) ve diğerleri şeklinde olmuştur.

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG CGTGAA
 AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
 AGCTGT CAACGG AGCTGT AGCTGT
 GGACAG ATTACG AGCGG GGACAG
 TATCCA CTGCTC CCACG TATCCA
 CGGTGT TACCTC GGTGT TACCTC
 ACACCATCT CCACTCT CCACTCT
 GGAGTT GGAGTT GGAGTT
 ATAAGGTG ATAAGGTG ATAAGGTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGCTT CACCTT CACCTT
 CTCTAC GAACCA CTCTAC
 CTCTCA CATTAT CTCTCA
 AGGCCG TGGGTT AGGCCG
 GGCTAG TAGAGC GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Yapısal anomalilerin %54'ünün dengeli ve %46'sının dengesiz olduğu bulundu. Yapısal anomalilerin içerisinde ise en fazla 46,XX/XY,inv(9) (p11;q12)/(p11;q13) görülmekte olup (%38) ayrıca, dengeli ve dengesiz translokasyon, delesyon ve duplikasyonlara da rastlanmıştır.

Yorum: İleri anne yaşı, yapılan çalışmalara ve bulgularımıza göre kromozom anomalilerinin temel nedenlerinden biridir. Bulgularımıza göre; kromozom anormali oranının %6.25 olması doğum öncesi genetik tanının önemini vurgulamaktadır.

Evaluation of Cytogenetic Results of Chromosomal Abnormalities Identified at Prenatal Diagnosis of 7222 Pregnancies in Turkey

Pazarbaşı Ayfer¹, Luleyp Umit¹, Alptekin Davut¹, Demirhan Osman¹, Ozpak Lütfiye¹, Ilgaz Seda Nermin¹, Uslu Inayet Nur¹, Comertpay Gamze¹, Keser Nursen¹, Tanriverdi Nilgun¹, Kocaturk Sel Sabriye¹, Ozgunen Fatma Tuncay²

¹Cukurova University, Medical Faculty, Department of Medical Biology, Adana, Turkey

²Cukurova University, Medical Faculty, Department of Gynecology and Obstetrics, Adana, Turkey

Purpose: Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities is the most common indication for invasive prenatal testing. Amniocentesis is a very crucial diagnostic procedure for preventing the birth of genetically defective fetuses in order to decrease the prevalence of genetic diseases in populations.

Method: A retrospective review of our amniocentesis database for the period from January 2000 to February 2015 was carried out. The karyotyping of 7222 fetuses was carried out in Department of Medical Biology from the samples of amniotic fluids which were sent from Department of Gynecology and Obstetrics of Balcali Hospital. A standart nomenclature has been developed to describe each of types of abnormality found in human chromosomes.

Results: A total of 7222 amniocentesis specimens were processed during the study period. 452 fetuses (6.25%) had various chromosomal abnormalities. 59.65% of abnormal karyotypes (271 cases) were numerical and 37.6% (170 cases) were structural. Both numerical and structural chromosomal aberrations were observed in 11 cases (2.43%). The numerical abnormalities were as: trisomy 21 (44.23%), trisomy 18 (18.58%), monosomy X (11.15%), trisomy 13 (6.7%), Klinefelter Syndrome (4.08%), trisomy X (1.48%), XYY Syndrome (1.11%), mosaics (5.5%) and the others. The frequent structural abnormalities were as: 46,XX/XY,inv(9)(p11;q12)/(p11;q13) (38.23%), 46,XX/XY,1qh(+)(7.64%), 46,XX/XY,16qh(+)(5%), 46,XY,Yqh(-) (4.3%) and 46,XY,Yqh(+)(3%). Balanced and unbalanced translocations, deletions and duplications were also found.

Conclusions: According to the literature and our results, advanced

maternal age is the main cause of fetal chromosomal abnormalities. Fetal chromosomal abnormality ratio that we found was 6.25%. This ratio emphasize the importance of prenatal diagnosis.

PS-10 14

İnsan Lenfosit Hücreleri Üzerine Propolisin Antimutajenik Etkisinin Belirlenmesi

Anar Mustafa¹, Bayram Sinan², Bayram Nesrin Ecem³, Sorkun Kadriye⁴

¹Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Erzurum, Türkiye

²Bayburt Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Bayburt, Türkiye

³Hakkari Üniversitesi Yüksekova Meslek Yüksekokulu, Hakkâri, Türkiye

⁴Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Propolis bal arıları tarafından farklı bitkilerden toplanan reçinemi bir doğal üründür. Bu önemli arı ürünü eski çağlardan beri alternatif bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, AFB1 ile indüklenen DNA hasarına karşı insan lenfosit hücrelerinde propolisin genotoksik ve antigenotoksik etkisi Kardeş Kromatid Değişimi (KKD) testi kullanılarak incelenmiştir. Çalışmada kullanılan propolis örneği Türkiye'nin Hakkâri ilinden elde edilmiştir. Sonuç olarak propolisin, insan lenfosit hücrelerinde AFB1 'in tersine KKD frekanslarını azalttığı ve güçlü antimutajenik etki gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle propolisin 20 µg/mL olarak uygulanan en yüksek konsantrasyonu etkin doz olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlarla birlikte, antimutajenik etkiye sahip olan propolisin bazı kanser araştırmalarında alternatif bir ilaç olarak düşünülebileceği söylenebilir.

Determination of Antimutagenic effects of Propolis on Human Lymphocytes

Anar Mustafa¹, Bayram Sinan², Bayram Nesrin Ecem³, Sorkun Kadriye⁴

¹Ataturk University, Faculty of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Erzurum, Turkey

²Bayburt University, Faculty of Education, Bayburt, Turkey

³Hakkari University, Yüksekova Vocational College, Hakkari, Turkey

⁴Hacettepe University, Faculty of Science, Department of Biology, Ankara, Turkey

Propolis is a natural product that is obtained from plant resin which is collected from different plants by honeybees. This important product of honeybee has been used since ancient times

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTCT CAACCG AGCG AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTCAG AGCG AACGGG AAGGCA
TATCCA CTGCTC AGCG AACGGG AAGGCA
CGGTCT TACGTC AGCG AACGGG AAGGCA
ACACCATCT CAGTTG CAGTTG CAGTTG CAGTTG
ATAAAGGTG TAAA TAAA TAAA TAAA
AAGAGATAGAA GAGA GAGA GAGA GAGA
AGGCTT CACCTT CACCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA ACCT ACCT
CTCTCA CATTAT AGGG AGGG
AGGCCG TGGGCT CTAC CTAC
GGCTAG TAGAGC TCGT TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



in alternative medicine. In this study, genotoxic and antigenotoxic effects of propolis through Sister Chromatid Exchange (SCE) test were conducted for DNA damage induced by AFB1 on the human lymphocyte. Propolis sample that is used in this study was collected from Hakkari –Turkey. Test results have shown that propolis reduces SCEs frequencies and have strong antimutagenic effects against AFB1 on human lymphocytes. Especially, the highest concentration (20 µg/mL) was determined as the effective concentration. We conclude that propolis having antimutagenic effect might be considered as an alternative drug in some cancer researches.

PS-10 15

Klinefelter Sendromu ve Multikistik Böbrek Hastalığı Birlikteliği

Elmas Muhsin, Söylemez Zafer, Arıkan Terzi Evrim Suna, Solak Mustafa

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

Klinefelter sendromu, 47,XXY ve varyantları, erkekler arasında en sık görülen kromozomal anomalidir. Yaklaşık 667 canlı erken doğumun birini etkilemekte olan bu sendrom yaygın olarak 47,XXY karyotipine sahip olmasıyla birlikte, 46,XY/47,XXY (Klinefelter mozaisizmi), 48,XXXY veya 49,XXXXY karyotipinde de gözlenmektedir. Klinefelter sendromlu erkeklerde hormonal ve spermatojenik testiküler yetmezliğe bağlı infertilite, düşük testosteron düzeyi, erektil disfonksiyon ve düşük kemik mineral dansitesi görülür. 24 yaşında 4 yıllık evli erkek hasta çocuk sahibi olamama şikayeti ile tarafımıza yönlendirildi. Hastanın yapılan hormon analizinde hipergonadotropik hipogonadizm olduğu, spermiyogramda azospermik olduğu, yapılan fizik muayenede ise atrofik testislere sahip olduğu saptandı. Hastanın yapılan kromozom analizinde karyotip kuruluşu 47,XXY olarak tespit edildi. Hastanın çekilden üriner USG'sinde biletaral böbreklerinde kist tespit edildi. Literatürde Renal kist ve Klinefelter sendromu birlikteliği literatürde nadir olduğu için sunulmuştur.

Klinefelter Syndrome with Multicystic Kidney Disease

Elmas Muhsin, Söylemez Zafer, Arıkan Terzi Evrim Suna, Solak Mustafa

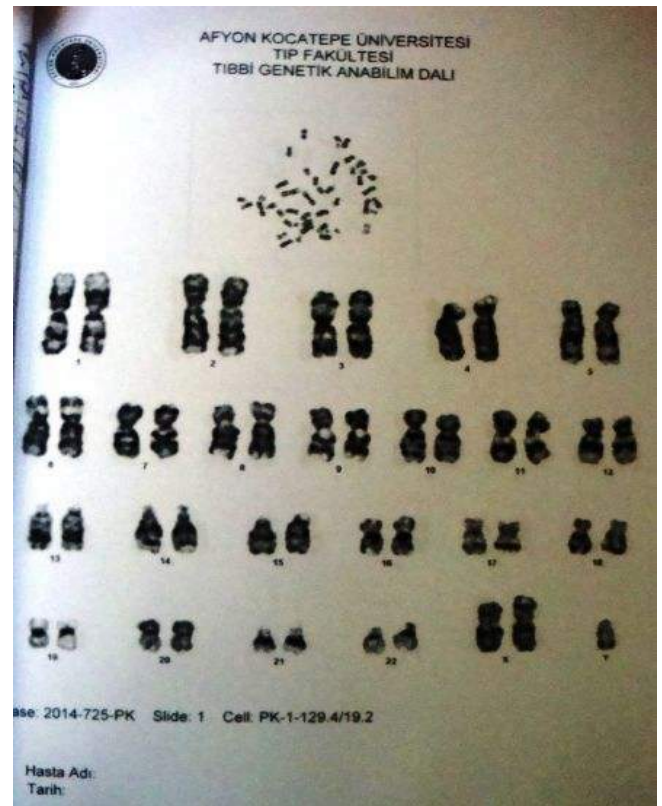
Afyon Kocatepe University Medical Faculty, Medical Genetic Department, Afyonkarahisar

Klinefelter syndrome, 47,XXY and its variants, is the most common chromosomal aberration among men. This syndrome, which affects an estimated 1 in 667 live male births, most commonly manifests

as 47,XXY, but may also take the form of 46,XY/47,XXY (Klinefelter mosaicism), 48,XXXY, or 49,XXXXY. Men with Klinefelter syndrome present with sequels of hormonal and spermatogenic testicular failure like infertility, low testosterone, erectile dysfunction, and low bone mineral density. 24 year old ben who has been married 4 years old and has got infertility. His biochemical hormone levels was hypergonadotrophic hypogonadism, his spermyogram was azospermia and his physical examination was atrophic testis. His chromosomal structure was 47,XXY. His uriner USG has got biletarally multicyst of his kidney. In the literature rare case klinefelter syndrome with multicystic kidney disease.

Klinefelter Sendromu olgu karyotip kuruluşu

Klinefelter syndrome case chromosomal structure



Klinefelter Sendromu olgu karyotip kuruluşu

Klinefelter syndrome case chromosomal structure

PS-16 16

Aplastik Anemi olgularında gözlenen sitogenetik düzensizlikler

Kuru Rahiye Dilhan¹, Kırıkkaya Esra¹, Çırakoğlu Ayşe¹, Yılmaz Şükriye¹,
Yalnız Fırat², Berk Selin², Sadri Sevil², Keskin Dilek², Erdoğan Işıl²,
Tarkan Argüden Yelda¹, Deviren Ayhan¹, Hacıhanefioğlu Seniha¹

¹*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Aplastik Anemi (AA), pansitopeni ve hiposellüller kemik iliği için karakterize edilen hematolojik bir hastalıktır. AA için yapılan konvansiyonel sitogenetik çalışmalarda olguların yaklaşık olarak %12'sinde çeşitli kromozomları ilgilendiren sayısal ve yapısal anomaliler belirlenmiştir. En sık gözlenen sitogenetik düzensizlikler; 7. kromozomdaki delesyon/monozomi ve trizomi 8'dir. Nadir de olsa 5. kromozomun uzun kolunda delesyon, trizomi 6, t(8;21), 13. kromozomdaki delesyon/monozomi ve Y kromozomunun kaybı gözlenmiştir. Bu çalışmada Temmuz 2004 ile Haziran 2015 tarihleri arasında Birimimize gönderilen AA ön tanı ve tanı 36 hastanın kemik iliği materyallerinin konvansiyonel sitogenetik sonuçları derlenmiştir. Yaş ortalaması 36 olan 20 kadın ve 16 erkek olmak üzere toplam 36 olgudan alınan kemik iliği örnekleri çalışılmıştır. GTL bant yöntemi ile incelenen kromozomlar ISCN kurallarına göre değerlendirilmiştir. 36 hastanın 6'sının kemik iliği materyalleri değişik zamanlarda Birimimize tekrar gönderilmiştir. Toplam 43 örneğin 37'sinden (%86) sitogenetik sonuç alınmıştır. Bu sonuçların 18'i (%48) anormal karyotipe sahiptir. Olgularımızda gözlenen anomaliler; her biri ikişer olguda olmak üzere -7, -16, -17, -22 ve X kromozomunun kaybı; her biri birer olguda olmak üzere inv(1)(p39q41), del(6)(q?q?), -8, +8, -9, inv(9)(p16q13), -10, +10, +11, -12, t(13;14)(q13;q14), del(16)(q22), del(17)(q11q21), -19, -20, inv(X)(p11p23) ve Y kromozomunun kaybıdır. Yapılan literatür incelemelerinde saptanan anomaliler olan monozomi 7 ve trizomi 8' e olgularımızda da rastlanmıştır. Bu anomalilerden özellikle 7. kromozoma ait düzensizlikler kötü prognozu işaret edebilir. Ayrıca delesyon tespit ettiğimiz 17 nolu kromozomda q11q21 bant bölgesinde, NF1 ve ERBB2 genleri lokalize olduğu için bu bulgu hastalığın prognozu bakımından önemli olabilir.

Kuru Rahiye Dilhan¹, Kırıkkaya Esra¹, Çirakoğlu Ayşe¹, Yılmaz Şükrîye¹,
Yalnız Fırat², Berk Selin², Sadri Sevil², Keskin Dilek², Erdoğan Işıl²,
Tarkan Argüden Yelda¹, Deviren Ayhan¹, Hacıhanefioğlu Seniha¹

¹Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Medical Biology, İstanbul University, İstanbul, Turkey

²Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, İstanbul University, İstanbul, Turkey

Aplastic Anemia (AA) is a haematological disorder characterized by pancytopenia and hypocellular bone marrow. Cytogenetic studies on AA reveal structural and numerical abnormalities of different chromosomes in 12% of the cases. The most common chromosomal abnormalities are deletion or monosomy of chromosome 7 and trisomy 8. Rarely, deletions in 5q, trisomy 6, t(8;21), deletion or monosomy of chromosome 13 and loss of Y chromosome are reported. In this study, we report cytogenetic results of bone marrow samples of 36 patients with diagnosis or prediagnosis of AA, between July 2004 and June 2015. Samples of 36 patients were analyzed in this work. Average age of the 20 female and 16 male of cases was 36. GTL banding was performed. The chromosomes were evaluated according to the ISCN guidelines. Bone marrow samples of 6 patients were referred to our laboratory more than once with different intervals. In 37(%86) of the total 43 samples, we had successful karyotyping. 18(%48) samples had abnormal karyotypes. Abnormalities we observed in our group were -7, -16, -17, -22, loss of X (in two cases each); inv(1) (p39q41), del(6)(q? q?), -8, +8, -9, inv(9)(p16q13), -10, +10, +11, -12, t(13;14)(q13;q14), del(16)(q22), del(17)(q11q21), -19, -20 and inv(X)(p11p23) and loss of Y (in one case each). -7 and +8 were reported as the most common abnormalities in AA in literature. Especially, presence of chromosome 7 abnormalities may suggest poor prognosis. Furthermore, because of NF1 and ERBB2 genes that present at del(17)(q11q21) region, this finding may also be important for prognosis.



PS-16 17

Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne 2011-2015 yılları arasında sendromik görünüm, multiple konjenital anomaliler, gelişme geriliği ön tanısı ile başvuran çocuk/infantların kromozom analizi sonuçları

Eröz Recep¹, Doğan Mustafa¹, Yüce Hüseyin¹, Uzun Hakan²

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD,Düzce

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri AD,Düzce

Sendromik görünüm, konjenital anomaliler, gelişme geriliği önemli sağlık problemlerinden birisidir. Bunlar idiyopatik, multifaktöryel, monogenik, kromozomal, maternal hastalıklar, vb. nedenlerle oluşabilir. Multiple konjenital anomaliler, gelişme geriliği olan 387 infant/çocuk hastanın kromozomları analiz edilmiştir. 308 kişide normal karyotip (46,XX veya 46,XY) (%79,59), 15 kişide 47,XX,+21 (%3,88), 17 kişide 47,XY,+21 (%4,39), 1 kişide 46,XX,+21 (% 0,26), 1 kişide 47,XY,+18 (%0,26), 5 kişide 46,XX,inv(9)(p11q13)(%1,29), 5 kişide 46,XY,inv(9)(p11q13) (%1,29), 1 kişide 47,XX,inv(9)(p11q13),+21 (%0,26), 2 kişide 46,XX,9qh+ (% 0,52), 2 kişide 46,XY,9qh+ (%0,52), 2 kişide 46,XY,16qh+ (%0,52), 2 kişide 46,XX,1qh+ (%0,52), 1 kişide 46,XY1qh+ (%0,26), 2 kişide 46,XY,15cenh+ (%0,52), 2kişide 46,XY,21ps+ (%0,52), 1 kişide 46,XY,22ps+ (%0,26), 1 kişide 46,XY,22pst+ (%0,26), 1 kişide 46,XY,9qh+,16qh+ (%0,26), 1 kişide 46,XX,15pst+ (%0,26), 1 kişide 46,XY,15pst+ (%0,26), 2 kişide 46,XYqh+ (%0,52), 1 kişide 46,XYqh+,9qh+ (%0,26), 1 kişide 46,XY,inv(2)(p11.2q13) (%0,26), 2 kişide 46,XY,15ps+ (%0,52), 1 kişide 46,XY,1qh+,16qh+ (%0,26), 1 kişide 46,XY,1qh+,9qh+ (%0,26), 1 kişide 46,XY,r(13)(p11.2q34)/45,XY,-13 (%0,26), 1 kişide 45,X/46,X,idic(y)(q11) (%0,26), 1 kişide 45,X/46,XY (%0,26), 1 kişide 46,XX,9qh+,22ps+ (%0,26), 1 kişide 46,XX,9cenh+ (%0,26), 1 kişide 46,XX,der(18q) (%0,26), 1 kişide 46,XX,der(13) (%0,26) ve 1 kişide 46,XX, fra(16)(q22)/46,XX (%0,26) karyotipi tespit edilmiştir. Oldukça çeşitli kromozomal anomaliler içerisinde en yaygın olarak trizomi 21 tespit edilmiştir.

Chromosomal analysis results of infants/children with syndromic appearance, multiple congenital anomalies, developmental delay who admitted to Duzce University Research and Application Hospital between 2011 and 2015

Eröz Recep¹, Doğan Mustafa¹, Yüce Hüseyin¹, Uzun Hakan²

¹Duzce University Medical Faculty, Department of Medical Genetics,Düzce

²Duzce University Medical Faculty, Department of Pediatrics,Düzce

Syndromic appearance, multiple congenital anomaly, developmental delay are the important health problems. Those can be caused by idiopathic, multifactorial, monogenic,

chromosomal, maternal diseases etc. The chromosomes of 387 Infants/Children with syndromic appearance, congenital anomaly, developmental delay were analysed. 308 patients have normal karyotype (46,XX or 46,XY) (79.59%), 15 patients have 47,XX,+21 (3.88%), 17 patients have 47,XY,+21 (4.39%), 1 patient has 46,XX,+21 (0.26%), 1 patient has 47,XY,+18 (0.26%), 5 patients have 46,XX,inv(9)(p11q13) (1.29%), 5 patients have 46,XY,inv(9)(p11q13) (1.29%), 1 patient has 47,XX,inv(9)(p11q13),+21 (0.26%), 2 patients have 46,XX,9qh+ (0.52%), 2 patients have 46,XY,9qh+ (0.52%), 2 patients have 46,XY,16qh+ (0.52%), 2 patients have 46,XX,1qh+ (0.52%), 1 patient has 46,XY1qh+ (0.26%), 2 patients have 46,XY,15cenh+ (0.52%), 2 patients have 46,XY,21ps+ (0.52%), 1 patient has 46,XY,22ps+ (0.26%), 1 patient has 46,XY,22pst+ (0.26%), 1 patient has 46,XY,9qh+,16qh+ (0.26%), 1 patient has 46,XX,15pst+ (0.26%), 1 patient has 46,XY,15pst+ (0.26%), 2 patients have 46,XYqh+ (0.52%), 1 patient has 46,XYqh+,9qh+ (0.26%), 1 patient has 46,XY,inv(2)(p11.2q13) (0.26%), 2 patients have 46,XY,15ps+ (0.52%), 1 patient has 46,XY,1qh+,16qh+ (0.26%), 1 patient has 46,XY,1qh+,9qh+ (0.26%), 1 patient has 46,XY,r(13)(p11.2q34)/45,XY,-13 (0.26%), 1 patient has 45,X/46,X,idic(Y)(q11) (0.26%), 1 patient has 45,X/46,XY (0.26%), 1 patient has 46,XX,9qh+,22ps+ (0.26%), 1 patient has 46,XX,9cenh+ (0.26%), 1 patient has 46,XX,der(18q) (0.26%), 1 patient has 46,XX,der(13) (0.26%) and 1 patient has 46,XX, fra(16)(q22)/46,XX (0.26%) karyotype. The most common was trisomy 21 in various chromosomal abnormalities.

PS-10 18

Batı Karadeniz Bölgesi Düzce Üniversite Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde 2011-2015 yılları arasında Turner Sendromu (Primer amenore, kısa boy, vb.) ön tanısı ile incelenen çocuklarda kromozom analizi sonuçları

Eröz Recep¹, Yüce Hüseyin¹, Doğan Mustafa¹, Uzun Hakan², Bolu Semih³

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD,Düzce

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri AD,Düzce

³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD,Düzce

Turner sendromu dişilerde boy kısalığı, primer amenore ve infertiliteye neden olan, X kromozomunun olmaması ya da yapısal olarak anormal X kromozomuna sahip olma nedeniyle kaynaklanan, dişilerde en sık görülen kromozomal anomalilerinden birisidir. Bu çalışmada 2011-2015 yılları arasında Düzce Üniversite Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvuran 295 çocuk dişinin kromozomları analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre; 253 dişide normal karyotip (46,XX) (%85,76), 6 dişide 46,XX,inv(9)(p11q13) (%2,03), 2 dişide 46,XX,14pss (%0,68), 2 dişide 46,XX,1qh+,16qh+ (%0,63), 6 dişide 46,XX,1qh+ (%2,03), 1 dişide 46,XX,21ps+ (%0,34), 1 dişide 46,XX,16qh+ (%0,34), 1 dişide 46,XX,21ps+,22ps+ (%0,34),



1 dişide 46,XX,1qh+,21ps+ (%0,34), 1 dişide 46,XX,9qh+ (%0,34), 9 dişide 45,X (%3,05), 1 dişide 46,XX,add(10)(q26) (%0,34), 1 dişide 46,XX,del(22)(p11.2) (%0,34), 1 dişide 46,X,del(X)(p21) (%0,34), 1 dişide 46,X,i(X)(q10) (%0,34), 1 dişide 45,X(3)/46,XX(47) (%0,34), 1 dişide 45,X (38)/46,X,i(X)(q10) (12) (%0,34), 1 dişide 46,X,i(X) (q10) (37)/ 45,X (13) (%0,34), 1 dişide 45,X/46,XX (%0,34), 1 dişide 45,X/47,XXX (%0,34),1 dişide 45,X/46,XX (%0,34), 1 dişide 47,XXX,inv(12)(p11.2q13)/46,XX,inv(12)(p11.2q13) (%0,34) ve 1 dişide 45,X /46,X,del(X)(p11.2) (%0,34) karyotipi tespit edilmiştir. Sonuç olarak, 9 dişide 45,X ve 7 dişide mozaik monozomi X olmak üzere total olarak 16 dişide (%5,42) monozomi X tespit edilmiştir.

Chromosomal analysis results of children who admitted to Duzce University Research and Application Hospital because of Turner syndrome (Primer amenorrhea, short stature etc) preliminary diagnosis between 2011 and 2015 in the western blacksea region

Eröz Recep¹, Yüce Hüseyin¹, Doğan Mustafa¹, Uzun Hakan², Bolu
Semih³

¹Duzce University Medical Faculty, Department of Medical Genetics, Duzce

²Duzce University Medical Faculty, Department of Pediatrics, Duzce

³Duzce University Medical Faculty, Department of Pediatric Endocrinology,
Duzce

Turner syndrome is one of the most common chromosomal anomalies characterized with short stature, primary amenorrhea and infertility caused by absence of X chromosome or structurally abnormal X chromosome in female. The chromosomes obtained from peripheral blood culture of 295 infants/children female who admitted to Duzce University Research and Application Hospital between 2011 and 2015 were analysed. According to analysis Results: 253 female have normal karyotype (46,XX) (%85.76), 6 female have 46,XX,inv(9)(p11q13) (%2.03), 2 female have 46,XX,14ps+ (%0.68), 2 female have 46,XX,1qh+,16qh+ (%0.63), 6 female have 46,XX,1qh+ (%2.03), 1 female has 46,XX,21ps+ (%0.34), 1 female has 46,XX,16qh+ (%0.34), 1 female has 46,XX,21ps+,22ps+ (%0.34), 1 female has 46,XX,1qh+,21ps+ (%0.34), 1 female has 46,XX,9qh+ (%0.34), 9 female have 45,X (%3.05), 1 female has 46,XX,add(10)(q26) (%0.34), 1 female has 46,XX,del(22)(p11.2) (%0.34), 1 female has 46,X,del(X)(p21) (%0.34), 1 female has 46,X,i(X)(q10) (%0.34), 1 female has 45,X/46,XX (%0.34), 1 female has 45,X /46,X,i(X)(q10) (%0.34), 1 female has 46,X,i(X)(q10) / 45,X (%0.34), 1 female has 45,X/46,XX (%0.34), 1 female has 45,X /47,XXX (%0.34), 1 female has 45,X /46,XX (%0.34), 1 female has 47,XXX,inv(12)(p11.2q13)/46,XX,inv(12)(p11.2q13) (%0.34) and 1 female has 45,X /46,X,del(X)(p11.2) (%0.34) karyotype. As a results, 16 female (5.42 %) have monosomy X (9 female have 45,X and 7 female have mosaic monosomy X).

PS-10 19

Prenatal Dönemde Tanı Almış Bir Pallister-Killian Olgu Sunumu

Çetin Zafer¹, Sanhal Cem², Mendilcioğlu İnanç², Uzun Sezin Yakut³

¹SANKO Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye.

³*Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji, v Genetik Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye.*

Pallister-Killian sendromu (PKS, OMIM #601803) 12 numaralı kromozomun kısa kolunun ilave izokromozomundan kaynaklanan +i(12p) doku sınırlı mozaizm ile karakterize olan nadir bir dismorfik sendromdur. Prenatal dönemde tanı almış Pallister-Killian sendromu nadir olarak görülen bir durumdur. Bu çalışmamızda gebeliğinin 18. haftasında ultrasonografik bulgular nedeniyle amniyosentez uygulanmış olan 39 yaşında sağlıklı bir gebe olgu sunulmaktadır. Fetal ultrasonografi'de belirlenmiş olan bulgular; sol tarafı tutan diafragmatik fıtık, sağ taraflı tutan kardiyak deviasyon, sıvı dolu mide'nin görülmemesi, deri ödemi, bariz burun kökü kalınlığı, çukur alın, polihidramniyoz, rizomelik kısa üyeler, kısa parmaklar, küt ayaklar, iskelet displazisi'nden oluşmaktadır. Birbirinden farklı iki besiyerinde kültüre edilmiş olan amniyon hücrelerinin metafaz evresindeki kromozomları GTG bantlama yöntemi ile boyanarak konvansiyonel sitogenetik yöntemler ile incelenmiştir. Fetusun karyotipi 47,XX,+i(12)(p10)[50] olarak belirlenmiştir. Anne ve babanın karyotipleri normal olarak bulunmuştur. Subtelomerik FISH analizleri ile ilave kromozomun 12 numaralı kromozomun kısa kolunun izokromozomu yapısına sahip olduğu teyid edilmiştir. Aile gebeliğin sonlandırılmasına karar vermiş ancak fetal otopsi yapılmasını istememiştir. Sonuç olarak prenatal dönemde polihidramniyoz, diyafragmatik fıtık, mikromeliye eşlik eden diğer anomalilere sahip olduğu belirlenmiş olan fetüslerin Pallister-Killian Sendromu'na sahip olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve tanının doğrulanması için mutlaka amniyosentez ile kromozom analizleri uygulanmalıdır.

Prenatal Diagnosis of Pallister-Killian Syndrome

Çetin Zafer¹, Sanhal Cem², Mendilcioğlu İnanç², Uzun Sezin Yakut³

¹SANKO University, School of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Gaziantep, Turkey.

²Akdeniz University, School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Antalya, Turkey.

³Akdeniz University, School of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Antalya, Turkey.

Pallister-Killian syndrome (PKS, OMIM #601803) is a rare dysmorphic syndrome characterized by tissue-limited mosaicism for tetrasomy 12p because of a supernumerary isochromosome for the short arm 12, +i(12p). Prenatally detected PKS cases are rarely reported in the literature. Here, we present a healthy 39-year-old Indonesian, gravida 3 para 2 woman was referred for amniocentesis at 18 weeks of gestation because of abnormal ultrasonographic screening including left-sided diaphragmatic hernia and right-sided cardiac deviation, absence of fluid-filled stomach, severe skin edema including prominent prenasal thickness and frontal bossing, polyhydramnios, rhizomelic short limbs, short digits and blunt feet, possible skeletal dysplasia and also the poor perinatal outcome of diaphragmatic hernia. Amniocentesis was performed at 16. week of the gestation. Conventional cytogenetic analyses by using GTG banding were performed on metaphase cells obtained by two independently cultivated amniocytes showed 47,XX,+i(12)(p10)[50] karyotype in all analysed metaphases Parental karyotypes were normal. Subtelomeric FISH analysis performed by subtelomeric FISH analysis confirmed that the additional chromosome was an isochromosome of the chromosome 12 short arm and the fetus has tetrasomy of the chromosome 12 short arm. The parents opted to terminate the pregnancy and fetal autopsy proposal was denied by the family. As a result; in the cases of fetuses with combined ultrasonographic abnormalities including polyhydramnios, diaphragmatic hernia, micromelia, at earlier stages associated with additional malformations suggested PKS must be kept in mind and it is necessary to perform an amniocentesis for an extensive chromosome analysis to confirm the diagnosis.

PS-10 20

t(11;14) ve 13q delesyonlu bir KLL olgusunun sitogenetik, FISH ve qRT-PCR ile incelenmesi

**Yılmaz Melike¹, Kuru Rahiye Dilhan¹, Baykara Onur¹, Erdoğan Işıl²,
Soysal Teoman², Hacıhanefioğlu Seniha¹**

¹*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) fonksiyonel olarak olgunlaşmamış küçük B hücrelerinin birikimi ile karakterize lenfoproliferatif bir hastalıktır. 13q14.3'ün kaybı en yaygın gözlenen kromozomal yapı anomalisidir. Bunu 11q delesyonu, 12 trizomisi ve 17p delesyonu takip eder. Nadir olarak da gözlenen t(11;14) translokasyonu kötü prognozla seyreder. miRNA'lar önemli hücrel ve metabolik yollarda tümör süpresör veya onkogen olarak düzenleyici görev görürler. Son çalışmalar KLL'nin mikroRNA'ların regülasyonu ile transkripsiyonel veya posttranskripsiyonel seviyede ifade edilen bir genetik hastalık olduğunu bildirmektedir. miR15a ve miR-16-1 miRNA'ları KLL de 13q delesyonu ile ilişkili tümör süpresör özellikteki mikroRNA'lardır. Çalışmamızda 1. evrede B-KLL tanılı olup tedavisiz izlenen 58 yaşındaki kadın hastadan alınan perifer kanı materyali; DSP30 ve IL-2 indükleyicileri kullanılarak 72 saat kültüre edildi. Hazırlanan preparatlara GTL bant yöntemi uygulandı ve ISCN (2013) kurallarına göre sitogenetik açıdan incelendi. t(11;14)(q13;q32) için IGH/MYEOV translokasyon probu, 13q delesyonu için D13S319 DNA probu kullanılarak FISH yöntemi uygulandı. Ayrıca 13q bölgesinden kodlanan miR15a ve miR-16-1'in delesyonla ilişkisini saptamak için qRT-PCR ile mikroRNA ekspresyon analizi yapıldı. Sitogenetik inceleme sonucu olgunun; 46,XX,t(11;14)(q13;q32)[cp9]/46,XX{10} karyotipine sahip olduğu ve interfaz FISH analizleri sonucu (%73) t(11;14) taşıdığı bulunmuştur. Sitogenetik olarak saptanamayan 13q14.3 delesyonu interfaz FISH ile yüksek oranda (%70) tespit edilmiştir. Ekspresyon çalışmaları sonucu miR-15a ekspresyonunun arttığı, miR-16-1 ekspresyonunun azaldığı gözlemlenmiştir.

investigation of a CLL case with has 13q deletion and t(11;14) by cytogenetically, FISH and qRT-PCR studies

**Yılmaz Melike¹, Kuru Rahiye Dilhan¹, Baykara Onur¹, Erdoğan Işıl²,
Soysal Teoman², Hacıhanefioğlu Seniha¹**

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

²Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, İstanbul University, İstanbul, Türkiye

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a lenfoproliferative disease characterized by the gradual accumulation of functionally immature small B cells. Deletion of 13q14.3 is the most frequent chromosomal abnormality in CLL. 11q deletion, trizomy 12 and 17q deletion follow this. t(11;14) translocation is rare and associated with poor outcome. microRNAs (miRNAs) function as regularity molecules in important cellular and metabolic pathways, acting as onkogenes and tumor supressor. New findings support that CLL is a genetic disease which expressed at the level of transcriptonal or posttranscriptional regulation. miR15-a and miR-16-1 are tumor supressor miRNAs associated with 13q deletion in CLL. Our patient was a 58 year-old female with stage I B-CLL diagnosis, being followed without treatment. Peripheral blood samples were cultured for 72 hours using DSP30 and IL-2 mitogens for cytogenetic analysis. The GTL banding technique was

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT AACGGT
 GGACAG ATTCTG AGCGG GGACAG ATTCTG AGCGG
 TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
 CAGTAC TGC CAGTAC TGC CAGTAC TGC
 ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
 CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
 ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AGGTTT CACCTT AGGTTT CACCTT AGGTTT CACCTT
 CTCTAC CTCTAC CTCTAC
 CTCTCA CTCTCA CTCTCA
 AGGCGG AGGCGG AGGCGG
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



applied to the slides and analyzed cytogenetically according to the ISCN (2013). FISH method was performed using D13S319 DNA probe for 13q deletion and IGH/MYEOV translocation probe for t(11;14) (q13;q32). Also; qRT-PCR miRNA ekspresyon analysis was performed to detect the association between miRNA ekspresyon levels of miR15-a, miR-16-1 miRNAs which are localized 13q14.3 locus and 13q deletion. Cytogenetic analysis revealed that the patient had 46,XX,t(11;14)(q13;q32)[cp9]/46,XX,[10] karyotype and FISH analysis showed that patient had high rates of (%70) of 13q deletion and (%73) t(11;14) translocations. Expression studies showed increased mir15-a and decreased miR-16-1 expression levels.

PS-10 21

Sitogenetik, FISH Ve Q-RT PCR İle İncelenen Bir KLL Olgusu

Kuru Rahiye Dilhan¹, Yılmaz Melike¹, Baykara Onur¹, Yılmaz Şükriye¹, Erdoğan Işıl², Tarkan Argüden Yelda¹, Deviren Ayhan¹, Hacıhanefioğlu Seniha¹

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Batı toplumunda en yaygın gözlenen yetişkin tipi lösemi olan Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)'nin gelişiminde, bazı yapısal kromozom anomalileri ve moleküler mekanizmalar etkilidir. Yaygın görülen tekrarlayan kromozom anomalileri; 13q, 11q, 17p, 6q delesyonu ile trizomi 12'dir. En yaygın görülen yapısal kromozom anomalisi 13q14.3 kaybıdır ve KLL hastalarının ~%50'sinde gözlenir. Hastaların %2-26'sında ise del(17)(p13.1) gözlenir. Delesyona uğrayan 13q14.3 bölgesindeki LEU2 geni, hastalığın klinik seyrinde etkili olan tümör supresör özellikteki mikroRNA-15a (miR-15a) ve mikroRNA-16-1 (miR-16-1) adlı iki farklı miRNA kodlar. Bu mikroRNAlar hücrelerde apoptozu inhibe eden B-cell Lenfoma 2 (BCL-2) onkogenini baskırlar. Birimize gönderilen 4. evre B-KLL tanılı 56 yaşında erkek hastaya ait perifer kanı konvansiyonel sitogenetik inceleme, FISH tekniği ve miRNA ekspresyon analizi olmak üzere 3 farklı yöntem kullanılarak incelenmiştir. Kromozom ve FISH analizi için DSP30 ve IL-2 ile indüklenen 72 saatlik hücre kültürü yapılmıştır. GTL bant yöntemi uygulanan preparatlar ISCN (2013) kurallarına göre değerlendirilmiştir. FISH yöntemi için P53(TP53) delesyon ve 13q14.3'te yer alan LEU2 bölgesine özgü D13S319 Plus DNA probu kullanılmıştır. miRNA ekspresyon analizi EDTAlı kan örneğinde qRT PCR ile gerçekleştirilmiştir. Yapılan sitogenetik inceleme sonucu 2, 13, 17 ve 21. kromozomların karıştığı kompleks yeniden düzenlenmelerin klonal evölüsyonu belirlenmiştir. FISH tekniği ile %70 oranında 17p delesyonu saptanırken, D13S319 bölgesine ait delesyonlar mono allelik %57 ve biallelik %16 olmak üzere yüksek oranda tespit edilmiştir. miR-15a ve miR-16-1 düzeyleri ise miRNA

ekspresyon analizi ile azalmış olarak tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular olgunun klinik tablosu ile karşılaştırılarak tartışılacaktır.

Investigation Of A CLL Case By Cytogenetics, FISH And QRT-PCR Studies

Kuru Rahiye Dilhan¹, Yılmaz Melike¹, Baykara Onur¹, Yılmaz Şükriye¹, Erdoğan Işıl², Tarkan Argüden Yelda¹, Deviren Ayhan¹, Hacıhanefioğlu Seniha¹

¹Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Medical Biology, İstanbul, Türkiye

²Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, İstanbul University, İstanbul, Türkiye

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common adult leukemia in the Western countries. There are some structural chromosome abnormalities and molecular mechanisms which are effective in the development of CLL. The most common recurrent chromosomal abnormalities include deletion of 13q, trisomy 12, deletion of 11q, 17p and 6q. del(13)(q14.3) is the most frequent chromosomal aberration in CLL, occurring in approximately 50% of patients. In about 2-26% of patients del(17)(p13.1) is present. LEU2 gene is located at the region of del(13)(q14.3) and codes miR-15a and miR-16-1, which are tumour suppressor genes involved in the aetiology of CLL. These genes induce apoptosis through the negative regulation of BCL2. Our patient was a 56 year-old male with stage-4 B-CLL diagnosis. Peripheral blood samples were cultured for 72 hours using DSP30 and IL-2 mitogens for cytogenetic analysis. The GTL banding technique was applied to the slides and analyzed cytogenetically according to the ISCN(2013). FISH method was performed using P53 (TP53) deletion probe for 17p deletion and D13S319 Plus probe for 13q deletion. Also; qRT-PCR miRNA ekspresyon analysis was performed to detect miRNA ekspresyon levels of miR15-a, miR-16-1 miRNAs. Cytogenetic analysis revealed that the patient had a complex karyotype with the involvement of chromosomes 2, 13, 17, 21 and clonal evolution. FISH analysis showed that the patient had 70% of 17p deletion and 57% of monoallelic and 16% biallelic deletion for D13S319 region. Expression studies detected decreased mir15-a and miR-16-1 expression levels. Our data will be discussed according to clinical manifestation of the patient.



PS-10 22

Polisitemi vera tanılı veya ön tanılı hastalarda gözlenen karyotip anomalilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Şahin Hilal¹, Yılmaz Şükriye¹, Çırakoğlu Ayşe¹, Kuru Dilhan¹, Salihoğlu Ayşe², Berk Selin², Yurttaş Nurgül Özgür², Tarkan Yelda Argüden¹, Öngören Şeniz², Keskin Dilek², Deviren Ayhan¹, Hacıhanefioğlu Seniha¹

¹*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim dalı, İstanbul*

Polisitemi vera (PV), kronik miyeloproliferatif neoplaziler (KMPN) içerisinde yer alan hematolojik bir hastalıktır. Çalışmamızda 1999-2015 yılları arasında sitogenetik analiz için birimize gönderilen, PV tanılı veya ötanılı olgulara ait bulgular güncellenerek retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yaş ortalaması ~52 olan 26 kadın (%30) ve 61 erkek (%70) hasta bulunmaktadır. Hastaların kemik iliği materyalinden, 24 ve 48 saatlik indüklenmemiş kültür yöntemiyle elde edilen preparatlara, GTL bant yöntemi uygulanarak, sitogenetik açıdan ISCN'e göre değerlendirilmiştir. Değerlendirilen toplam 87 PV'li olgunun 76'sında (%87,4) sitogenetik sonuç elde edilmiştir. Bunların 47'sinde (~62) normal karyotip gözlenirken, 29'unda (~38) sitogenetik düzensizlikler saptanmıştır. Anomali gözlenen olguların içinde en sık saptanan sitogenetik değişiklikler sırasıyla; 20. (%34,5) ve 18. (%20,7) kromozomlara ait sayı ve yapı anomalileri ve Y kromozomu kaybıdır (%20,7). Diğer sık gözlenen sitogenetik düzensizlikler ise; trizomi 9, 6. ve 11. kromozomların yapı anomalileri (%13,8) ile 13. kromozomun sayı ve yapı anomalileridir (%10,3). Literatüre göre PV hastalarının ~%13-35'inde sitogenetik düzensizlikler görülmektedir. En sık gözlenen anomaliler; 20q ve 13q delesyonu, 8 ve 9 trizomileridir. Sitogenetik anomaliler ve görülme sıklığının artışı PV'nin diğer miyeloid seri tutulumu olan AML, MDS ve İMF'e dönüşümü açısından oldukça önemlidir. Çalışmamızda 8 trizomisine daha az (~%7) rastlarken, literatürde karşılaşmadığımız yüksek oranda çeşitli marker kromozomu (%20,7) ve Y kromozomu kaybı (%17,2) gözlenmiştir. Diğer bulgularımız ilgili literatürlerle uyumludur. Bu seri çalışmasının literatüre katkı sağlayacağı ve hastalığın prognozunun takibi ve tedavinin izlenmesinde yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

With update on karyotypes anomalies evaluation as retrospective observed in Polycythemia vera diagnosis and prediagnosis cases

Sahin Hilal¹, Yılmaz Şükrîye¹, Çırakoğlu Ayşe¹, Kuru Dilhan¹, Salıhoğlu Ayşe², Berk Selin², Yurttaş Nurgül Özgür², Tarkan Yelda Argüden¹, Öngören Şeniz², Keskin Dilek², Deviren Ayhan¹, Hacıhanefioğlu Seniha¹

¹*Istanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Medical Biology Department, Istanbul*

²*Istanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Internal Diseases and Hematology Department, Istanbul*

Polycythemia vera (PV) is a hematologic neoplastic disorder which is included in the chronic myeloproliferative neoplasia (CMPN). In this study we retrospectively evaluated 87 PV patients who were referred to our department for cytogenetic analysis between 1999 and 2015. There were 26 female (30%) and 61 male (70%) patients with a mean age of ~52. Bone marrow aspirate materials were cultured for 24 and 48 hours by uninduced culture technique, with application of GTL banding method, and evaluated according to ISCN in cytogenetic perspective. In 76 (87.4%) of the 87 samples cytogenetic results were obtained. Karyotype was normal in 47 (~62%) patients, whereas in 29 (~38%) cases cytogenetic anomaly was observed. Most frequently observed cytogenetic anomalies were structural and quantitative abnormalities of chromosomes 20 (34.5%), 18 (20.7%), and Y chromosome (20.7%). Less common abnormalities include trisomy 9, structural and quantitative abnormalities of chromosomes 6 and 11 (13.8%) and structural abnormalities of chromosome 13 (10.3%). According to the current literature cytogenetic anomalies are observed in ~13-35% of PV patients. Most frequent observed cytogenetic anomalies are; 20q and 13q deletion, 8 and 9 trisomies. Cytogenetic anomalies and their evolution is of utmost clinical importance since they have been associated with transformation of PV into other myeloid malignancies like AML, MDS or IMF. Different from the literature in our study we observed low frequency of trisomy 8, and high rates of marker chromosomes and loss of Y chromosome. Cytogenetic abnormalities guide clinicians to monitor the disease with regard to prognosis and treatment.

Epigenetik
Epigenetics



PS-11 01

Meme kanserinde CASP3 geni metilasyon bölgelerinin hedefleyen miRNA'lar açısından kompütasyonel analizi

Ergün Sercan¹, Öztuzcu Serdar²

¹Ordu Üniversitesi, Ulubey Meslek Yüksek Okulu, Ordu, Türkiye

²Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Apoptoz sağlıklı yaşam/ölüm dengesini kontrol eden organize bir olgudur. Apoptozdaki deregülasyon otoimmüniteye veya kanser yol açabilir, ayrıca artan apoptoz dejeneratif hastalıklara sebep olabilir. Son birkaç yıl içinde gerçekleştirilen çalışmalar apoptozla, hedef genler ve onların biyolojik fonksiyonlarıyla, ve olası ilaç etkileşimleriyle ilişkilendirilmiş çok sayıda miRNA tanımlamıştır. MiRNA'lar sıklıkla (epigenetik bir mekanizma olan anormal metilasyon profili olan) kanserde deregüle olan genlerin ekspresyonunun düzenlenmesi açısından çok önemlidir. DNA metilasyonu hücrelerin bazı genleri kapalı konumda tutmak için kullandıkları bir epigenetik sinyal aracıdır. Bu çalışmada, biz apoptoz mekanizmasının son elemanı olan CASP3 geninin (kaspaz-3) meme kanseri durumundaki metilasyon profilini bu metile kısımları hedefleyen miRNA'lar açısından analiz ettik. Bu analizler için MethHC veritabanını (İnsan pan-kanser gen ifade, metilasyon ve microRNA ifade veritabanı) kullandık. CASP3 meme kanseri durumunda 10 adet metile bölge içerir; bunlardan 6'sı promoter bölgesinde, 1 tanesi 5'UTR bölgesinde, 2 tanesi kodlanan bölgede ve bir tanesi 3'UTR bölgesinde bulunmaktadır. MiRWalk veritabanına göre, miR-33a CASP3 geninin kodlanan bölgesindeki bir metile kısmı (cg20176042) hedeflemektedir. Bu metilasyonun CASP3 ekspresyonu üzerinde negatif bir düzenleyici etkisi vardır, apoptoz inhibisyonuna neden olur ve hücre proliferasyonunu sağlar. Ancak miR-33a, özellikle proto-onkogen PIM-1 hedefleyerek, klinik olarak kanıtlanmış bir şekilde tümör baskılayıcı özelliğe sahiptir. Bu da miR-33a ve cg20176042 metilasyonunun CASP3 gen ekspresyonu için zıt yönlerde düzenleyici etkilere sahip olabileceğiyle açıklanabilir. Sonuç olarak, bu çalışma meme kanserindeki CASP3 geni metilasyon profili ile bu geni hedefleyen miRNA'lar arasındaki ilişkinin CASP3 geni ekspresyonu üzerindeki etkisini kompütasyonel olarak kanıtlayan ilk çalışmadır.

Computational analysis of CASP3 gene's methylation sites in breast cancer in terms of miRNA targetting

Ergün Sercan¹, Öztuzcu Serdar²

¹Ulubey Vocational Higher School, Ordu University, Ordu, Turkey

²Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

Apoptosis is a strictly organized course which keeps the healthy survival/death equilibrium. Disregulation in apoptosis may lead autoimmunity or cancer, but increased apoptosis can lead

degenerative diseases. Studies during the last several years have identified numerous affected miRNAs in association with apoptosis, their target genes and biological functions, and possible drug interventions. miRNAs are important regulators of gene expression that are frequently deregulated in cancer, with aberrant DNA methylation being an epigenetic mechanism involved in this process. Methylation of DNA is a common epigenetic signaling tool that cells use to lock genes in the "off" position. In this study, we analyzed breast cancer methylation profile of executioner caspase, CASP3 gene (caspase-3) with respect to miRNAs targetting these methylated sites. We used MethHC database (a database for Human pan-cancer gene expression, methylation and microRNA expression.) for these analyses. CASP3 contains 10 methylation sites; 6 at promoter region, 1 at 5'UTR, 2 at coding region and 1 at 3'UTR. According to miRWalk database, miR-33a targets methylated site (cg20176042) at coding region of CASP3. This methylation actually has a negative regulation on CASP3 gene expression, causes inhibition of apoptosis and provides cell survival. However, miR-33a is a clinically proved tumor suppressor, especially by targetting proto-oncogene PIM-1. This may explain that miR-33a and cg20176042 methylation compete for that site in opposite directions for the expression regulation. Consequently, this is the first study proving the relationship between targetting miRNAs and methylation profile of CASP3 in breast cancer in computational manner.

PS-11 02

Olea europaea (zeytin) yaprağı özütünün GBM tümörlerinde MGMT promotör bölge metilasyonu üzerindeki etkisinin araştırılması

Tezcan Gülçin¹, Demirci Hilal¹, Tunca Berrin¹, Taşkapılıoğlu Mevlüt Özgür², Bekar Ahmet², Kocaeli Hasan², Egeli Ünal¹, Çeçener Gülşah¹

¹Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Bursa

²Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji AD, Bursa

Amaç: GBM hastalarında MGMT geninin metile olması, Temozolomid (TMZ) tedavisine oluşturulan cevapta belirleyicidir. Daha önce gerçekleştirdiğimiz çalışmalarda tedaviye direnç gösteren GBM tümörlerinde Olea europaea (zeytin) yaprağı özütü (OLE)'nün TMZ ile eş zamanlı kullanımının TMZ etkinliğini arttırdığı ortaya konmuştur. Mevcut çalışmamızın amacı OLE'nin TMZ etkinliğini artırıcı etkisinin moleküler mekanizmasının aydınlatılması amacıyla OLE'nin MGMT gen metilasyonu üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem : Cerrahi müdahale sırasında hastalardan çıkartılan 16 primer GBM tümörü, hücre kültür ortamında kültüre edilerek çoğaltılmıştır. Her bir tümör dokusu için 6 kuyulu kültür kaplarında, her bir kuyuda 2X10⁵ hücre olacak şekilde 2' şer kuyuya ekim yapılmış ve kuyulardan birisi 1mg/ml OLE dozu ile 24 saat muamele edilmiştir. Daha sonra muamelesiz ve OLE ile muamele edilen kültür kaplarındaki hücreler tripsin ile kaldırılarak DNA

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AGCTGT AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA AAGGCA
 GGACAG ATTGAG AGCG GGACAG ATTGAG AGCG
 TATCCA CTGCTC CACG TATCCA CTGCTC CACG
 CCGTGT TACGTC CACG CCGTGT TACGTC CACG
 ACACCATCT CCAATCT ACACCA CCAATCT ACACCA
 CCAATCT CCAATCT CCAATCT CCAATCT CCAATCT
 ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT ATAAGGTT
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AAGGTT CACCT CACCT CACCT CACCT CACCT
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
 CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA
 AAGGCG CAGGCT AAGGCG CAGGCT AAGGCG
 GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



izolasyonu gerçekleştirilmiş ve EpiTect Methyl II DNA Restriction Kit (QIAGEN) kullanılarak MGMT geni promotör bölge metilasyon oranı belirlenmiştir. OLE'nin metilasyon üzerinde yol açtığı değişim bağımlı T testi (SPSS20) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular : OLE muamelesi öncesinde hücrelerde ortalama MGMT geni promotör bölge metilasyon oranı % 50.13 ± 3.31 iken, OLE muamelesi sonrasında % 58.80 ± 3.79 olduğu belirlenmiştir. Gerçekleştirilen bağımlı T testine göre, OLE muamelesi sonucu MGMT geni promotör bölge metilasyonunda gerçekleşen %8.67 oranındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p = 0.006).

Tartışma : Araştırma ekibimiz tarafından daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda OLE'nin TMZ'nin etkinliğini arttırdığı ortaya konmuştur. Mevcut çalışmamızın bulguları OLE'nin TMZ cevabını arttırmasına yol açan mekanizmalardan birinin MGMT metilasyonunun düzenlenmesi olabileceğini desteklemektedir.

Sonuç : İleri analizler gereklemekle birlikte bulgularımız OLE'nin MGMT promotör bölge metilasyonunu arttırdığını ortaya koymuştur.

Evaluation of the effect of Olea europaea (olive) leaf extract on MGMT promoter methylation in GBM tumors

Tezcan Gülçin¹, Demirci Hilal¹, Tunca Berrin¹, Taşkapılıoğlu Mevlüt Özgür², Bekar Ahmet², Kocaali Hasan², Egeli Ünal¹, Çeçener Gülşah¹

¹Uludağ University, Faculty of Medicine, Medical Biology Department, Bursa

²Uludağ University, Faculty of Medicine, Neurosurgery Department, Bursa

Background : MGMT gene methylation status plays a determinative role in Temozolomide (TMZ) response of GBM patients. In our previous studies, Olea europaea leaf extract (OLE) synergistically increased the beneficial effect of TMZ when GBM cells treated with a combination of OLE and TMZ. The aim of the current study is investigating the effect of OLE on MGMT gene methylation rate to clarify the molecular mechanism of OLE's synergistically effect on TMZ response.

Materials and Methods : Primary tumor cells from sixteen patients were enriched by culture. 2X10⁵ cell of each tumor tissue were cultured in two of six well plates and one of the wells was treated with 1mg/mL OLE for 24 hours. Then, cells were subjected to DNA extraction. Accordingly, using EpiTect Methyl II DNA Restriction Kit (QIAGEN), MGMT promoter methylation of the tumors was determined. The ability of OLE on modulation of methylation was evaluated using dependent T test (SPSS20).

Results : While the average MGMT gene promoter methylation rate was 50.13 ± 3.31 % before OLE treatment, it was 58.80 ± 3.79 % after OLE treatment. In respect to dependent sample T test, after ole treatment, the 8.67 % increase in methylation level was significant (p = 0.006).

Discussion : The synergistic effect of OLE and TMZ was determined in our previous study. The findings of current study supported that OLE play role in also modulation MGMT methylation.

Conclusion : Further validation is needed, but we suggest that OLE increase the methylation rate of MGMT gene.

PS-11 03

MCF7 meme kanser hücre hattında kafeik asit fenetil ester ve DNA metil transferaz inhibitörü zebularin'in epigenetik süreçteki kontrolünün apoptoz ile ilişkisi

Eroğlu Onur, Güvenir Celik Esin, Çelen Merve, Karabiçici Mustafa
Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bilecik

Kaspaz-8 gibi apoptotik yolda görevli proteininin yokluğu veya ifadesinin azalması epigenetik değişimlerle olabilmektedir. Böylece apoptozu karşı direnç oluşumu meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalarda kombine tedavinin, ilaçların daha düşük dozlarının kullanılması ile sitotoksik etkisinin ortadan kaldırılabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada ilk defa Kafeik asit fenil ester (CAPE) ve DNA metil transferaz inhibitörü (Zebularinin) kombine uygulaması ile meme kanserinde apoptotik yolak ile ilişkili genlerin regülasyonu epigenetik açıdan incelenmiştir. CAPE ve Zebularinin, apoptotik yolda rolü olan diğer genlerin (TP53, kaspaz-9, kaspaz-8, kaspaz-3) metilasyon seviyesindeki değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır. MCF-7 meme kanseri hücre hattı, hücre kültürü yapılarak büyütülmüştür. MTT testi ile ilaç dozları, sağkalım testleri ile ilaçların hücre canlılığı üzerine etkileri belirlenmiştir. İlaç uygulanan hücrelerden DNA izole edilerek bisülfid modifikasyonu yapılmıştır. Bisülfid modifiye DNA'lar, ilgili genlerin metilasyon durumları metilasyon spesifik PCR (MSP) yöntemi ile incelenmiştir. MSP sonrası ürünler %2'lik agaroz jelde yürütülerek görüntülenmiştir. Elde ettiğimiz bulgularda Zebularin ve CAPE' in ayrı ayrı ve kombine uygulanması sonucunda kaspaz-9, kaspaz-3 genlerini metile durumdan unmetile hale getirerek kaspazlar üzerinden apoptotik yolun uyarılmasında epigenetik anlamlı sonuçlar vermiştir. Zebularin-CAPE kombine tedavi sonrasında sitotoksik etki göstermediği tespit edilmiştir. MSP sonucunda elde edilen verilerde kontrol grubuna oranla apoptotik yolda etkili olan TP53 %50 (p<0,05) unmetile, kaspaz-9 %85 (p<0,001) unmetile, kaspaz-8 %50 (p<0,05) unmetile oranında gözlenen metilasyon değişimlerinin anlamlı olduğu görülmüştür. Çalışmamızda elde edilen veriler sonucunda ilaçların apoptoz ile ilişkili genleri unmetile hale getirerek kaspazlar aracılığı ile apoptozun uyarılmasında etkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca kombine tedavi uygulaması ile düşük doz kullanımının sitotoksik etkiyi ortadan kaldırdığı gözlenmektedir. Elde ettiğimiz bulgular kanserle mücadele aşamasında oldukça önemlidir.

Relation of caffeic acid phenethyl ester in breast cancer cell line and DNA methylation inhibitor zebularine control in epigenetic process with apoptosise

Eroğlu Onur, Güvenir Celik Esin, Çelen Merve, Karabiçici Mustafa
Bilecik Şeyh Edebali University, Faculty of Science and Letters, Department of Molecular Biology & Genetics, Bilecik/Turkey

Lack of protein in charge apoptotic pathway as caspase-8, its

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG CGTGAA
AACGGG AACGCA TTITA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACCT AGGCG AACGCG AAGGCA
GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG ATTCAG
TATCGA CTGCTC CCACG CTGCTC
CGGTA TACGTC CAGGTT TACGTC
ACACATCT CAGGTT TACGTC
ATAAGGTG AAGAGATAGAA
AAGGTT CAGGTT CAGGTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCGG TGGGCT AGGCGG
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



expression decrease by means of epigenetic changes. Thus, resistance against apoptosis develops cytotoxic effect of combined modality therapy away with dose reduction was found out literature. In this study, associated genes regulation with apoptotic pathway in breast cancer and DNA combined practice, Zebularine and CAPE have been analyzed epigenetically for the first time in literature. The aim is to examine the changes in methylation level, other genes entrusted with apoptotic pathway (TP53, caspase-9-caspase-8-caspase-3), CAPE and Zebularine. MCF-7 breast cancer cell line was scaled up with cell culture. Drugs dose according to MTT test and drug effects on cell activity according to survival test were determined. Bisulphide modification was made. Modified DNA, related gene methylation were examined with methylation-specific PCR (MSP) methode. Products were monitorized by conducted on 2% agarose jel. As a result of the findings of the study MSP, in accordance with control group, methylation changes being effective in apoptic pathway and examined in converting methylated to unmethylated genes (TP53 %50 (p<0,05), caspase-9 85% (p<0,001) and caspase-8 50% (p<0,05) rate) were significant. Findings acquired gave epigenetically significant results by converting caspase-8 and caspase-9 genes methylation to unmethylation formation by combined therapy of CAPE and Zebularine. Consequently, the results of the study show that drugs have an impact upon agilating apoptosis by way of caspases by converting genes methyl to unmethyl related to apoptosis. Besides, using low dose sweeps cytotoxic impact away with combined treatment.

PS-11 04

DNMT1 Enziminin Ürogenital Kanserlerde İfadelenme Düzeyi

Varol Nuray¹, Konaç Ece², Bilen Cenk Yücel³

¹Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Afyon Karahisar

²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ürology Ana Bilim Dalı, Ankara

DNA metilasyonunun en önemli epigenetik mekanizmalardan biri olduğu düşünülmekte ve DNA metiltransferazlar (DNMT) tarafından katalizlenmektedir. Artmış DNMT1 ürogenital sistem tümörlerinde sıklıkla görülmektedir ancak bu artışın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda ürogenital kanserlerinde transkripsiyonel ve protein düzeyde WNT/β-katenin sinyal yolağının DNMT1 aşırı ifadenmesi üzerine etkisi ve DNMT1 stabilitesinden sorumlu olan UHRF1 ve HAUSP enzimlerin değişen ifade düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. SB216763'in sitotoksitesi, mesane, renal hücre karsinoma ve prostat kanser hücrelerinde zamana ve doza bağımlı olarak WST1 aracılığıyla, CCND1 (β-katenin) ve WIF-1 hedef genlerin ifadenme değişimleri real-time PCR ve β-katenin, DNMT1, pGSK3β(Ser9), HAUSP ve

UHRF1 protein düzeyleri western blot kullanılarak belirlendi. Bulgularımıza göre, SB216763 düşük dozlarda T24, Caki-2, PC3 hücrelerinde hücre proliferasyonunu artırırken yüksek dozlarda ise hücre proliferasyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır. Her iki durumda da CCND1 mRNA(p<0,001) ve protein düzeyinin arttığı belirlendi. Aynı şartlar altında β-katenin düzeyinde artışına paralel olarak DNMT1 protein düzeyinde artma belirlendi. Ayrıca HAUSP ve UHRF1 ise kanser özgü olarak protein düzeylerinde artma veya azalma gözlemlendi. Bizim sonuçlarımız, Wnt/β-katenin sinyal yolağının moleküler etkilerinin DNMT1 üzerine etkilerinin tam olarak belirlenmesine kanserlerinin tedavisi için yeni moleküler hedeflerin tanımlanmasına katkı sağlayabilecektir.

DNMT1 Expression Level In Urogenital Cancers

Varol Nuray¹, Konaç Ece², Bilen Cenk Yücel³

¹Afyon Kocatepe University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Afyon Karahisar

²Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Ankara

³Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Urology, Ankara

DNA methylation is considered as one of the most important epigenetic mechanisms and is catalyzed by DNA methyltransferases (DNMT). DNMT1 abundance has been seen frequently in urogenital system tumors but the reasons for these increased are not well understood. We aimed to determinate effect of Wnt/β-catenin signaling pathway on overexpression of DNMT1 and aberrant expression of UHRF1 and HAUSP responsible for stability of DNMT1 at transcriptional and protein levels in urogenital cancers. Cytotoxic effect of SB216763 in bladder cancer, renal cellcarcinoma and prostate cancer cells was detected time and dose dependent manner with WST1, expression aberration of target genes CCND1(β-catenin) and WIF-1 by using real-time PCR and protein levels of β-catenin, DNMT1, pGSK3β(Ser9), HAUSP and UHRF1 by using western blot. Our results indicated that SB216763 caused an increased cell proliferation at low dose in the meantime high dose caused a decreased cell proliferation in cells. In both cases, SB216273 was increased CCND1 mRNA, pGSK3β(Ser9) and β-catenin, DNMT1 at protein level. Also, HAUSP and UHRF1 up or down-regulated at the same doses (p<0,01) depending on the types of cancer. Also, we showed that β-catenin and UHRF1 were decreased after reexpression of WIF-1 following treatment with DAC. Our findings may offer a new approach determination of molecular effect of Wnt/β-catenin signal pathway on DNMT1 would allow us to identify new molecular targets for treatment of the cancer.



PS-11 05

Erken Başlangıçlı Parkinson Hastalığına Epigenetik Yaklaşım: PARK2 ve SNCA Genlerinin Hipometilasyonu

Eryılmaz Işıl Ezgi¹, Çeçener Gülşah¹, Erer Özbek Sevda², Egeli Ünal¹, Tunca Berrin¹, Zarifoğlu Mehmet²

¹Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Görükle, Bursa

²Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Görükle, Bursa

Parkinson hastalığı (PD), nörodejeneratif hastalıklar arasında görülme sıklığı açısından ikinci sırada yer almaktadır. PD olgularının yaklaşık %10'unu oluşturan ve erken yaşta ortaya çıkan ailesel Parkinson hastalığında SNCA, PARK2, LRRK2, PINK1 ve DJ1 genlerindeki mutasyonlar rol oynamaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda ilgili genetik değişimlere ilişkin bulgular bulunmasına rağmen genlerin ekspresyon düzeylerini değiştiren epigenetik modifikasyonların hastalığın patogenezi üzerindeki etkileri hakkındaki bilgiler oldukça sınırlıdır. Mevcut çalışmada erken başlangıçlı 91 Parkinson hastasında ve 52 sağlıklı bireyde PARK2 ve SNCA genlerinin bisüflit modifikasyonu sonrasında modifiye DNA'ya özgü primer çiftleri kullanılarak gerçekleştirilen metilasyon spesifik-PCR (MSP) yöntemi ile promotör bölge metilasyon durumları değerlendirilmiştir. Çalışmada PARK2 geni için 24 CpG adacı, SNCA geni için ise 7 CpG adacı analiz edilmiştir. Analiz sonucunda elde edilen bulgular istatistiksel olarak değerlendirildiğinde Parkinson hastalarının özellikle SNCA geni promotör bölgesindeki hipometilasyon oranında anlamlılık belirlenmiştir (p=0.013). PARK2 geninin promotör bölge metilasyonunun ise, yine Parkinson hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir (p=0.03). Elde edilen bulgular, PARK2 ve SNCA genlerinin hipometilasyonunun Parkinson hastalığının patogeneze katkida bulunduğunu göstermektedir.

Epigenetic Approach to Early-Onset Parkinson's Disease: Hypometylation of PARK2 and SNCA Genes

Eryılmaz Işıl Ezgi¹, Çeçener Gülşah¹, Erer Özbek Sevda², Egeli Ünal¹, Tunca Berrin¹, Zarifoğlu Mehmet²

¹Uludağ University, Medical Faculty, Medical Biology Department, Görükle, Bursa

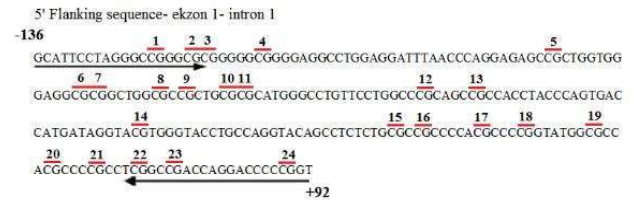
²Uludağ University, Medical Faculty, Neurology Department, Görükle, Bursa

Parkinson's disease (PD) is the second most frequent neurodegenerative disorder. Mutations of SNCA, PARK2, LRRK2, PINK1 ve DJ1 genes are responsible for hereditary form of PD at an early age, including approximately 10% of all PD patients. In studies conducted so far, although there are many evidences for relevant genetic alterations, information about the effect of epigenetic modifications, alter the expression levels of the genes of interest, on PD pathogenesis is quite limited. In the present study, promoter region methylation status of PARK2 and SNCA genes was evaluated by methylation specific-PCR (MSP) using modified DNA specific primer pairs for promoter region of each gene after

bisulfite modification in 91 early-onset Parkinson patients and 52 healthy individuals. The numbers of CpG islands analyzed were 24 and 7 for PARK2 and SNCA, respectively. Considering statistical analysis of the data obtained from analysis results, particularly for SNCA, hypomethylation ratio of promoter region was determined as statistically significant in Parkinson patients compared to the control group (p=0,013). The methylation of the promoter region of PARK2 was also detected to be significantly less than the control group in Parkinson patients (p=0,03). Our results suggest that hypomethylation of SNCA and PARK2 genes contribute to the pathogenesis of Parkinson's disease.

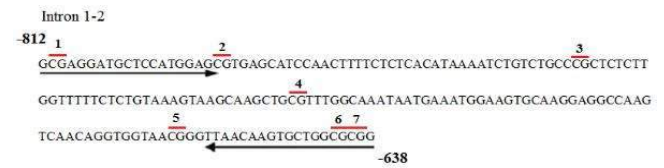
PARK2 geni promotör bölgesinde analiz edilen CpG adacıları

CpG islands in the region of PARK2 promoter of interest



SNCA geni promotör bölgesinde analiz edilen CpG adacıları

CpG islands in the region of SNCA promoter of interest



PS-03 06

Kanser hücrelerinde non-coding LINC00663 RNA'nın yeni splice varyantlarının belirlenmesi ve bu splice varyantların potansiyel ikincil yapılarının gösterilmesi

Bozgeyik Esra¹, İçci Yusuf Ziya¹, Arman Kaifee¹, Gürses Serdar Abidin², Jacksi Mevan F. Sami¹, Bozgeyik İbrahim³, Pala Elif⁴, Yumrutaş Önder³, Temiz Ebru¹, İçci Mehri¹

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

²Zirve Üniversitesi, Emine-Bahaeddin Nakıboğlu Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bilim Dalı, Gaziantep

³Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman

⁴Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

Kanserde uzun kodlanmayan RNA'ların (lncRNA) rolü birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Bu çalışmada, çeşitli kanser hücre hatlarında, 19p13.11'da yerleşik olan long intergenic non-protein coding RNA 663 (LINC00663)'ün yeni splice varyantlarının tespiti ve bu varyantların tahmini ikincil yapılarının gösterilmesi hedeflenmiştir. Çalışmada kullanılan HUVEC, DU-145, HGC-

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGG AACGCA TTITA AAGCGG AACGCG AACGCG
AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTCA GAGCAG ATTCA GAGCAG ATTCA
TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC TATCGA CTGCTC
CGGTAT TATCGA CGGTAT TATCGA CGGTAT TATCGA
ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG CGAGTTG
ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG ATAAGGTTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC CAATTA CTCTAC CAATTA CTCTAC CAATTA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



27, A549 ve MCF7 kanser hücre hatları %10 FBS içeren DMEM içerisinde çoğaltılmıştır. Hücreler, %5 CO₂'li ortamda ve 37°C sıcaklıkta kültüre edilmiştir. Çoğalan hücrelerden RNA izolasyonu ve cDNA çevrimi yapılmış; ardından NR_026956.1 (NCBI) referans dizilimi baz alınarak tasarlanan primerler ile her bir hücre hattından elde edilen cDNA örnekleri real-time PCR yöntemi kullanılarak çoğaltılmıştır. PCR ürünlerin DNA dizilimleri Sanger dizileme yöntemi ile tespit edilmiş ve ardından Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) analizi yapılmıştır. Ayrıca, farklı dizilim tespit edilen kısımların ikincil yapıya etkisinin belirlenmesi için RNA folding analizi yapılmıştır. Tahmini ikincil RNA yapıları minimum serbest enerjileri (MFE) temel alınarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, 2-3 ekzon bölgeleri arasında daha önce bildirilmeyen bir ekzonik bölgenin olduğu bulunmuştur. Yeni tanımlanan ekzonik bölgenin 3' tarafı sabit bir şekilde korunurken 5' tarafında değişimler olduğu gösterilmiştir. Belirlemiş olduğumuz 5 tane splice varyantın MFE sırasıyla, -1070,14; -1120,09; -1148,5; -1150,92; 1169,45 kcal/mol'dur. LINC00663'nın ikincil yapısı değişen varyantlarının hücre içerisindeki farklı hedeflere yönelebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada tanımladığımız yeni splice varyantların kanserdeki rollerinin anlaşılması için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Determination of novel splice variants and their respective potential secondary structure in non-coding LINC00663 RNA in cancer cells

Bozgeyik Esra¹, İğci Yusuf Ziya¹, Arman Kaifee¹, Gürses Serdar Abidin², Jacksi Mevan F. Sami¹, Bozgeyik İbrahim³, Pala Elif⁴, Yumrutaş Önder³, Temiz Ebru¹, İğci Mehri¹

¹University of Gaziantep, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Gaziantep

²Zirve University, Emine-Bahaeddin Nakıboğlu Medical Faculty, Department of Medical Biology, Gaziantep

³Adiyaman University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Adiyaman

⁴Sanko University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Gaziantep

In several studies, long non-coding RNAs (lncRNA) are found to play an important role in cancer. In this study, we aimed to determine novel splice variants of long intergenic non-protein coding RNA 663 (LINC00663) located on 19p13.11 and show the predicted secondary structure of these splice variants. The cancer cell lines used in this study (HUVCE, DU-145, HGC-27, A549 and MCF7) were grown in DMEM containing 10% FBS and were incubated in an incubator providing 5% CO₂ at 37°C. RNA from cells was converted to cDNA. Primers were designed using reference sequence from NR_026956.1 (NCBI). cDNA was amplified using real-time PCR. The sequence of obtained PCR products were determined by the Sanger sequencing method and Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) analysis was done after sequencing. Moreover, RNA folding analysis was performed to determine the effects of secondary structures of newly found variants. The prediction of

secondary structure of RNA was based on minimum free energy (MFE). Consequently, a previously unreported exonic region was found between exonic regions 2 and 3. It was shown that the 3' end of newly found exon was stably maintained while its 5' end was changing in sequence. The MFE of 5 identified splice variant were -1070.14; -1,120.09; -1148.5; -1,150.92; 1169.45 kcal/mole. The varying variants of secondary structure of LINC00663 are thought that they might head to different targets inside the cells. Further research is needed to understand the role of these novel splice variants in cancer.

PS-11 07

Urotelyal Mesane Kanseri Hastalarda E-Kaderin ve P14 Genlerinin Promotor Metilasyon Analizi

Bayramov Bayram¹, Arslan Mehmet Alper¹, Güneş Sezgin¹, Büyükalpelli Recep², Aydın Oğuz³

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, Samsun

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, Samsun

Amaç: Bu çalışmada, tümöre özgül olan E-kaderin ve p14 genlerinin metilasyon değişimlerinin, mesane kanserinin erken tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğünün diğer tanı yöntemi ile kıyaslanarak incelenmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Klinik ve patolojik olarak mesane kanseri tanısı konan 65 hasta ve kanser öyküsü olmayan 35 birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Metilasyona spesifik PCR yöntemi, tümör ve idrar örneklerinden E-kaderin ve p14 genlerinin promotor metilasyon profilini belirlemek için kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 65 hastandan 62'sinin (%95,4) tümör dokusu örneklerinde E-kaderin geninin promotorunun metillendiği belirlendi. P14 geni promotor metilasyonu ise 51 (%78,5) örnekte gözlemlendi. İdrarda E-kaderin geni metilasyon sıklığı hasta grubu için %68,8 (33/48), p14 geni için ise %72,9 (35/48) olarak bulundu. Düşük grade tümörlerde E-kaderin, p14 ve bu iki genden birinin metilasyon duyarlılığı sırasıyla %53,3 (8/15), %60 (9/15) ve %86,7 (13/15) olarak bulundu. İdrar sitolojisinde ise duyarlılık sıfır olarak bulundu, idrar örneklerinin %33,3'ü (5/15) ise şüpheli sonuç verdi.

Tartışma: E-kaderin ve p14 genlerinin atipik metilasyonu urotelyal mesane kanserinin erken tanısında kullanılabilecek bir yöntemdir. Bu genlerde yaşa bağlı olarak meydana gelen metilasyon değişimleri urotelyal mesane kanserine neden olabilmektedir.

Sonuç: Düşük grade olgularda E-kaderin ve p14 genlerinin kombine metilasyon analizi idrar sitolojisi ile karşılaştırıldığında, idrarda kanser hücrelerini belirlemek için maliyeti düşük, kolay uygulanabilen, özgül ve duyarlı bir yöntemdir.

TCCACG AAGCGG AGTGG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
AGCTGT TTTA AGCTGT AAGGCA
GGACAG ATTCA AGCG
TATCCA CTGCTC
CGGATG TACG
ACACCATCT
GGAATTG
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA
AGGATT CACCT
CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT
AGGCGG TGGGT
GGCTAG TAGAGC
TCCAG AAGCGG AGTGG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
AGCTGT TTTA AGCTGT AAGGCA
GGACAG ATTCA AGCG
TATCCA CTGCTC
CGGATG TACG
ACACCATCT
GGAATTG
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA
AGGATT CACCT
CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT
AGGCGG TGGGT
GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Promotor Methylation Analysis of E-Cadherin and P14 Genes in Urothelial Bladder Cancer Patients

Bayramov Bayram¹, Arslan Mehmet Alper¹, Güneş Sezgin¹, Büyükalpelli Recep², Aydın Oğuz³

¹Ondokuz Mayıs University, Department of Medical Biology, Samsun

²Ondokuz Mayıs University, Department of Urology, Samsun

³Ondokuz Mayıs University, Department of Pathology, Samsun

Aim: In this study, we aim to investigate the specificity and sensitivity of tumor-specific methylation of p14 and E-cadherin genes in early diagnosis of bladder cancer and compare it with other diagnostic methods.

Material-Method: In this study 65 patients with clinical and pathological diagnosis of bladder cancer and 35 controls without any history of cancer were enrolled. Methylation profiles of promoter regions of E-cadherin and p14 genes from tumor and urine samples were determined by methylation-specific PCR method.

Results: Out of 65 patients enrolled, tumor samples of 62 patients (95.4%) displayed promoter methylation of E-cadherin gene. Methylation of p14 gene promoter was observed in 51 samples (78.5%). In urines of patients analyzed, methylation frequencies were found to be 68.8% (33/48) for E-cadherin and 72.9% (35/48) for p14 gene. Sensitivities of E-cadherin, p14 and urine cytology were found to be 68.8%, 72.9% and 52.1% respectively, while specificities of the same parameters were 93.9%, 63.6% and 93.9%, respectively. In low-grade tumors, methylation sensitivities of E-cadherin, p14 and one of these two genes were found to be 53.3% (8/15), 60% (9/15) and 86.7% (13/15), respectively.

Discussion: Atypical methylation of E-cadherin and p14 genes can be used as a diagnostic tool in urethral bladder cancer. Age-related alterations in the methylation statuses of these genes may result in urethral bladder cancer.

Conclusion: In low-grade tumors, when compared to urine cytology, combined methylation analysis of E-cadherin and p14 genes is a low-cost, easily applicable, sensitive and specific method to identify cancer cells in urine.

PS-11 08

Ailesel Behçet sendromunda HLA-B5 lokusunun genetik ve metilasyon analizleri

Tahir Turanlı Eda¹, Köprülü Pelinsu¹, Uğurlu Serdal², Yazıcı Hasan², Seyahi Emire²

¹İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Bu çalışmanın amacı Behçet Sendromu (BS) klinik fenotipini gösteren bireylerde HLA-B51 frekansı ve metilasyon durumunun

etkisinin incelenmesidir. Bu amaçla, yaklaşık 150 ailesel BS vakası arasından 15 indeks hasta ve bu hastaların BS (n=17) ve sağlıklı (n=16) akrabaları çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm bireyler 20 yaşın üzerindedir. Çalışmaya ayrıca cinsiyet ve yaşları hastalarla uyumlu sağlıklı kontrol grubu (n=25) da dahil edilmiştir. Tüm bireylerden periferik kan örnekleri eldesini takiben, lökositlerden genomik DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. HLA-B51 genotipleme dizi-spesifik PZR ile yapıp, rastgele seçilen örneklerde Sanger dizileme yöntemi uygulanarak genotipler doğrulanmıştır. HLA-B lokusunun spesifik metilasyon seviyeleri gerçek zamanlı-temelli OneStep qMethly Kit kullanılarak araştırılmıştır. Genotipleme sonuçları, gruplar arasındaki anlamlı farklılıkları belirlemek amacıyla Chi-kare testi ile analiz edilmiştir. Zymo metilasyon hesaplayıcısından elde edilen metilasyon bulguları, One-way Anova analizi ile incelenmiştir. BS hastaları, sağlıklı akrabaları ve sağlıklı kontroller arasındaki metilasyon farklılıklarının P-değerleri Graphpad Prism versiyon 6 kullanılarak hesaplanmıştır. Analizler sonucunda HLA-B51 taşıyıcılık oranının indeks hastalarda (13/15), hasta akrabalarında (13/17) ve sağlıklı akrabalarında (13/16), sağlıklı kontrollere (8/25) göre yüksek olduğu gözlenmiştir (P<0.0001). Hem indeks BS hastaları hem de hasta akrabalarının HLA-B ekzon-1 ve ekzon-2 metilasyon seviyelerinin, sağlıklı akrabalar ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu bulunmuştur (P=0.0044). İndeks hastaların ve hasta akrabaların metilasyon seviyeleri benzerlik göstermektedir. Aynı şekilde sağlıklı akrabalar ve sağlıklı kontrollerin metilasyon seviyelerinin de benzer olduğu gözlenmiştir. Bulgularımız BS patogenezinde allel-spesifik metilasyonun rol oynadığını işaret etmektedir ve daha kapsamlı araştırmayı gerektirmektedir.

Genetic and methylation analyses of HLA-B5 locus in familial Behçet syndrome

Tahir Turanlı Eda¹, Köprülü Pelinsu¹, Uğurlu Serdal², Yazıcı Hasan², Seyahi Emire²

¹Istanbul Technical University, Faculty of Science and Letters, Molecular Biology and Genetics Department, Istanbul, Turkey

²Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Istanbul, Turkey

The objective of this study is to examine the influence of HLA-B51 frequency and it's methylation upon the presence of the clinical phenotype in Behçet syndrome (BS). Among 150 familial cases, 15 index patients including their BS relatives (n=17) and their healthy relatives (n=16), all >=20 years of age, were studied. Age-gender matched healthy controls were also included (n=25). Peripheral blood samples were collected and genomic DNA was isolated from leucocytes. HLA-B51 genotyping was performed by sequence-specific PCR and random samples were confirmed with Sanger sequencing. HLA-B locus-specific methylation levels were analysed using Real-Time based OneStep qMethyl Kit. Chi-square tests were performed to determine the significance levels of genotyping results among groups. One-way-Anova analysis was performed for

TCCACG AACGGG AGTGG TCCACG CCGTGA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTCAG AGCG GGACAG ATTCAG
TATCCA CTGCTC CCAG CTGCTC
CGGATATG CAGTGT CAGTGT
ACACCATCT CAGTGT CAGTGT
CAGTGT CAGTGT CAGTGT
ATAAGGTTG CAGTGT CAGTGT
AAGAGATAGAA CAGTGT CAGTGT
AGGCTT CAGCTT CAGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCCG TGGGCT AGGCCG
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



the methylation results obtained from zymo methylation calculator. P-values were calculated for methylation differences between BS patients and healthy individuals in families and healthy control groups using Graphpad Prism 6th Version programme. HLA-B51 carrier rate was significantly higher among index patients (13/15), affected relatives (13/17) and healthy relatives (13/16) compared to the healthy controls (8/25), ($P<0.0001$). Both index BS patients and their affected relatives had statistically higher methylation levels for exon-1-intron-1-exon-2 region of HLA-B gene compared to their healthy relatives and the healthy controls ($P=0.0044$). Methylation levels of index patients and affected relatives were similar. This was also true for the methylation levels of healthy relatives and healthy controls. These findings point to a role of allele-specific methylation on BS pathogenesis and deserve further scrutiny.

PS-11 09

Kafeik asit fenetil ester ve DNA metil transferaz inhibitörü zebularin'ın MDA-MB-231 meme kanser hücre hattındaki sitotoksik etkisinin ve epigenetik süreçteki kontrolünün incelenmesi

Eroğlu Onur, Güvenir Çelik Esin, Çelen Merve, Karabiçici Mustafa
Bilecik Şeyh Edebalı Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bilecik

Kanser tedavisi için yapılan araştırmalarda kullanılan kemoterapötik ilaçların yüksek dozları sitotoksik etki gösterebilmektedir. Bu etki kombine tedavi ile ilaçların daha düşük dozları kullanılarak ortadan kaldırılabilmektedir. Yaptığımız çalışmada literatürde ilk defa DNA metil transferaz (DNMTi) inhibitörü olan Zebularinin sitotoksik etkisinin anti-kanser etkili bir ilaç olan Kafeik asit fenil ester (CAPE) ile kombinasyonları kullanılarak sitotoksik etkinin ortadan kaldırılması ve kanser hücrelerinin öldürülmesinde etkinliğin artırılması amaçlanmaktadır. Daha sonrasında bu ilaçların apoptotik yolda etkili genlerin (TP53, kaspaz-9, kaspaz-8, kaspaz-3) metilasyon mekanizmaları üzerindeki değişikliklerin araştırılması hedeflenmiştir. MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattı kullanılarak hücre kültürü yapılmıştır. İlaç dozlarının belirlenmesi amacıyla MTT testi ve ilaçların hücre canlılığı üzerine etkilerini belirlemek için de sağkalım testleri yapılmıştır. Sonrasında hücrelerden DNA izole edilerek apoptotik yolda etkili genlerin metilasyon durumlarını belirlemek için metilasyon spesifik PCR (MSP) yöntemi kullanılmıştır. Elde edilen bulgular neticesinde uygulanan Zebularin-CAPE kombine tedavi sonrasında sitotoksik etki gözükmediği ortaya çıkmıştır. İlaçların tek kullanımlarına göre de kombine tedavinin daha etkili olduğu gösterilmiştir. MSP sonucunda elde edilen verilerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında apoptotik yolda etkili olan TP53 %50 unmetile ($p<0.05$), kaspaz-9 %70 unmetile ($p<0.001$), kaspaz-8 %60 unmetile ($p<0.01$), ve kaspaz-3'te %60 unmetile ($p<0.01$) oranında gözlenen metilasyon değişimlerinin anlamlı sonuçlar verdiği görülmüştür. Çalışmamızda

elde edilen veriler sonucunda kombine tedavi uygulamasında kullanılan ilaçların tek kullanıldıklarında gerekli olan dozlardan daha az doz uygulaması yapılmaktadır. Bunun sonucunda da yüksek dozlarda meydana gelen sitotoksik etki ortadan kalkmaktadır ve daha etkin bir tedavi gözlenmektedir. Bu da kemoterapide başarı oranını artırmaktadır. Yaptığımız çalışma kemoterapide karşılaşılan sorunlardan birisi olan toksik etkinin ortadan kaldırılması açısından önemli bir çalışmadır.

Analysis of Cytotoxic Effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) and DNA Methyltransferase Inhibitor (DNMTi) Zebularine on MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Line and its Control in Epigenetic Continuum

Eroğlu Onur, Güvenir Çelik Esin, Çelen Merve, Karabiçici Mustafa
Bilecik Şeyh Edebalı University, Faculty of Science and Letters, Department of Molecular Biology & Genetics, Bilecik/Turkey

High dose chemotherapeutic drugs used in studies on cancer treatment may exhibit cytotoxic effect. This effect can be annihilated by applying lower dosage through combined therapy. This study aims to remove cytotoxic effect and increase efficiency in killing cancer cells by applying, combinations of cytotoxic effect of DNMT inhibitor Zebularine with CAPE, for the first time in the literature. Another purpose of this study is to examine changes in methylation mechanisms of the effective genes (TP53, caspase-9, caspase-8, caspase-3) in apoptotic pathway. Cell culture was contrived via MDA-MB-231 breast cancer cell line. In order to determine drug doses, MTT was conducted, also determine the effects of drugs in cell vitality, recovery tests were carried out. Then, methylation specific PCR (MSP) method was applied to detect methylation status of effective genes in apoptotic pathway. After applying Zebularine-CAPE combined therapy no cytotoxic effect was seen. Furthermore, combined therapy is more efficient than single therapy. According to the MSP findings, methylation changes at the ratio of 50% unmethylated in TP53 ($p<0.05$), 70% in caspase-9 ($p<0.001$), 60% in caspase-8 ($p<0.01$) and 60% in caspase-3 ($p<0.01$) have shown significant results compared to the control group. As a result of the findings of this study, drugs used in combined therapy may be used less in the single use of same drugs. Consequently, cytotoxic effect of high doses have been eliminated and a more efficient treatment has been accomplished and this enhances the success rate of chemotherapy. This study is significant in terms of abolishing toxic effect problem of chemotherapy.

PS-11 10

Kromatin immunopresipitasyon sekanslama ile Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında histon modifikasyonları analizi

Fidan Begüm¹, Karacan İlker¹, Özdoğan Huri², Uğurlu Serdal², Seyahi Emire², Erdem Gökçe¹, Tahir Turanlı Eda¹

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CCGTCT ACAGTGT ACACCATCT GGAAGTGA AAGAGATAGAA AGGCTT CACTCT CACTCA AGGCGG GGCTAG CGTGAA AAGGCA TTTA AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CCGTCT ACAGTGT ACACCATCT GGAAGTGA AAGAGATAGAA AGGCTT CACTCT CACTCA AGGCGG GGCTAG AGTG TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CCGTCT ACAGTGT ACACCATCT GGAAGTGA AAGAGATAGAA AGGCTT CACTCT CACTCA AGGCGG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



¹*İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye*

MEFV geninde Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığıyla ilişkili 200'den fazla varyasyon rapor edilmiştir. MEFV gen ekspresyonunun AAA hastalarında genellikle daha düşük olduğu, atak dönemlerinde daha da düştüğü görülmüştür. Ayrıca ekzon-2 MEFV metilasyonunun AAA hastalarında daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın amacı, inflamatuvar ataklı ve ataksız dönemlerde AAA hastalarındaki ve sağlıklı kontrollerdeki histon modifikasyonlarının incelenerek, AAA hastalarındaki kromatin dinamiğinin araştırılmasıdır. Bu amaçla, hem ataklı hem ataksız dönemde 10 AAA hastası ve yaş ve cinsiyet uyumlu 10 sağlıklı kontrolün kanından periferik kan mononükleer hücreler (PBMC) izole edilerek modifiye bölgelerin zenginleştirilmesi için modifikasyon spesifik antikorlarla (trimetilasyon(me) H3K9 ve trimetilasyon(me) H3K4) kromatin immünopresipitasyon (ChIP) gerçekleştirilmiştir. ChIP, yüksek çıktılı sekanslama (ChIP-Seq) ile birleştirilip, Illumina-HiSeq 2500'den (50 bp'de, tek uç sekanslama, 177,447,268 baz) oluşturulmuştur. Aday genom bölgeleri ChIP-seq datasının biyoinformatik analizleriyle tespit edilmiş, histon kompozisyonundaki anlamlı değişiklikler standart PCR ile valide edilmiştir. SICER analizi sonucunda H3K4me3 modifikasyonunun ataklı dönemdeki AAA hastalarının MEFV ve otoinflamasyon ilişkili genlerinde (AP1S3, IL10RA, IL10RB, LPIN2, MVK, NLRP3, PLCG2, PSTPIP1, RBCK1, SH3BP2, SLC29A2, TMEM173, TNFRSF1A, TNFRSF11A), çoğunlukla da promotor bölgelerinde zenginleşmiş olduğu, H3K9me3 için ise pik olmadığı gözlenmiştir (FDR<0,01). MEFV ve birçok otoinflamasyon ilişkili gende H3K4me3 artışı, epigenetik modifikasyonların AAA hastalarındaki inflamasyon progresyonunda rolü olabileceğini işaret etmektedir ve sonraki çalışmalarla analiz edilmesi gerekmektedir.

Analysis of histone modifications in Familial Mediterranean Fever patients using chromatin immunoprecipitation sequencing

Fidan Begüm¹, Karacan İlker¹, Özdoğan Huri², Uğurlu Serdal², Seyahi Emire², Erdem Gökçe¹, Tahir Turanlı Eda¹

¹*İstanbul Technical University, Faculty of Science and Letters, Molecular Biology and Genetics Department, İstanbul, Turkey*

²*İstanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, İstanbul, Turkey*

There are more than 200 Familial Mediterranean Fever (FMF)-associated variations reported in MEFV gene. Given that MEFV gene expression levels are generally low in FMF patients, being even lower during attacks, and exon-2 of MEFV methylation level was found to be higher in FMF patients; we aimed to analyse histone modifications in FMF patients during inflammatory attack and attack-free periods, and healthy controls, in order to explore more of the chromatin dynamics of FMF patients. 10 FMF patients during the attack and attack-free periods and 10 age and gender-matched

healthy volunteers were included in the study. Modification-specific antibodies (trimethylation(me) H3K9 and trimethylation(me) H3K4) were used for chromatin immunoprecipitation (ChIP) to enrich modified regions in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) isolated from peripheral blood. ChIP was combined with high throughput sequencing (ChIP-Seq) and was generated (177,447,268 bases) from one Illumina-HiSeq 2500 lane at 50 bp, single end sequence. Candidate genome regions were detected via bioinformatic analysis of the ChIP-seq data and any significant change in histone composition was validated by standard PCR. H3K4me3 modification enriched regions on MEFV and autoinflammation related genes (AP1S3, IL10RA, IL10RB, LPIN2, MVK, NLRP3, PLCG2, PSTPIP1, RBCK1, SH3BP2, SLC29A2, TMEM173, TNFRSF1A, TNFRSF11A) at mostly promoter regions in FMF patients during attack were detected, whereas there were no peaks for H3K9me3 (FDR<0,01) based on SICER analysis. Enrichment of H3K4me3 in MEFV and several autoinflammatory disease-related genes suggests that epigenetic modifications may have a role in progression of inflammation in FMF patients, which require further analysis.

PS-11 11

miR-151a-3p Regulation of the ADAMTS1 expression at Acute Hypoxia

Mehmet Zeynel Çilek¹, Serdar Abidin Gurses², Turgay Kilic², Filiz Gulsen³, Ceyda Okudu⁴, Mehri Igci⁵

¹*Zirve University, Emine Bahaeddin Nakiboglu School of Medicine, Department of Medical Genetics, Gaziantep, Turkey*

²*Zirve University, Emine Bahaeddin Nakiboglu School of Medicine, Department of Medical Biology, Gaziantep, Turkey*

³*Zirve University, Institute for Health Sciences, Department of Medical Biochemistry, Gaziantep, Turkey*

⁴*Zirve University, Emine Bahaeddin Nakiboglu School of Medicine, Medical Sciences Research Center, Gaziantep, Turkey*

⁵*Gaziantep University, School of Medicine, Department of Medical Biology*

The ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif) family are a group of 19 extracellular, secreted proteases. ADAMTSs have been reported dysregulated in various cancers. Previously we reported the induction of ADAMTS1 in endothelial cells under hypoxia involved HIF-1 binding to its promoter. The pattern of the expression was interestingly different from the HIF-1 targeted genes and was specific to only endothelial cells. The expression started to increase as early as 1 hour, peaked at 3 hours and returned back to normoxia levels at 24 hours. The other HIF-1 targeted genes expression starts at 12 hours even at anoxia and exists when the hypoxic condition finishes. The transient induction mode of ADAMTS1 under hypoxia may indicate its unique role in acute ischemia. MicroRNA-210: a

unique and pleiotropic hypoxamir. It is reported that miR-151a-3p upregulated in hypoxia. Aim of this study is to examine the relation between miR-151a-3p and ADAMTS1 expression level at hypoxic HUVECs. HUVECs were cultured at normoxia and hypoxia condition (1h, 3h, 6h, 12h, 24h) and miRNA and mRNA were extracted. They were reverse-transcribed then a qRT-PCR was performed for ADAMTS1, HIF1, miR-151a-3p and hsa-mir-210-3p expression. GAPDH, SNOR 44 and SNOR48 were used for internal control. miR-151a-3p expression pattern is similarly same to both of these genes peaked at 3h and decreased at 24h. hsa-mir-210-3p expression was linearly increased as expected. miR-151a-3p may control the unique expression pattern of ADAMTS1.

**This research is supported by TUBITAK-ARDEB -3501 – Project Number: 113S950 to MZC*

PS-11 12

Larenks kanserli hastalarda DAPK (Death-Associated Protein Kinase) ve MGMT (O-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase) genlerinin promoter bölgesindeki metilasyon seviyelerinin incelenmesi

DEMOKAN Semra¹, Cömert Sevde¹, Özkökleşen Cansu¹, Yalnız Kayım Zübeyde¹, Enver Necati², Uluşan Murat², Dalay Nejat¹

¹istanbul üniversitesi, onkoloji enstitüsü, temel onkoloji abd, istanbul

²istanbul üniversitesi, istanbul tıp fakültesi, cerrahi tıp bilimleri, kulak burun boğaz hastalıkları abd, istanbul

Kanser gelişiminde rol oynadığı bilinen epigenetik mekanizmalardan biri tümör baskılayıcı genlerin promoter bölgelerinde meydana gelen DNA metilasyonudur. 9. kromozomda yer alan death-associated protein kinase (DAPK) geni hücre ölümü ve otofaji ile bağlantılı birçok mekanizma ve yolakta görev yapmaktadır. DNA tamir genlerinin promoter bölgelerinde gözlenen metilasyon değişiklikleri de kanser oluşum sebeplerinden biridir. 10. kromozomda lokalize olan ve DNA'da bulunan alkil gruplarını uzaklaştıran bir protein kodlayan O-6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) geni susturulduğunda DNA tamiri olmayacağı için mutasyonlar birikmektedir. Literatürde larenks kanseri ile DAPK ve MGMT geninin ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. MGMT geninin promoter hipermetilasyonu glioblastoma ve akciğer kanseri, DAPK geninin promoter hipermetilasyonu ise merkezi sinir sistemi tümörlerinde, akciğer kanseri, meme kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde bildirilmiştir. Çalışmamızda DAPK ve MGMT genlerinin promoter metilasyon seviyeleri ile larenks kanseri (LC) arasındaki ilişki araştırılmıştır. LC tanısı almış 60 hastaya ait tümör doku örneklerinde DAPK ve MGMT genlerinin promoter bölgelerinde metilasyon durumu, DNA izolasyonu ve bisülfid modifikasyon sonrası metilasyon spesifik PCR (MS-PCR) yöntemi ile incelenmiştir. LC hastalarına ait tümör dokularındaki DAPK ve MGMT genlerinin promoterlerinde metilasyon oranı sırasıyla %55 (33/60) ve %98,33

(59/60) olarak bulunmuştur. Klinik verilerle ilişkileri incelendiğinde DAPK ve MGMT genlerinin metilasyon seviyeleri ile klinik parametreler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Promoter metilasyonunun LC oluşumunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmamızda DAPK ve MGMT genlerinin, literatürle uyumlu olarak yüksek oranda metile olduğunun bulunması, bu genlerin LC karsinogenezinde rol oynayan önemli birer aday biyobelirteç olabileceğine işaret etmektedir. Araştırmamız daha geniş bir hasta grubunu kapsayacak şekilde devam etmektedir.

Investigation of the promoter methylation status of DAPK (Death-associated protein kinase) and MGMT (O-6-Methylguanine-DNA methyltransferase) genes in larynx cancer patients

DEMOKAN Semra¹, Cömert Sevde¹, Özkökleşen Cansu¹, Yalnız Kayım Zübeyde¹, Enver Necati², Ulusan Murat², Dalay Nejat¹

*istanbul university, oncology institute, department of basic oncology,
istanbul*

*²istanbul university, istanbul faculty of medicine, head and neck surgery,
department of otolaryngology, istanbul*

DNA methylation in the promoter regions of tumor suppressor genes is an important epigenetic mechanism leading to cancer development. The death-associated-protein kinase (DAPK) gene, localized on chromosome 9 is involved in various mechanisms linked to cell death and autophagy. Inactivation of DNA repair genes due to the methylation in the promoter region, is one of the causes of carcinogenesis. The O-6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) gene, localized on chromosome 10 codes for a protein which removes the alkyl groups from DNA. Silencing of MGMT results in the accumulation of mutations and it has been observed in glioblastoma and lung cancer. DAPK gene promoter methylation was shown in various cancer types such as central nervous systems tumors, lung and breast cancer. In this study, DAPK and MGMT genes' promoter methylation status were investigated, in larynx cancer (LC) patients. Methylation of the DAPK and MGMT genes were analyzed by bisulfite modification/methylation-specific PCR in tumor tissues from 60 LC patients. The DAPK and MGMT genes' promoters were methylated in 55% (33/60) and 98.33% (59/60) of the tumor samples in LC patients, respectively. However, no significant association was observed between the clinical parameters and the methylation levels of the DAPK and MGMT genes. Our study suggests that the methylation levels of the DAPK and MGMT gene promoters are high in LC which is in accordance with the literature, and the methylation rates of these genes may provide a suitable biomarker in LC. Our study is still in progress to include a larger cohort of patients.

Moleküler Sinir Bilim
Molecular Neurology

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTACG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTACTG CCGGTACTG
ACACCATCT ACACCATCT
GGAGTTG GGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-12 01

Freidreich ataksisi ve Spinocerebellar Ataksi Tip 1,2,3 ve 6'nın Genotipik ve Fenotipik Özellikleri

Bengi Boz Pınar¹, Koç Filiz², Kocatürk Sel Sabriye³, Güzel Ali İrfan⁴, Kasap Halil³

¹Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Adana,Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Adana,Türkiye

⁴Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada klinik, elektrofizyolojik bulgular ışığında hereditör ataksi olarak değerlendirilen olguların moleküler genetik incelemeleri de dikkate alınarak Freidreich Ataksisi (FA) ve otozomal dominant Spino Serebellar Ataksi (SCA) 1,2,3 ve 6 açısından genotipik ve fenotipik yönden irdelenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya Nöroloji kliniğine başvuran, klinik, laboratuvar ve elektrofizyolojik bulgular eşliğinde hereditör serebellar ataksi olarak tanınan 129 indeks olgu yanı sıra aile taraması sonucu 15 kardeş hasta (toplam144 olgu) alınmış ve genetik analizleri yapılmıştır. Olguların ayrıntılı fizik ve nörolojik muayene, pedigrisi analizi, elektronörografi, uyarılmış potansiyel çalışmaları, serebral – spinal manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve ekokardiyografik incelemeleri yapılmıştır. Hastalardan kan örneği alınarak Freidreich ataksisi yanı sıra SCA 1,2,3 ve 6 açısından moleküler genetik çalışmalar yapılmış, verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: Olguların % 50'ye yakını Freidreich ataksisi olarak tanınırken iki olgu SCA 1, iki olgu ise SCA 6 olarak tanınmıştır.

Yorum: Serimizde hereditör zeminde gelişen serebellar ataksili olguların %47,2 sini FA'lı hastalar oluşturmuş olup otozomal dominant kalıtılan spinocerebellar ataksilerden SCA1 ve SCA6 birer ailede saptanmıştır. Bu veriler hereditör zeminde geliştiğini düşündüğümüz serebellar ataksili bir hasta ile karşı karşıya kaldığımızda olgunun öncelikli olarak FA yönünden değerlendirmemiz gerektiğini göstermektedir.

Determination of genotypic and phenotypic characteristics of FA and DSCA 1,2,3 and 6

Bengi Boz Pınar¹, Koç Filiz², Kocatürk Sel Sabriye³, Güzel Ali İrfan⁴, Kasap Halil³

¹Adana Numune Education ve Research Hospital, Neurology Department, Adana,Turkey

²Cukurova University School of Medicine, Department of Neurology, Adana Turkey

³Cukurova University School of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Adana, Turkey

⁴Recep Tayyip Erdoğan University School of Medicine Department of Medical Biology, Rize, Turkey

Purpose: In the present study, our aim was to analyse genotypic characteristics of Freidreich Ataxia and autosomal dominant ataxias (such as ODSCA 1,2,3,6) with molecular and biological methods in hereditary cerebellar ataxia considering as clinical and electrophysiological findings.

Study sample and Method: The study included 129 indexed case, who applied to neurology department and were diagnosed with hereditary cerebellar ataxia through clinical, laboratory and electrophysiological findings, as well as 15 sibling patients determined through family scanning (144 cases in total), and their genetic analyses were also performed. Detailed physical and neurological examination, pedigree analysis, electroneurography, evoked potentials, cerebral – spinal magnetic resonance imaging (MR) and echocardiographic analyses were performed for all cases. Blood samples were collected from patients and SCA 1,2,3 and 6 genotypic characteristics were investigated. SPSS 17.0 packet software was used for the statistical analyses.

Findings: Almost 50% of patients were defined as FA. Moreover, two ODSCA 1 and one ODSCA 6 cases were detected.

Conclusion: In our series, patients with FA are consisted 47.2 % of patients developed in hereditary cerebellar ataxia ground and autosomal dominant-linked SCA1 and SCA6 are each detected in one family. These data suggest that when we faced with a patient that have cerebellar ataxia developing on a hereditary basis we should be primarily examined for FA.

TCCACG AACGGG CGTGAA AGTG TCCACG AACGGG CGTGAA
AGCTGT AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA TTGA
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG AGCG
TATCCA CTGCTC CAGTAT CAGTAT CAGTAT CAGTAT
ACACCATCT CAGTAT CAGTAT CAGTAT CAGTAT
GAGGTT GAGGTT GAGGTT GAGGTT GAGGTT
ATAAGGTT GAGGTT GAGGTT GAGGTT GAGGTT
AAGAGATAGAA CAGCT CAGCT CAGCT CAGCT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CAGGTT CAGGTT CAGGTT
AGGCGG TAGAGC TCGT TCGT TCGT TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-12 02

Çocukluk çağı bipolar bozukluğunda dopamin D2 reseptörü (DRD2) rs6275 ve katekol-O-metil transferaz (COMT) Val158Met gen polimorfizmlerinin incelenmesi

Cengiz Müjgan¹, Bayoğlu Burcu¹, Karaçetin Gül², Aksoyer Saadet Büşra¹, Eseroğlu Tuğba², Elagöz Yüksel Mine², Erkıran Murat², Demir Türkay³

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Bölümü, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul

Bipolar bozukluk (BB) en az bir manik, hipomanik veya karma atakla kendini gösteren klinik bir durumdur. BB'nin erken başlangıçlı formunda genetik etkenler önemli yer tutmaktadır. Dopamin reseptörleri (DRD); bellek, öğrenme, motivasyon ve nöroendokrin sinyalizasyonda görevli reseptörlerdir. DRD2 rs6275 polimorfizminin, DRD2 transkriptinin stabilitesini etkilediği gösterilmiştir. Katekol-O-Metil transferaz (COMT), katekolaminleri inaktive eden bir enzimdir ve Val158Met polimorfizmi enzim aktivitesini etkilemektedir. Çalışmamızın amacı, çocukluk çağı BB gözlenmiş hastalarda DRD2 ve COMT gen varyantlarının hastalığın klinik gelişimi ile olan ilişkisini araştırmaktır. Çalışmamız, çocukluk çağı BB tanısı almış 38 hasta ve 31 sağlıklı kontrol ile yapıldı. DRD2 rs6275 ve COMT Val158Met gen polimorfizmleri RT-PCR yöntemi ile saptandı. BB şiddetini belirlemek için Young Mani Derecelendirme Ölçeğinden (YMRS) yararlanıldı. Hasta ve kontrol grupları, DRD2 rs6275 genotip ve allel frekansları açısından karşılaştırıldığında, genotip sıklıkları açısından istatistiksel olarak sınırda anlamlı fark bulunurken ($p=0.052$), allel frekansları açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.08$). Hasta ve kontrol grupları, COMT Val158Met genotip ve allel frekansları açısından karşılaştırıldığında, genotip ve allel sıklıkları açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). YMRS skoru cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, YMRS skoru kadınlarda daha yüksek olarak gözlemlendi ancak istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşamadı ($p=0.65$). DRD2 rs6275 ve COMT Val158Met genotip frekansları YMRS skorları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Sonuç olarak, hasta ve kontrol grupları arasında COMT Val158Met genotip sıklıkları açısından anlamlı fark bulunmaması Val158Met polimorfizminin hastalık patogenezi etkilemediğini ancak DRD2 rs6275 genotip sıklıkları açısından sınırda anlamlı fark bulunması, rs6275 varyantlarının çocukluk çağı BB gelişimi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. COMT Val158Met genotip sıklığının BB ile ilişkili bulunmaması hasta sayısının sınırlı olmasından kaynaklanabilir.

Investigation of dopamine D2 receptor (DRD2) rs6275 and catechol-O-methyl transferase (COMT) Val158Met gene polymorphisms in childhood bipolar disorder

Cengiz Müjgan¹, Bayoğlu Burcu¹, Karaçetin Gül², Aksoyer Saadet Büşra¹, Eseroğlu Tuğba², Elagöz Yüksel Mine², Erkıran Murat², Demir Türkay³

¹Department of Medical Biology, Cerrahpaşa Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey

²Department of Child and Adolescent Psychiatry, Bakırköy Training and Research Hospital for Psychiatry Neurology and Neurosurgery, Istanbul, Turkey

³Department of Child and Adolescent Psychiatry, Cerrahpaşa Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Bipolar disorder (BD) is a clinical condition that manifests itself at least one manic, hypomanic or mixed attacks. Genetic factors play important roles in early-onset BD. Dopamine receptors (DRD), function in some neurological processes such as memory, learning, motivation and regulation of neuroendocrine signaling. DRD2 receptor has been shown to affect DRD2 transcript stability. Catechol-O-Methyl transferase (COMT) enzyme inactivates catecholamins and Val158Met polymorphism influences enzyme activity. The aim of this study is to investigate DRD2 and COMT gene variants in clinical development of childhood BD. In this study, 38 childhood BD patients and 31 healthy controls were used. DRD2 rs6275 and COMT Val158Met polymorphisms were determined by RT-PCR. Young Mani Rating Scale (YMRS) was used to determine severity of BD. For DRD2 rs6275 polymorphism, although there was a statistically borderline significant difference in the genotype frequencies between childhood BD patients and controls ($p=0.052$), no significant relationship was observed in allele frequencies ($p=0.08$). For COMT Val158Met polymorphism, genotype and allele frequencies did not differ between patient and control groups ($p>0.05$). YMRS scores were found to be higher in women, however it did not reach to a statistical significance ($p=0.65$). There was also no significant difference when DRD2 rs6275 and COMT Val158Met genotypes were compared with YMRS scores ($p>0.05$). In conclusion, we suggest that, although COMT Val158Met polymorphism is not associated with childhood BD pathogenesis, DRD2 rs6275 genotypes may affect the development of childhood BD. The lack of association of COMT Val158Met polymorphism may be due to the limited number of patients.

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTITA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTGAG GGACAG GGACAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTATCTG CGGTATCTG
ACACCATCT ACACCATCT
GGAGTG GGAGTG
ATAAGGTTG ATAAGGTTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGTT AGGCCG TGGGTT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-12 03

Erken başlangıçlı şizofrenide BDNF geni Val66Met ve DRD2/ANKK1 geni Taq1A (rs1800497) varyantlarının rolü

Demir Türkay¹, Karaçetin Gül², Bayoğlu Burcu³, Aksoyer Saadet Büşra³, Özdemir Melike², Eseroğlu Tuğba², Elagöz Yüksel Mine², Erkıran Murat², Cengiz Müjgan³

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul*

²*Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Bölümü, İstanbul*

³*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul*

Şizofreni halüsinasyon, hezeyan, düşünce, konuşma bozuklukları ve motor anomalilerin bulunduğu nörogelişimsel bir hastalıktır. Semptomların 18 yaşından önce başlaması erken başlangıçlı şizofreni (EBŞ) olarak adlandırılmaktadır. Beyin-türevli nörotrofik faktör (BDNF) nöronların sağkalımını destekleyen, yeni nöronların, büyüme/farklılaşmasını teşvik eden bir büyüme faktörüdür. Dopamin reseptörleri, hafıza, öğrenme, motivasyon, bilişsel ve nöroendokrin sinyalizasyonda işlev gören G-proteine bağlı reseptörlerdir. Çalışmamızın amacı, EBŞ gözlenmiş hastalarda BDNF ve DRD2/ANKK1 gen polimorfizmlerinin hastalığın klinik gelişimi ile olan ilişkisini saptamaktır. Çalışmamız, EBŞ tanılı 50 hasta ve 30 sağlıklı kontrol ile yapıldı. BDNF Val66Met (rs6265) ve DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) gen polimorfizmleri RT-PCR yöntemi ile saptandı. EBŞ şiddetini belirlemek için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinden (PANSS) yararlanıldı. Hasta ve kontrol grupları, BDNF Val66Met genotip/allel frekansları açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grupları, DRD2/ANKK1 rs1800497 genotip/allel frekansları açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi ($p=0.047$, 0.014). PANSS skoru cinsiyet ile karşılaştırıldığında, kadınlarda daha yüksek olarak saptandı ancak istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşamadı ($p=0.63$). BDNF ve DRD2/ANKK1 genotip frekansları PANSS skorları ile karşılaştırıldığında, PANSS skoru BDNF AA (Met/Met) genotipine sahip hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.031$), ancak DRD2/ANKK1 Taq1A genotipleri ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Sonuç olarak, EBŞ hasta ve kontrol grupları arasında DRD2/ANKK1 rs1800497 genotip sıklıkları açısından anlamlı bir fark bulunması, DRD2/ANKK1 rs1800497 polimorfizminin EBŞ gelişimi ile ilişkili olduğunu, BDNF Val66Met genotip sıklıkları açısından anlamlı fark bulunmaması ancak PANSS skorunun BDNF varyant genotipi ile ilişkili bulunması Val66Met polimorfizminin EBŞ prognozunu etkileyebileceğini düşündürmektedir. BDNF Val66Met genotip sıklığının EBŞ ile ilişkili bulunmaması çalışma grubunun sınırlı sayıda olmasından kaynaklanabilir.

Roles of BDNF gene Val66Met and DRD2/ANKK1 gene Taq1A (rs1800497) variants in early-onset schizophrenia

Demir Türkay¹, Karaçetin Gül², Bayoğlu Burcu³, Aksoyer Saadet Büşra³, Özdemir Melike², Eseroğlu Tuğba², Elagöz Yüksel Mine², Erkıran Murat², Cengiz Müjgan³

¹*Department of Child and Adolescent Psychiatry, Cerrahpaşa Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey*

²*Department of Child and Adolescent Psychiatry, Bakırköy Training and Research Hospital for Psychiatry Neurology and Neurosurgery, Istanbul, Turkey*

³*Department of Medical Biology, Cerrahpaşa Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey*

Schizophrenia is a neurodevelopmental disorder in which hallucinations, delusions, delusional thoughts, speech disorders and motor abnormalities are observed. If symptoms start before the age of 18, it is called early-onset schizophrenia (EOS). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a growth factor supporting neuronal survival, new neuron growth and differentiation. Dopamine receptors (DRD) are G-protein coupled receptors functioning in memory, learning, motivation, cognition, and neuroendocrine signaling. The aim of this study is to investigate BDNF and DRD2/ANKK1 gene variants in EOS development. In this study, 50 EOS patients and 30 healthy controls were used. BDNF Val66Met (rs6265) and DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) polymorphisms were determined by RT-PCR. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was used to determine EOS severity. No significant relationship was observed in genotype/allele frequencies of BDNF Val66Met polymorphism between EOS patients and controls ($p>0.05$). For DRD2/ANKK1 rs1800497 polymorphism, there was a significant difference in both genotype/allele frequencies between patients and controls ($p=0.047$, 0.014). PANSS scores were higher in women, however it did not reach to a significant level ($p=0.63$). PANSS scores were significantly higher in BDNF AA (Met/Met) genotype carriers ($p=0.031$). However, there was no significant difference when DRD2/ANKK1 Taq1A genotypes were compared with PANSS scores ($p>0.05$). In conclusion, we suggest that, DRD2/ANKK1 rs1800497 genotypes may affect EOS development. However, although BDNF Val66Met polymorphism is not associated with EOS, BDNF variant genotype were associated with PANSS scores suggesting a potential positive relation with EOS prognosis. Lack of association of BDNF Val66Met polymorphism may be due to limited number of patients.

Kök Hücre Biyolojisi ve Regeneratif Tıp
Stem Cell Biology and Regenerative
Medicine



PS-13 01

Monosodyum glutamat ve maya ekstraktının mezenkimal kök hücreler üzerinde sitotoksik etkisi yoktur

Dal Sinem¹, Arslan Sümeyye², Nurol Nejat Kaan³, Göktepe Tutku³,
Çoban Zehra Dilşad⁴, Altaylı Ertan⁴, Güran Şefik⁴

¹Erzurum Teknik Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

²Gümüşhane Üniversitesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü

³Bartın Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

⁴Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Biyoloji A.D.Bşk. Işığ Ankara

Monosodyum glutamat (MSG) ve maya ekstraktı gibi gıda katkıları koruma, tad ve görünüşü cazip hale getirme amacı ile yiyeceklere eklenir. MSG glutamik asidin sodyum tuzudur. Amerikan Gıda ve İlaç Teşkilatı MSG'nin gıdada kullanımının güvenli olduğunu bildirmiştir. İnsanlarda yaygın inaniş aşırı doz MSG kullanımının baş ağrısı ve sıkıntı oluşturduğu yönündedir. Maya ekstraktı mayanın hücre içeriğinden elde edilir ve gıda katkı maddesi, tat artırıcı veya bakteri kültür ortamında besin olarak kullanılır. Maya ekstraktında glutamik asit ve yüksek oranda sodyum iyonu vardır ve solüsyon MSG'ye benzer. Son yapılan çalışmalarda kök hücreler toksisite alanındaki testlerde geniş ölçüde kullanılmaktadır. İnsan mezenkimal kök hücrelerinden (MKH) farkedirılan "in vitro" modellerde çeşitli maddelerin insan üzerine sitotoksik etkileri incelenmektedir. MKH, multipotent yapıda stromal hücreleridir. Başta osteoblastlar, kondrositler, miyositler ve adipositler olmak üzere çeşitli farklı hücre tiplerine dönüşebilirler. MKH'nin doku ve organ rejenerasyonunda ve onarımında rolü vardır. Çalışmamızda günlük diyetle alınan gıda katkılarından MSG ve maya ekstraktının insan MKH'ler üzerinde olabilecek sitotoksik etkileri hücre kültürde "in vitro" olarak analiz edilmiştir. Bu amaçla hücreler XTT 2,3-Bis-(2-Methoxy-4-Nitro-5-Sulfophenyl)-2H-Tetrazolium-5-Carboxanilide) analizine alınmıştır. XTT analizi sonuçlarına göre farklı konsantrasyonlarda MSG (1000, 2000, 3000, 4000, 5000 µg/ml) ve maya ekstraktı (0.5, 1, 2, 3 gr/l) uygulamanın insan MKH üzerinde sitotoksik etki yaratmadığı saptanmıştır. Sonuçlarımız MSG ve maya ekstraktının gıda endüstrisinde kullanımın güvenli olduğunu belirten uluslar arası yaygın kabulü destekler niteliktedir.

Monosodium glutamate and yeast extract has no cytotoxic affect on Mesenchymal stem cells in vitro

Dal Sinem¹, Arslan Sümeyye², Nurol Nejat Kaan³, Göktepe Tutku³,
Çoban Zehra Dilşad⁴, Altaylı Ertan⁴, Güran Şefik⁴

¹Erzurum Technical University, Department of Molecular Biology and Genetics

²Gümüşhane University, Department of Genetics and Bioengineering

³Bartın University, Department of Molecular Biology and Genetics

⁴Gülhane Military Medical Academy, Department of Medical Biology, Ankara

Food additives like monosodium glutamate (MSG) and yeast extract are substances added to food to preserve flavor or enhance its taste and appearance. MSG is the sodium salt of glutamic acid. The FDA has given MSG its generally recognized as safe designation. Yeast extracts made by extracting the self cell contents; they are used as food additives or flavourings, or as nutrients for bacterial culture media. Yeast extracts contain glutamic acid, which, in solution with sodium ions, is the same as monosodium glutamate. In recent studies, human mesenchymal stem cells (MSCs) are widely used in the field of toxicity testing. Human stem cell-derived in vitro models hold great potential for the development of biologically relevant models for evaluating the toxicity of substances to humans. MSCs are multipotent stromal cells that can differentiate into a variety of cell types, including: osteoblasts, chondrocytes, myocytes and adipocytes. MSC is a main type of stem cell in tissue and organ regeneration and maintenance. So, the possible cytotoxic effects of monosodium glutamate and yeast extract used as food additives in daily diet were analyzed on human MSC culture "in vitro". For this purpose XTT analyses were used in cell culture. XTT analyses results in different monosodium glutamate (1000, 2000, 3000, 4000, 5000 µg/ml) and yeast extract (0.5, 1, 2, 3 gr/l) concentrations revealed that MSG and yeast extract has no cytotoxic affect on MSCs in vitro. Our results support the international common recognition of MSG and yeast extract as safe in uses food industry.

Hücre Yaşlanması ve Hücre Ölümü

Cell Aging and Cell Death



PS-14 01

Akciğer, meme, prostat ve serviks kanserleri üzerine farklı polaritelerde hazırlanan Salvia napifolia ekstraktlarının antikanser ve hücrel antioksidan potansiyellerinin belirlenmesi

Yumrutaş Önder¹, Öztuzcu Serdar², Pehlivan Mustafa³, Sökmen Münevver⁴, Bozgeyik İbrahim¹, Çevik Muammer Özgür⁵, Bozgeyik Esra², Temiz Ebru², Yumrutaş Pınar⁶, Arslan Ahmet²

¹Adıyaman Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Adıyaman

²Gaziantep Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gaziantep

³Gaziantep Üniversitesi Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Bölümü, Gaziantep

⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, Trabzon

⁵Adıyaman Üniversitesi Tıbbi Genetik, Ana Bilim Dalı, Adıyaman

⁶Gaziantep Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gaziantep

Bu çalışmada, akciğer, meme, prostat ve serviks kanser hücreleri üzerine Salvia napifolia'nın apolar-semipolar ve polar ekstraktların antikanser ve hücrel antioksidan potansiyellerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç için diklorometan ve metanol ekstraktlarının antiproliferatif etkileri ve uygun dozları MTT-metodu ile belirlenmiştir. Apoptoz ve hücre döngüsü testleri FACS ile belirlenmiştir. Ekstraktların kanser hücrelerinde DNA fragmentasyonu üzerine etkileri belirlenmiştir. Ayrıca, aynı hücreler üzerinde hücrel antioksidan aktiviteler test edilmiştir. Son olarak fenoliklerin belirlenmesi HPLC analiziyle yapılmıştır. Özellikle diklorometan ve metanol ekstraktlarının önemli antiproliferatif özellikler gösterdiği belirlenmiştir. Diklorometan ekstraktı akciğer, meme ve prostat kanseri üzerinde apoptozu indükleyici etkilerinin bulunduğu görülmüştür. Hücre döngüsü değerlendirildiğinde; akciğer hücrelerinde, diklorometan grubunda anöploid G2 evresinde azalma, metanol grubunda anöploid S fazında azalma ve anöploid G2 fazında artış, prostat kanseri hücrelerinde her iki grup için diploid G1 ve G2'de artış, serviks kanser hücrelerinde diklorometan grubunda diploid G2 ve anöploid G2 de artış anöploid G1'de azalış, metanol grubunda diploid G2 azalış anöploid G2 de düşük miktarda artış, meme kanseri hücrelerinde diklorometan grubunda anöploid S de azalış, metanol grubunda diploid S fazında azalış ve G1'de artış, anöploid G1 fazında artış ve G2'de azalış tespit edilmiştir. Hücrelerde DNA fragmentasyonu çoğunlukla sürüntü şeklinde gözlenmiştir. Ekstraktların hücrel antioksidan aktiviteleri testinde diklorometan ve metanol ekstraktları güçlü aktiviteler göstermiştir. HPLC analizlerinde beş farklı fenolik asit tespit edilmiştir. Çalışmamızda, semipolar ve polar S. napifolia ekstraktlarının önemli derecede antikanser ve hücrel antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Sonuç olarak, S. napifolia semipolar ve polar ekstraktlarının, aktif bileşikleri belirlendikten sonra tıp ve farmakoloji alanlarında, antikanser ve antioksidan özelliklerinden dolayı doğal yeni kaynaklar olarak kullanılabileceği

düşünülmektedir.

*Bu çalışma 112S572 nolu TÜBİTAK projesi tarafından desteklenmektedir

Anticancer and cellular antioxidant activities of Salvia napifolia extracts in different polarity on lung, breast, prostate and cervical cancer-cells

Yumrutaş Önder¹, Öztuzcu Serdar², Pehlivan Mustafa³, Sökmen Münevver⁴, Bozgeyik İbrahim¹, Çevik Muammer Özgür⁵, Bozgeyik Esra², Temiz Ebru², Yumrutaş Pınar⁶, Arslan Ahmet²

¹Department of Medical Biology, Adıyaman University, Adıyaman, Turkey

²Department of Medical Biology, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

³Department of Medicinal and aromatic plants, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

⁴Department Of Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

⁵Department of Medical Genetic, Adıyaman University, Adıyaman, Turkey

⁶Gaziantep University, Department of Chest Diseases, Gaziantep, Turkey

In this study, we aimed to determine anticancer and cellular antioxidant potentials of apolar-semi polar and polar extracts of Salvia napifolia on lung, breast, prostate and cervical cancer-cells. For this aim, anti-proliferative effects and optimum doses of hexane, dichloromethane, and methanol extracts were determined by MTT assay. Apoptosis and cell cycle were determined by flow cytometry. DNA fragmentation and cellular antioxidant activities were determined. Phenolic acids contents of extracts were determined by HPLC method. Dichloromethane and methanol extracts showed strong anti-proliferative effects. Dichloromethane induced apoptosis in lung, breast and prostate cancer cells. In the cell cycle assay, lung cancer cells in aneuploid G2 decreased after treatment of dichloromethane extract. Cells in aneuploid S phase decreased and cells in aneuploid G2 increased after treatment of methanol extract. Prostate cancer cells in diploid G1-G2 increased after treatment of extracts. Cervical cancer cells in diploid G2 and aneuploid G2 increased, whereas cells in aneuploid G1 decreased. Cells in aneuploid G2 increased after methanol extract treatment. Cells in aneuploid S decreased after treatment of dichloromethane extracts. Breast cancer cells in aneuploid G1 increased and cell in aneuploid G2 decreased after treatment of methanol extract. DNA fragmentations were observed generally in smear form. Dichloromethane and methanol extracts were exhibited powerful cellular antioxidant activities. Five phenolic acid were determined in methanol extract. In conclusion, dichloromethane and methanol extracts of S.napifolia have strong anticancer and cellular antioxidant activities. Thus, these extracts may be used as novel therapeutic agents in medicine and pharmacology after characterization of active compounds.

*This work was supported by TUBİTAK project no: 112S572



PS-14 02

Bortezomibinin insan lösemi kök hücresi üzerindeki apoptotik ve otofajik etkileri

Kaya başı Çağla¹, Yılmaz Süslüler Sunde¹, Balcı Tuğçe¹, Özmen Yelken
Besra¹, Ük Yasemin³, Şimşek Bahar³, Biray Avcı Çığır¹, Saydam
Güray², Gündüz Cumhur¹

¹Ege Üniversitesin Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Ege Üniversitesin Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

³*İzmir Özel Türk Koleji*

Lösemi; hematopoetik hücrelerin malin transformasyonu sonucu ortaya çıkan, kan ve kemik iliği hücrelerinde gözlenen, heterojen neoplastik hastalıklar grubudur. Miyeloid lösemilerin çoğu primitif seviyede hematopoezin bozulmasından kaynaklandığı ve lösemi kök hücrelerin normal hematopoetik kök hücrelerin malinant türevleri olduğu önerilmektedir. Lösemi kök hücreleri, dormansileri nedeniyle geleneksel kemoteraplere dirençlidirler. Geleneksel kemoterapiye dirençli relaps multipl miyeloma hastaları için kullanılan bortezomib, boronik asit dipeptid yapıda bir proteozom inhibitörüdür. Çalışmamızda insan lösemi kök hücre hattına bortezomib uygulanmasıyla gözlenen apoptotik ve otofajik değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bortezomibin insan lösemi kök hücre hattı (LSC) üzerindeki sitotoksik etkisini belirlemek amacıyla, hücreler bortezomibin uygun doz aralıkları (0,1 nM- 100 μ M) ile muamele edildi ve Cell Proliferation Reagent WST-1 testi ile belirlendi. Bortezomibin IC50 dozu ile muamele edilmiş LSC ve bortezomib uygulanmamış kontrol hücrelerindeki apoptotik değişimler AnnexinV-EGFP ile, otofajik değişimler Premo Autophagy kitleri ile değerlendirildi. Bortezomibin IC50 dozu LSC hücre hattında 12,79 μ M olarak hesaplandı. Kontrol hücreleriyle karşılaştırıldığında, LSC hücrelerinde bortezomibin apoptozu 2,095 kat indüklediği belirlendi. Bortezomibin IC50 dozu ile muamele edilen hücrelerde ise kontrol grubuna göre; 2,13 kat otofajik baskılanma olduğu belirlendi. Otofajik baskılanmanın hücrelerin apoptozdan kaçışını engellediği hipotezi ile uyumlu olarak, insan lösemi kök hücrelerine bortezomib uygulanması, apoptozu indükleyip otofajiyi baskılayarak, apoptoz-otofaji işbirliğine dayalı hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu sonuçlar bortezomibin lösemi kök hücrelerinin hedeflenmesinde potansiyel bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.

Apoptotic and autophagic effects of bortezomib on human leukemia stem cells

Kayabaş Çagla¹, Yılmaz Süslüer Sunde¹, Balcı Tuğçe¹, Özmen Yelken
Besra¹, Ük Yasemin³, Şimşek Bahar³, Biray Avcı Çığır¹, Saydam
Güray², Gündüz Cumhur¹

¹Ege University Faculty of Medicine Department of Medical Biology

²Ege University Faculty of Medicine Department of Haematology

³*İzmir Private Turkish College*

Leukemia is a group of heterogeneous neoplastic disorder of white blood cells that is generated from malign transformation of hematopoietic cells. Myeloid leukemias results from malignant transformation of a very primitive hematopoietic cell and it is suggested that leukemia stem cells are malignant derivatives of normal hematopoietic stem cells. Leukemia stem cells are resistant to conventional chemotherapies because of their dormancy. Bortezomib is a boronic acid dipeptide that is used for patients with relapsed multiple myeloma that is refractory to conventional chemotherapy. In our study we aimed to evaluate apoptotic and autophagic changes in human leukemia stem cells with the exposure of bortezomib. Cytotoxicity of logarithmic doses of bortezomib (0,1 nM- 100 μ M) on human leukemia stem cell line (LSC) were evaluated with Cell Proliferation Reagent WST-1 test. Apoptotic and autophagic changes of LSCs with exposure to IC50 dose of bortezomib according to the untreated control cells are detected with AnnexinV-EGFP and Premo Autophagy kits, respectively. IC50 dose of bortezomib is calculated as 12,79 μ M. It was shown that bortezomib induced apoptosis 2,095 fold and also repressed autophagy 2,13 fold, according to the control cells. Bortezomib exposure to human leukemia stem cells, is induced the apoptosis and repressed the autophagy and caused apoptosis-autophagy collaborated cell death. These findings were concordant with the hypothesis that autophagic repression inhibits apoptotic escape. Our data suggest, bortezomib could be a potential agent for targeting leukemia stem cells.

PS-14 03

Endemik *Centaurea nerimaniae* Özütünün HeLa ve MDA-MB-231 Hücre Soyalarında Sitotoksik ve Apoptotik Etkileri

Kayacan Sera¹, Melikoğlu Gülay², Türker Şener Leyla³, Albeniz Işıl³,
Öztürk Melek¹

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD. İstanbul, Türkiye.*

²*İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi AD İstanbul, Türkiye.*

TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT
 AACGGG AAGGCA TTATA AACGGG AAGGCA TTATA AACGGG AAGGCA TTATA
 AGCTTT AAGGCA TTATA AACGGG AAGGCA TTATA AACGGG AAGGCA TTATA
 GGACAG ATTTCAG AGCGG GGACAG ATTTCAG AGCGG GGACAG ATTTCAG AGCGG
 TATCCA CTGCTC CAGTGT TATCCA CTGCTC CAGTGT TATCCA CTGCTC CAGTGT
 CAGTGT TATCCA CTGCTC CAGTGT TATCCA CTGCTC CAGTGT TATCCA CTGCTC CAGTGT
 ACACCATCT CAGTGT TATCCA CTGCTC CAGTGT TATCCA CTGCTC CAGTGT
 AAGAGATAGAA AAGGCA TTATA AACGGG AAGGCA TTATA AACGGG AAGGCA TTATA
 AAGGCA TTATA AACGGG AAGGCA TTATA AACGGG AAGGCA TTATA
 CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
 CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA
 AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC AGGCGG TAGAGC
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



³Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyofizik AD, İstanbul, Türkiye.

Bu çalışmada, endemik bir bitki türü olan *Centaurea nerimaniae* (C.n.)'nın kültürden elde edilen özütünün HeLa ve MDA-MB-231 hücre soyları üzerindeki sitotoksik ve apoptotik etkilerinin araştırılması amaçlandı. *C. nerimaniae* bitki özütünün HeLa MDA-MB-231 hücrelerindeki sitotoksik etkisi gerçek zamanlı hücre analiz sistemi kullanılarak belirlendi. Özütten 8 farklı konsantrasyon hazırlandı. Belirlenen etken dozun HeLa ve MDA-MB-231 hücrelerindeki apoptotik etkilerinin tespiti için TUNEL yöntemi, apoptotik indeks (AI) ve DAPI boyaması, ayrıca aktif kaspaz-3 immünohistokimyasal boyama uygulandı. Kontrol ve deney grubu arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi. *C. nerimaniae* bitki özütünün HeLa ve MDA-MB-231 hücreleri üzerindeki sitotoksik etken dozu sırasıyla 1,4 mg/ml ve 3,6 mg/ml olarak belirlendi. Etken doz uygulanan gruplarda hücre canlılığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi ($p < 0,001$). Bu gruplarda, TUNEL yöntemi ile AI'nın kontrol grubuna göre önemli miktarda arttığı ($p < 0,0001$) saptandı. MDA-MB-231 hücrelerinde TUNEL pozitifliğinin sadece nükleus periferinde yer aldığı gözlemlendi. Aktif kaspaz-3 immünopozitif hücre sayısının özütün etken dozunun uygulandığı HeLa ve MDA-MB-231 deney grubu hücrelerinde belirgin olarak artmış olduğu (sırasıyla, $p < 0,0001$, $p < 0,001$) tespit edildi. Ayrıca MDA-MB-231 hücre soyunda, apoptotik veya apoptotik olmayan morfolojilere sahip hücrelerde, sadece nükleusta veya nükleus+sitoplazmada aktif kaspaz-3 immünopozitifliği saptandı. Bazı hücre gruplarında ise aktif kaspaz-3'ün sadece nükleusun çevresinde yerleştiği gözlemlendi. Sonuç olarak, *C. nerimaniae* özütünün sitotoksik etkisinin HeLa ve MDA-MB-231 hücrelerinde apoptozun uyarılması ile yakın ilişkili olduğu tespit edildi. Metastatik özelliği güçlü olan MDA-MB-231 hücrelerinde saptanan nüklear aktif kaspaz-3 varlığının, hücre soyunun apoptotik yollarındaki yanıtına bağlı olabileceği, nükleusta DNA parçalanmasını ve/veya hücre döngüsünü kontrol eden proteinlerin üzerinde rolü olabileceği düşünüldü.

The cytotoxic and apoptotic effects of endemic *Centaurea nerimaniae* plant extract on HeLa and MDA-MB-231 cells

Kayacan Sera¹, Melikoğlu Gülay², Türker Şener Leyla³, Albeniz Işıl³, Öztürk Melek¹

¹Istanbul University Cerrahpaşa Medicine Faculty, Department of Medical Biology, Istanbul, Turkey.

²Istanbul University, Pharmacy Faculty, Department of Pharmacognosy, Istanbul, Turkey.

³Istanbul University, Istanbul Medicine Faculty, Department of Biophysics, Istanbul, Turkey.

The aim of this study is to determine the effective concentration of *Centaurea nerimaniae* (C.n) plant methanol extract and to analyze its cytotoxic and apoptotic effects on HeLa and MDA-MB-231 cells for the first time. The cytotoxic effects of *C. nerimaniae* plant extract on HeLa and MDA-MB-231 cells were analyzed by real-time cell analyzer. Using the effective doses, active caspase-3 by

immunohistochemical analysis, and apoptotic indexes by TUNEL assay and DAPI staining were evaluated. The differences were analyzed statistically between control and treatment groups. The cytotoxic effective doses of extract on HeLa and MDA-MB-231 cells were determined as 1,4 mg/ml and 3,6 mg/ml, respectively. We showed that the apoptotic cell indexes were significantly increased in treatment groups ($p < 0,0001$). we observed the TUNEL positivity takes place only at the periphery of the nucleus in some MDA-MB-231 cells. We determined the Caspase-3 immunopositive cells were significantly increased in the treatment groups ($p < 0,0001$, $p < 0,001$). Also we observed that the presence of positivity in nuclear or nuclear and cytoplasmic caspase-3 immune positive cells in treatment group of MDA-MB-231 cell line and the active caspase-3 was settled only around the nucleus in some cells. The results show that the treatment doses of the *C. nerimaniae* plant extract induced apoptotic cell death in HeLa and MDA-MB-231 cells. We also considered that the nuclear active caspase-3 in metastatic MDA-MB-231 cells may be depend on the response in apoptotic pathways and it can play a role on cell cycle proteins or in DNA fragmentation proteins in the nucleus.

PS-14 04

Akromegali hastalarında octreotid uygulamasının otofaji ve apoptoz üzerine etkisi

Kaya Dağıstanlı Fatma¹, Küçükyörük Barış², Biçeroğlu Hüseyin², Metin Derya¹, Gazioğlu Nurper², Öz Büge³, Kadioğlu Pınar⁴, Öztürk Melek¹

¹Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul

³Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Akromegali hipofiz bezinin aşırı büyüme hormonu (BH) salgılaması ile ortaya çıkan bir hastalıktır ve tedavisi halen bir sorundur. Tedavide kullanılan somatostatin analogu Octreotide (OCT), BH ve IGF-1 düzeylerini düşürür, ayrıca tümörün küçülmesine neden olur. OCT'in tümörlerdeki hücresel etki mekanizması tartışmalıdır. Endokrin tümörlerin tedavisinde otofajinin ve apoptozun uyarılması yeni hedeflerdir. Apoptotik hücre ölümü ve otofajide rol alan bazı proteinlerin farklı proteinlerle etkileşerek hücrenin yaşamı veya ölümü üzerinde etkili olabildiği gösterilmiştir. Otofajinin esas proteinlerinden beclin-1 ve atg-5 aynı zamanda apoptozun uyarılmasında da yer alabildikleri gösterilmiştir. Survivin

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
 AGCTCT AAGGCA TTTA AAGCGG AAGCGG AAGCGG
 GGACAG ATTACG AGCG AAGCGG AAGCGG AAGCGG
 TATCCA CTGCTC CACG AAGCGG AAGCGG AAGCGG
 CCGTAC TACG CACG AAGCGG AAGCGG AAGCGG
 ACACATCT CCGTAC TACG CACG AAGCGG AAGCGG
 CGAGTG ATAAGGTG AAGCGG AAGCGG AAGCGG
 AAGAGATAGAA AAGCGT CACCTT CTTC AAGCGG AAGCGG
 CTCTAC GAACCA ACCT ACCT AAGCGG AAGCGG
 CTCTCA CATTAT TGGGT TACG AAGCGG AAGCGG
 GGCTAG TAGAGC TCGT AAGCGG AAGCGG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



apoptozu inhibe eden proteindir ve hipofiz adenomlarında aşırı ekspresyonu gözlenir. Bu çalışmada, cerrahi uygulama öncesinde OCT tedavisi yapılan akromegali hastalarında, ilacın hipofiz adenom dokularındaki olası apoptoz ve/veya otofaji üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Bu çalışmada 21 akromegali hastası, ameliyat öncesi OCT uygulanan (n:11) ve uygulanmayan (n:10) hasta gruplarına ayrıldı. Hipofiz adenom dokularından hazırlanan parafin kesitlere kaspaz-3, survivin, beclin-1 ve atg-5 antikorları ile immunhistokimyasal boyama yapıldı. Ayrıca apoptoz tespiti için TUNEL metodu uygulandı. Her iki gruba ait dokulardaki kaspaz-3, atg5, beclin-1 ve survivin immünpozitif hücrelerin dağılımları HSCORE analizi ile değerlendirildi. OCT tedavisi yapılan hasta grubunda, kaspaz-3 ve TUNEL pozitiflikleri tedavi yapılmayanlara göre yüksek bulunurken ($p<0,05$, $p<0,001$), survivin ekspresyonunun azaldığı ($p<0,05$), beclin-1 ekspresyonu OCT uygulanan hastalarda ($p<0,05$) daha düşük iken atg-5'in anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0,01$) saptandı. Sonuç olarak, büyüme hormonu salgılayan hipofiz adenomlarında cerrahi uygulama öncesi OCT kullanımı ile otofaji ve apoptotik hücre ölümünde rol alan yolların birlikte uyarıldığı gösterildi.

The effect of octreotide treatment on apoptosis and autophagy in acromegalic patients

Kaya Dağıstanlı Fatma¹, Küçükyörük Barış², Biçeroğlu Hüseyin², Metin Derya¹, Gazioğlu Nurperi², Öz Büge³, Kadioğlu Pınar⁴, Öztürk Melek¹

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

²Istanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Neurosurgery Department, Istanbul

³Istanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Pathology Department, Istanbul

⁴Istanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Endocrinology Department, Istanbul

Acromegaly is a disease which is caused by excess secretion of growth hormone of pituitary gland and the treatment is still a problem. Octreotide (OCT) as a somatostatin analog used in the treatment reduces GH and IGF-1 levels, also cause a shrinkage of tumors. The cellular effect mechanism of OCT is controversial in the tumors. In the treatment of endocrine tumors, the induction of autophagy and apoptosis are new targets. Some proteins which are involved in apoptotic cell death and autophagy by interacting with different proteins demonstrated that can have an effect on the life or death of cells. The main protein of autophagy are beclin-1 and atg-5 has also been shown to be involve of inducing apoptosis. Survivin is a protein that inhibits apoptosis and its overexpression is observed in pituitary adenomas. In this study, the effects of octreotide used before surgery in patients with acromegaly on apoptosis and/or autophagy in pituitary adenoma were evaluated.

In this study, 21 acromegaly patients were divided into two groups: preoperative octreotide-treated 11 patients, and untreated 10 patients. The paraffine tissue sections were immunostained using caspase-3, survivin, beclin-1 and atg-5 antibodies. TUNEL method was performed to detect apoptotic cells. In the both groups of tissues, caspase-3, atg5, beclin-1 and survivin distribution of immunopositive cells was assessed by HSCORE analysis. In the OCT treated group, caspase-3 and TUNEL positivity were higher compared to untreated group (respectively, $p<0,05$, $p<0,001$). Survivin and beclin-1 expressions significantly decreased in OCT treated group compared with the untreated group ($p<0,05$). Atg-5 expression was significantly higher ($p<0,01$) than untreated group. The present study showed that preoperative octreotide usage in the growth hormone-secreting pituitary adenomas induces apoptosis and mediates crosstalk with autophagy and apoptotic cell death.

PS-14 05

Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF) Gen Polimorfizminin Uzun Yaşam Üzerine Etkisi

Özdilli Kürşat¹, Ogret Yeliz², Oguz Fatma²

¹Medipol Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Merkezi

²Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF), proinflatuar, hormonal ve enzimatik aktivitelere sahip bir protein olup, inflamasyon öncesi süreçlerde ve inflamasyon sahasında makrofajların aktivitesi ile immünitenin düzenlenmesinde önemli görevleri vardır. Son zamanlarda, glukokortikoidler tarafından baskılanmak yerine artırıldığı bilinen tek sitokindir. Fonksiyonel çalışmalar, mutant alel (MIF-173 C)'ün artan MIF protein üretimi ile ilişkili olduğunu, in vivo ve in vitro olarak göstermiştir. MIF gen polimorfizminin uzun yaşam ile ilişkili olduğu gösterilmiş, fakat bu ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, MIF-173 G/C SNP nin uzun yaşam üzerindeki rolünü incelemektir. Çalışmaya 123 sağlıklı genç kontrol grubu (18-46 yaş) ve 245 sağlıklı yaşlı grup (65-102 yaş) dahil edildi. MIF allelleri - (173 SNP) genomik DNA izolasyonunu takiben, polimeraz zincir reaksiyonu ve restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) tarafından genotiplendirilmiştir. PCR primerleri olarak MIF 5'-ACT AAG AAA GAC CCG ACG C-3, 5'-GGG GCA CGT TGG TGT TTA C-3' kullanılmıştır. Yaşlı ve kontrol grubu arasında, MIF GG ve GC genotip frekansları açısından anlamlı bir farklılık gözlenmezken, MIF CC frekansı yaşlı grupta (%8-%18) anlamlı olarak artış göstermiştir. Yani iki grup arasında MIF CC genotip heterozigote oranları anlamlı olarak farklılık göstermiştir. ($p=0,018$) Bu ön çalışmalar bize, uzun yaşamın immün fonksiyonu düzenleyen genler ile bağlantılı olabileceğini göstermektedir.

TCCACG AAGGCA AGTG TCCACG AAGGCA AGTG TCCACG AAGGCA AGTG
AACGGG AAGGCA AAGGCA AACGGG AAGGCA AAGGCA AACGGG AAGGCA AAGGCA
AGCTCT AAGGCA AAGGCA AGCTCT AAGGCA AAGGCA AGCTCT AAGGCA AAGGCA
GGACAG ATTCTG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC TATCCA
CGGTCT TATCTG CGGTCT TATCTG CGGTCT TATCTG CGGTCT TATCTG CGGTCT
ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT ACACATCT
GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT GGAATT
ATAAAGTG ATAAAGTG ATAAAGTG ATAAAGTG ATAAAGTG ATAAAGTG ATAAAGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT AGGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA CTCTAC
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT CTCTCA
AGGCCG TGGGCT AGGCCG TGGGCT AGGCCG TGGGCT AGGCCG TGGGCT AGGCCG
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



The effect of the macrophage migration inhibitory factor gene polymorphism in longevity

Özdilli Kürsat¹, Ogret Yeliz², Oguz Fatma²

¹Medipol University Hospital Pediatric Bone Marrow Transplantation Unit

²Istanbul University Istanbul School of Medicine Department of MedicalBiology

Macrophage inhibitory factor acts in concert with glucocorticoids to modulate the set-point and magnitude of the immune and inflammatory responses. Mutations in the human gene (MIF) have been associated with several inflammatory conditions. Functional studies have shown, both in vivo and in vitro, that the mutant allele (MIF-173*G) is associated with increased MIF protein production. A number of MIF gene polymorphism associations have been reported in longevity but the mechanisms of these associations remain unclear. The aims of this study, were to examine the role of the MIF-173*G/C SNP in longevity, we initiated a study on 123 healthy young and 245 healthy elderly individuals who are at least 65 years old (range = 65-102 year) and 123 healthy controls up to 46 years old as the comparison group. Alleles of MIF –(173 SNP) were genotyped by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphisms (RFLP). MIF gene primers are MIF 5'-ACT AAG AAA GAC CCG ACG C-3, 5'-GGG GCA CGT TGG TGT TTA C-3'. While the frequencies of MIF GG and GC genotypes are nearly the same in elderly and control group, MIF CC frequency was increased in the elderly group (%18 vs % 8) so the marker frequencies of MIF CC genotyppe heterosigosity rates showed statistically significant differences between the two groups (p=0,018). These preliminary studies might be indicate the relevance of genes regulating immune functions in human longevity

PS-14 06

Çinko'nun diyabetik sıçan karaciğer hasarı üzerine antioksidan ve anti-apoptotik etkilerinin araştırılması

Tunçdemir Matem¹, Ertürküner Pelin², Pastacı Nural³, Büyükçolpan Eda¹, Özçelik Derviş³

¹Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

³Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul

Diyabetik komplikasyonların patogenezi için önerilen çeşitli mekanizmalardan biri de çinko (Zn) homeostazının bozulmasıdır.

Zn, normal karaciğer fonksiyonu için gereklidir ya da bunun tersi karaciğer Zn homeostazında merkezi bir rol oynar. Zn, antioksidan, antienflamatuar ve antiapoptotik özelliklere sahip olduğundan karaciğerin normal fonksiyonları için gereklidir. Zn'nun antioksidan etkileri Metalotiyonin (MT) sentezinin uyarılması ve Cu/Zn süperoksit dismutazın stabilizasyonunu (Cu/Zn SOD) içerir. Çalışmamızda çinkonun diyabetik sıçan karaciğer doku hasarı üzerine anti-oksidan ve anti-apoptotik etkilerinin karşılaştırılması olarak araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada her birinde sekiz adet Wistar tipi Albino ırkı erkek sıçandan oluşan dört grup kullanıldı. Grup I:Sağlıklı Kontrol, Grup II;Zn-kontrol grubu (30mg/kg/gün,i.g), Grup III;STZ-diyabetik (STZ, 60mg/kg,i.p.,tek doz), Grup IV; STZ-diyabetik+Zn uygulanan (STZ+Zn:30mg/kg/gün,i.g). Deney süresince tüm gruplardaki sıçanların kan glukoz değerleri, vücut ağırlıkları ölçüldü. Altı haftalık deney süresi sonunda anestezi uygulanan sıçanların karaciğer dokuları alındı. Doku kesitlerine morfolojik inceleme için Masson ve Picro Sirius red boyamaları, apoptozun tespiti için TUNEL metodu ve MT ekspresyonu tespiti için immunohistokimyasal boyama uygulandı. Karaciğer doku homojenatlarındaki çinko konsantrasyonları Optik Emisyon Spektrometresi (ICP-OES) ve MT seviyesi ELISA test yöntemiyle ile ölçüldü. Zn-uygulanan diyabetik grupta STZ-diyabetik gruba kıyasla MT konsantrasyonunun arttığı(p<0.05), birim alana düşen apoptotik hücre sayısında belirgin azalma olduğu saptandı(p<0.001). Masson ve Picro Sirius red boyaması ile STZ-diyabetik grupta sinuzoid ve damar çevresinde fibrotik doku ve kollajen yoğunluğu çinko uygulanan diyabetiklerde azalmış olarak saptandı. Zn-uygulanan diyabetik grupta MT immunoreaktivite artışı gözlemlendi. Çinkonun antioksidan ve anti-apoptotik etkileri ile diyabetin karaciğer dokusunda yapmış olduğu hasara karşı koruyucu olabileceği sonucuna varıldı.

Investigation of antioxidant and anti-apoptotic effects of zinc on diabetic rats liver damage

Tunçdemir Matem¹, Ertürküner Pelin², Pastacı Nural³, Büyükçolpan Eda¹, Özçelik Derviş³

¹Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Medical Biology, Turkey

²Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Histology and Embryology, Turkey

³Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Biophysics, Turkey

Several mechanisms for the pathogenesis of diabetic complications have been proposed,one of which is abnormal zinc(Zn) homeostasis. Zn is necessary for normal liver function and,vice versa,the liver plays a central role in Zn homeostasis. Zn has important antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic properties.The antioxidant effects of zinc is the induction of metallothionein synthesis and stabilization of Cu/Zn superoxide dismutase.In this study we aim to investigate the effects of zinc which is antioxidant and anti-

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG AAGCGG CGTGAA
AACGGG AACGGA TTGA AACGGG AACGGA
AGCTT CACTT AGCTT AACGGG AACGGA
GGACAG ATTCAG GGACAG ATTCAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTG CAGTGC CGGTG CAGTGC
ACACATCT ACACATCT
GGAGTG GGAGTG
ATAAGGTT ATAAGGTT
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC CTCTAC
CTCTCA CTCTCA
AGGCCG AGGCCG
GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Eethiye



apoptotic on the diabetic liver tissue injury. In this study, 32 male Wistar albino rats were divided into four groups which has eight rats. Group I: Healthy control, Group II: Zn-control group (30mg/kg/day, i.g.), Group III: STZ-diabetic group (STZ, 60mg/kg, i.p., single dose), Group IV: STZ-diabetic+Zn (STZ+Zn: 30mg/kg/day, i.g.). Blood glucose and body weights of all rats were checked everyday during the experiment. The tissue sections were stained with Masson and Picro Sirius red stains for the morphological investigations and MT expressions were showed with immunohistochemical staining and TUNEL was used for apoptosis. Liver Zn levels detected with optic emission spectrometer (ICP-OES) and MT levels detected with ELISA. Zn levels of the Zn-treated diabetic group were increased compared STZ-diabetics ($p < 0.05$). The number of apoptotic cells per unit area was found to be significantly decreased in this group ($p < 0.001$). In the STZ-diabetic treated with Zn group, fibrotic tissue density and the collagen tissue density was observed less than the STZ-diabetic group in the paraffin sections stained with Masson and Picro Sirius red. MT immunoreactivity was observed less than the STZ-diabetic group treated with Zn. In this study, the antioxidant and anti-apoptotic effects of zinc was found to be protective in diabetic liver tissue.

PS-14 07

Gebelik ve Emzirme Döneminde Düşük Doz Civa Maruziyetinin Sıçan Pankreas Dokusu Üzerine Etkileri

Kaya Dağıstanlı Fatma¹, Şahin Deniz², Beyhan Özdaş Şule³

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

²*Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli*

³*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul*

Civa (Hg) çevrede yaygın bulunan kalıcı bir ağır metaldir. Civanın anneden fetusa plasenta yoluyla, yeni doğana ise anne sütü yoluyla geçebildiği bilinmektedir. Civa, nikel ve çinko gibi bazı ağır metallerin diyabet gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmekle birlikte civanın beta hücre fonksiyonları üzerindeki patofizyolojik etkileri pek bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı gebelik ve laktasyon dönemlerinde civaya maruz bırakılan sıçanların yavrularında geç dönemde civanın pankreas dokusuna etkilerini araştırmaktır. Çalışmamızda 8 gebe sıçan rastgele 2 gruba ayrıldı: kontrol grubuna serum fizyolojik uygulanırken diğer grup gebeliğin ilk gününden itibaren başlayıp laktasyon dönemi boyunca (30 gün) ilk doz 4.6 µg/kg, diğer günlerde 0,07 µg/kg HgCl₂ olacak şekilde içme suyu ile civa maruziyetine bırakıldı. Postnatal 5. ayda, eter anestezisi altında perfüzyon uygulanarak hayvanlar sakrifiye edildi. Deney sonunda pankreas dokuları %4'lük paraformaldehit içerisine alınarak tespit edilip, parafine gömüldü. Doku kesitleri insülin, glukagon ve somatostatin, antikorları kullanılarak

immünohistokimya yöntemi ile boyandı. Dokulardan ayrıca total protein çıkartımı yapılarak hedef proteinler Western işaretleme yöntemi ile gösterildi. Hayvanların kan şekeri düzeyleri de ölçüldü. Elde edilen tüm veriler GraphPad programında istatistiksel olarak değerlendirildi. Kan glukoz düzeyleri civa uygulanan grupta kontrol grubuna göre yüksek bulundu. İHK sonuçlarına göre civa maruziyetine kalan grupta adacık boyutlarının daha küçük ve içerikleri beta hücre sayılarının daha az olduğu saptandı. Adacık içerisindeki glukagon ve somatostatin pozitif hücre sayılarının civa maruziyetine kalan grupta kontrole göre artmış oldukları saptandı. Western işaretleme sonuçları da İHK sonuçları ile uyumlu olarak bulundu. Elde edilen bulgulara göre intrauterin ve yenidoğan döneminde civa maruziyetinin ilerleyen dönemde diyabet riski oluşturabileceği sonucuna varıldı.

Effects of Low Dose Mercury Exposure on Rat Pancreas During Gestational and Lactational Periods

Kaya Dağıstanlı Fatma¹, Şahin Deniz², Beyhan Özdaş Şule³

¹*Medical Biology Department, Cerrahpaşa Medical Faculty, İstanbul University, İstanbul, Türkiye*

²*Physiology Department, Medical Faculty, Kocaeli University, Kocaeli, Türkiye*

³*Medical Biology and Genetic Department, Medical Faculty, İstanbul Bilim University, İstanbul, Türkiye*

Mercury (Hg) is a heavy metal commonly found the environment permanently. It can also be transferred to the fetus through the placenta and to newborn offspring through breast milk. Pathophysiological effects of mercury on the function of β cells remain unknown. The aim of the study, effects of inorganic mercury exposure during the intrauterin and neonatal period on rat pancreatic tissue. Eight pregnant rats were divided into 2 groups randomly: control (vehicle-saline solution im) or treated with mercury chloride for pregnancy and lactation period for 30 days. At 5. postnatal months, under ether anesthesia by applying perfusion animals were sacrificed. Pancreatic tissues were removed, fixed in 4% neutral buffered formalin and embedded in paraffin wax, then cut into 4 µm thick sections and were finally immunohistochemical stained with insulin, somatostatin and glucagon antibodies. Also we extracted total protein from pancreatic tissues and targeted proteins were shown by western blot. All values were analyzed with GraphPad statistical program. Blood Glucose levels significantly increased in mercury treated group compared to the control groups ($p < 0.05$). The sizes of islets and its containing insulin(+) cell numbers were decreased in the mercury treated group. Glucagon and somatostatin positive cells were increased within the islets in mercury treated group compared to the control group. Western blotting results were found to be compatible with the IHC results.

According to the findings, it was concluded that intrauterine and neonatal period may create the risk of diabetes in later stages of the mercury exposure.

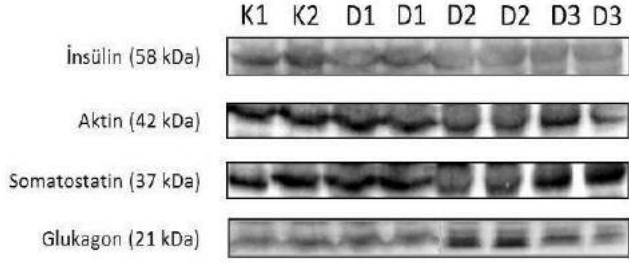
TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT TCCACG AAGCGG AGTGT
 AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG AACGGG
 AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT AGCTGT
 GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG GGACAG
 TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA TATCCA
 CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC CTGCTC
 CAGTGT CAGTGT CAGTGT CAGTGT CAGTGT CAGTGT CAGTGT CAGTGT CAGTGT
 ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT ACACCATCT
 GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT GAGTGT
 AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
 AAGCTT AAGCTT AAGCTT AAGCTT AAGCTT AAGCTT AAGCTT AAGCTT AAGCTT
 CACTCA CACTCA CACTCA CACTCA CACTCA CACTCA CACTCA CACTCA CACTCA
 AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG AGGCGG
 GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Düşük Doz Civanın Pankreatik Protein Düzeylerine Etkileri The Effects of Low Doses Mercury on Pancreatic Protein Levels



Pankreas dokusundan total protein çıkartımı sonrası elde edilen western işaretlemelerine ait bant görüntüleri. Protein elektroforezi sonrası Eestern işaretleme yöntemi ile İnsülin, Somatostatin ve Glukagon proteinlerinin gösterilmesi. Elde edilen bantlar ImageJ programında referans olarak kullanılan Aktin'e göre normalize edilmiş ve GraphPad Prism istatistik programı ile analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre Civa uygulanmış gruplarda hedef proteinlerin ifadesinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Sonuçlar İHK bulguları ile de uyumludur.

After total protein extraction from pancreatic tissue, obtained by western blotting requirement of band images. After protein electrophoresis, Western blotting method with insulin, somatostatin and glycogen of the protein expression levels in pancreatic tissue was shown. The obtained images were normalized to actin in the ImageJ program and analyzed with GraphPad Prism statistics software. According to our results, a significant increase in expression of the target protein was detected in the mercury group ($p < 0.05$). IHC results are consistent with our findings

Metabolimik
Metabolomics

TCCACG CCGTAA AGTG TCCACG CCGTAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTCT CACGCG AGCTCT CACGCG
GGACAG ATTGAG AGCG GGACAG ATTGAG
TATCCA CTGCTC CCAG CCAG CTGCTC
CGGTCT TACTGC CGGTCT TACTGC
ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TAGAGC AGGCCG TAGAGC
GGCTAG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



PS-15 01

Gerçek zamanlı iCELLigence sistem analiziyle 3T3-L1 adipositlerde akarboz sitotoksitesinin incelenmesi

Koldemir Gunduz Meliha, Cevik Mehtap, Susleyici Duman Belgin

Marmara Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı İstanbul, Türkiye

iCELLigence, maddelerin hücreler üzerindeki olası sitotoksik etkilerinin, hücre çoğalması ve ölümünün gerçek zamanlı olarak istenilen sürede takip edilmesini sağlayan gelişmiş bir hücre kültürü sistemidir. Çalışmanın amacı, iCELLigence sistemi kullanılarak oral antidiyabetik ilaç etken maddesi olan akarbozun 3T3-L1 adiposit hücre soyu üzerindeki sitotoksik etkilerinin araştırılmasıdır. Hücre çoğalması, iCELLigence sistemi tarafından incelendi ve 15 dk'lık periyotlarda 96 saat boyunca ölçüm alındı. iCELLigence hücre indeksi (CI) empedans ölçümleri sonucunda 3T3-L1 adiposit hücre sayısının 50000 hücre/mL olacak şekilde çoğaltılmasına karar verildi. iCELLigence sistemi ile yapılan analizlerde hesaplanan logaritmik yarı maksimum inhibisyon konsantrasyon (IC50) değerleri Sigmoidal dose-response (Variable slope) formülü ile hesaplandı. 3T3-L1 adipositlerine 6 saat akarboz uygulamasında IC50 değeri 17 mg/ml ve 12 saat akarboz uygulamasında IC50 değeri 80 mg/ml olarak belirlendi. Sonuç olarak, iCELLigence sistemi ile akarbozun farklı saatler için uygulanacak farklı dozları adiposit hücrelerine zarar vermeden ilaçtan yarar sağlayarak tip 2 diyabetli hastalarda kullanılabilir.

Real-time iCELLigence impedance analysis of the cytotoxicity of acarbose on 3T3-L1 adipocytes

Koldemir Gunduz Meliha, Cevik Mehtap, Susleyici Duman Belgin

Marmara University, Faculty of Science and Letters, Department of Biology, İstanbul, Turkey

Impedance-cell-based systems are important to understand of the effect of drug processing allowing for development of personalized treatment. The study was investigated for the proliferative capacity of 3T3-L1 adipocyte by continuous monitoring assay (iCELLigence system) to investigate cytotoxicity of oral antidiabetic drug acarbose. iCELLigence cell index (CI) impedance measurements were performed in 3T3-L1 adipocyte cell line after resuspended in medium and adjusted to subsequently 50000 cells/mL. After seeding 150µL of the cell suspensions into the wells of the E-plate L8, AML12 cells were monitored every 15 min for a period of up to 96h by the iCELLigence system. Half maximum inhibitory concentrations (IC50) were determined based on the dose-response curves derived by iCELLigence measurements. IC50 values for 6h acarbose exposed 3T3-L1 adipocytes were 17 mg/ml and 12h acarbose exposed 3T3-L1 adipocytes were 80 mg/

ml concentration determined in adipocytes. In conclusion, the different doses to be applied for different times dose of acarbose by iCELLigence system, may be used in diabetic patients to benefit from the drug without damaging the adipose tissue.

PS-15 02

Isradipine'nin yenidoğan streptozotosin diyabetik sıçan pankreatik adacık hücrelerinde ER stresi üzerine etkileri

Fatma Kaya Dağıstanlı, Hülya Zeynep Oktay, Gamze Argün Kürüm, Onur Erçelik, Melek Öztürk

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Pankreatik beta hücrelerine seçici olarak hasar veren diabetojenik ajan Streptozotocin(STZ) uygulanan hayvanlarda hiperglisemiye bağlı olarak Ca²⁺-ATPaz'ın inhibe edildiği ve intrasellüler kalsiyum seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada kalsiyum kanal blokleri olan isradipine uygulamasının yenidoğan-STZ (yd-STZ) diyabetik sıçanlarda adacık hücre apoptozu, ER stresi ve adacık morfolojisi üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık. Dört grup oluşturuldu. Doğumdan iki gün sonra 100 mg/kg STZ ilk iki gruba i.p. yoldan verildi. 1. grup; yd-STZ diyabetik olarak ayrıldı. 2. gruba 12. haftadan başlamak üzere 6 hafta süresince 5 mg/kg/gün isradipine (i.p) verildi. 3. grup diyabetik olmayan gruptu ve 6 hafta boyunca 5 mg/kg/gün isradipine verildi. 4. grup sağlıklı kontrol gruptu. Alınan doku kesitlerine insülin, glukagon, somatostatin, GRP78 (ER stresi belirteci) antikorları kullanılarak immunohistokimya ve apoptotik hücreleri saptamak için TUNEL yöntemleri kullanıldı. Elde edilen tüm veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Yd-STZ diyabetik sıçanların kan glukoz seviyelerinin diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu (p<0.001), adacık boyutlarının küçülmüş ve adacık içerisindeki insülin pozitif beta hücrelerinin sayısını belirgin şekilde azalmış olduğu tespit edildi. Sağlıklı kontrol grubunda adacık periferinde yerleşim gösteren glukagon ve somatostatin hücrelerinin, yd-STZ diyabetik grupta adacık merkezine doğru da dağıldığı, yd-STZ+Isradipine grubunda ise kontrol grubuna benzer yerleşim gösterdikleri saptandı. yd-STZ diyabetik grubuna ait adacıklarda GRP78 immünpozitif hücreler saptandı. Bu gruba ait adacıklarda az sayıda apoptotik hücre görülürken, ekzokrin doku içerisinde çok sayıda apoptotik hücreler gözlemlendi. L-tipi Ca²⁺ kanal blokleri olan isradipinenin, yenidoğan streptozotocin diyabetik sıçanlarda ER stresi aracılı hücre apoptozunun engellenmesinde yararlı etkileri olduğuna ve adacık morfolojisinin yeniden düzenlenmesine katkı sağlamış olabileceği sonucuna varıldı.

TCCACG CCGTAA AGTG TCCACG CCGTAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG TTCA AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGAC TGC ACACCATCT
ACACCATCT
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCT
CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGT
GGCTAG TAGAGC
TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



The effects of isradipine on endoplasmic reticulum stress in pancreatic islet cells of the neonatal-STZ diabetic rats.

Fatma Kaya Dağıstanlı, Hülya Zeynep Oktay, Gamze Argün Kürüm, Onur Erçelik, Melek Öztürk

Department of Medical Biology, Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University

We aimed to observe the effects of isradipine treatment on the islet cells apoptosis and endoplasmic reticulum (ER) stress, also on the regulation of islets morphology in neonatal streptozotocin (n-STZ) diabetic rats. Four groups were used. On the second day after birth, 100 mg/kg STZ was given i.p. to the first and second groups. The first group was n-STZ diabetic. To the second group, starting from the 12th week, 5 mg/kg/day isradipine (i.p) was given for 6 weeks. The third group was non-diabetic and treated with 5 mg/kg/day isradipine for six weeks. The fourth group was control rats. Pancreas sections were immunostained using insulin, glucagon, somatostatin, GRP78 antibodies. TUNEL assay was used for detection of apoptotic cells. Blood glucose levels of untreated n-STZ diabetic rats were significantly higher than the other groups. Islet sizes in n-STZ groups were detected decreasing compared to other groups. The glucagon and somatostatin positive cells were located in the periphery of the islets. In the n-STZ diabetic rats, the number of insulin positive beta cells was markedly reduced. The glucagon and somatostatin cells were centrally localized in the islets of n-STZ diabetic group, whereas their localization in the n-STZ+Isradipine group were similar to the control group. GRP78 immuno reactivity was detected in the islets of n-STZ diabetic group. Apoptotic cells were not seen in islets, mainly observed within exocrine tissue cells. Isradipine, provides beneficial effects to prevent cell apoptosis via ER stress, and rearranges islet morphology in neonatal streptozotocin diabetic rats.

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA AGTG AACGGG AAGGCA
AGGTGT CAACGG AGTG AACGGG AAGGCA
GGACAG ATTACG AGTG AACGGG AAGGCA
TATCCA CTGCTC AGTG AACGGG AAGGCA
CGGTGATCG AGTG AACGGG AAGGCA
ACACCATCT AGTG AACGGG AAGGCA
GGAGTTG AGTG AACGGG AAGGCA
AAGAGATAGAA AGTG AACGGG AAGGCA
AGGCTT CAGCCT AGTG AACGGG AAGGCA
CTCTAC GAACCA AGTG AACGGG AAGGCA
CTCTCA CATTAT AGTG AACGGG AAGGCA
AGGCCG TGGAGT AGTG AACGGG AAGGCA
GGCTAG TAGAGC AGTG AACGGG AAGGCA

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



İNDEKS *INDEX*



A		Aktaş Dilek	373
A. Claudio Cuello	30	Aktaş Tuğba	385
Abacı Okay	338	Akyol Sibe	280, 281
Abatay Figen	278	Alaman Ağar Ayşen	388
Abula Ayımugu	304	Alandağ Celal	331,332
Açelya Yilmazer	81	Alaylıoğlu Merve	140,299
Açıkbaş İbrahim	296,297	Albayrak Gülşah	215,216
Ağabektaş Tuğba	274	Albeniz Işıl	418,419
Ağar Ayşen Alaman	388,389	Alemdar Adem	350,351
Ağar Güleray	245,251,388,389	Alikaşıfoğlu Mehmet	373
Ağılkaya Sinem	296,134	Alkanlı Nevra	341,342,343,246,352
Ahmadov Ulvi	150	Alkanlı Süleyman Serdar	341,342,343,352
Ahmet Kooç	63	Alparslan Hüseyin Şahin	315
Ahter Dilşad Şnlıoğlu	67	Alpay S. Neslihan	122,123
Ahu Soyocak	308, 309,310	Alptekin Davut	391,392
Ak Güliz	302	Altaylı Ertan	203,239,273, 274,353,415
Ak Güntülü	229, 230,242, 243,247	Altınışık Julide	333
Akan Selin	298	Altınok Buket	200,201,249
Akar Ayşegül	236	Altıparmak Mehmet Rıza	168,169
Akar Nejat	161,162,177	Altunbaş Hasan Ali	183,145,146
Akbaba Eren	328,327	Anacak Yavuz	217
Akbaş Ali	286	Anak Sema	279,280,
Akbaş Etem	383,384	Anar Mustafa	245,251,388,389,392
Akbaş Fahri	128, 129	Apaydın Hülya	299
Akça Hakan	209, 210,211	Ar Cem	181
Akçalı Nermin	387	Aras Nurcan	236,275
Akdağ Beyza	296, 297	Ardıçlı Sena	287
Akgül Bünyamin	150	Arıkan Terzi Evrim Suna	314,358,370,393
Akgül Sebahat	158	Arıkan Yunus	346
Akgün Cansu	302	Arıkoğlu Hilal	111,197,312,318
Akgün Şakir	210, 211	Arman Kaifee	186,187,237,260,404,405
Akın Demet	143,142	Arpaci Abdullah	338
Akkafa Feridun	186	Arpalı Emre	227
Akkaya Çağlayan	242	Arslan Ahmet	186,187,190,191,201,202,
Akkaya Ulum Yeliz Z.	169,155,154		224,225,226,237,250,260,
Akkoçlu Atila	241		277,344,345,417
Akkurt Zeynep Meltem	357,358	Arslan Mamur Badel	236
Akpolat Meryem	267	Arslan Mehmet Alper	314,315,322,323,405,406
Akpolat Meryem	263,264	Arslan Sümeyye	415
Aksoy Fuat	199,200,	Artemeladze Mikheil	288
Aksoy Şefika	121,122	Arzu Karabay-Korkmaz	43
Aksoyer Saadet Büşra	413,412	Ashour Ahmed A.	115,122,123
Aksu Tarık	331	Aslan Koşar Pınar	310,311
Aktan Çağdaş	121,155,156,302	Aslı Silahtaroglu	41
Aktan Fügen	249	Aşçı Çelik Dilek	389



Aşçı Ramazan	322,323	Balcı Peynircioğlu Banu	154,155,169
Aşık Aycan	111,197	Balcı Tuğçe	148,217,235,261,418
Atabey Neşe	117,241	Baldane Süleyman	312
Ataç Leyla	262,263	Balkan Mahmut	359
Ataçğ Tijen	292	Barataşvili Davit	288
Atar Murat	359	Barış Safa	188,189,277
Atasoy Burçin	353	Barlan Işıl	277
Atasoy İrem Lütfiye	140,141	Barut Şener	333,354,355
Ateş Ömer	333,346,347,349,351,352	Başbuğ Alper	317
Atlı Şekeroğlu Zülal	383,384	Başkan Zuhâl	204,205,206,207,208
Atmaca Harika	232	Baştuğ Aliye	129
Atmaca Harika	255,256	Batar Bahadır	168,169,188, 189,300,
Avacı Ebru	111,197		390,391
Avacı Edibe	169	Batu Ezgi Deniz	154,155,169
Avacı Kamuran	374	Bavunoğlu Işıl	172,173
Avacılar Tuba	170,347,348,355,356	Bayam Emrah	356,357
Avşar Timuçin	288,289,363,364	Baykara Onur	128,129,397,398
Ay Arzu	341,342,343,246,352	Bayoğlu Burcu	412,413
Ay Ozlem Izci	359	Bayraktar Recep	220
Ayaz Gülsel	254,255,300	Bayram Ali	335
Ayaz Murat	301,302	Bayram Erhan	134,296
Ayaz Tüylü Berrin	329,330,	Bayram Gürel Çiğdem	254,255
Aydın Filiz	158	Bayram Hasan	256,257
Aydın Oğuz	405,406	Bayram Nesrin Ecem	392
Aydınlı Musa	344,345	Bayram Nezihe Aslı	234,235,344
Aydoğan T. Batuhan	348,349	Bayram Sinan	251,392
Aydos Alp	284,331	Bayramoğlu Ayşegül	189,338,341
Aygen Erhan	330	Bayramoğlu Gökhan	341
Aygüneş Duygu	240	Bayramov Bayram	405,406
Ayla Şule	270	Bayramov Keziban Korkmaz	320
Aylin Kanlı	303	Becer Eda	292
Aylin Kanlı	304,305,306	Bekar Ahmet	401,402
Aynekin Büşra	234,235,344	Bekmez Tufan	284
Ayşe Özer	252	Belder Nevin	114,115
Aytaçoğlu Barlas Naim	295	Belgin Süsleyici	68
Aztopal Nazlıhan	116	Bengi Boz Pınar	411
		Benli İsmail	286
B		Berk Selin	181,394,399
Bacaksız Mehmet	204,205,206,207,208	Berrin Tunca	379
Bağcı Gülseren	210,211	Beyhan Özdaş Şule	126,127,259,422
Bağcı Hasan	163,319,320,322	Biçeroğlu Hüseyin	419,420,
Bahadır Güllüoğlu	252	Bilen Cenk Y.	215,216,348,349
Bakan Vedat	344	Bilen Cenk Yücel	403
Bakar Mustafa	350, 351	Bilge Emine	228,229
Balcı Faruk	116,287	Bilgen Türker	346

TCCACG AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA AACGGG AAGGCA
AGCTGT TTCA AGCTGT AAGGCA
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGAC TGC CGGTGAC TGC
ACACCATCT ACACCATCT
GGAGTTG GGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CAGCTT AGGCTT CAGCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGT TAGAGC
GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Bilgiç Başar	140,299
Bilgiç Nilüfer	256,257,262,263,267, 268,269
Bilik Leyla	334, 335
Biray Avcı Çığır	121,148,171,194,199,235, 247,261,302,418
Birdane Alparslan	360
Birsoy Kıvanç	120
Bodakçı Mehmet Nuri	359
Bodur Hürrem	129
Bolkent Sema	266
Bolu Semih	319,375,376,377,395,396
Bora Tatar Gamze	175
Bostancı Merve	188,189,242,390,391
Boyacıgil Şenay	224
Bozgeyik Esra	202,203,220,225,226,344, 345,404,405,417
Bozgeyik İbrahim	187,201,202,203,225,226, 404,405,417
Bozkurt Emir	232
Bozkurt Mehtap	357,358
Bozkurt Nihan	349
Bozok Çetitaş Vildan	244, 245
Bucak Öznur	383,384
Budak Metin	332,333
Buran İlay	172
Burcu Bakir Güngör	25
Buse Vatansever	212,213
Bükey Yusuf	242
Bükülmez Ayşegül	175,176
Büyükalpelli Recep	405,406
Büyükolpan Eda	421
C	
Calapoğlu Mustafa	389
Cambay Zefer	330
Camcı Celalettin	186,190,191,224,225,226
Camcıoğlu Yıldız	277
Can Küçük	39
Can Osman Burak	237
Can Özge	211
Canacankatan Necmiye	295
Canatan Duran	346
Canatan Halit	145,146,367
Canpolat Mehmet	367

Cansu Ali	373,374
Cavlak Mehmet	166,167
Cebeci Tuğba	257,273
Celik Ozgur İlhan	225,226
Celkan Tiraje	188,189
Cengiz Mahir	172,173
Cengiz Müjgan	270,412,413
Cevatemre Buse	228,229
Cevik Kenan	359
Cevik Mehtap	425
Ceyda Okudu	408
Ceyhan Koray	224
Cingöz Sultan	134,296
Clark Özden Altnok	385,386
Comertpay Gamze	391,392
Coskun Zeynep Mine	266
Coşguner Gamze	383,384
Coşkun Zeynep Mine	300
Coşkunpınar Ender	109
Cömert Sevede	409
Cumaoğulları Özge	114,115
Cumhur Gündüz	212,213
Ç	
Çağatay Penbe	158
Çağlar Kerem	267,268
Çağlar Mete	317
Çakırbay Haşim	264,265
Çakmak Ecir Ali	224,225,226,190,191
Çakmak Genç Güneş	385
Çakmak Mehmet Erdem	241
Çal Çağ	155,156
Çalış İbrahim Uğur	297
Çalışkan Cansu	171
Çalışkan Ceyda	230,231,233
Çalışkan Kurt Cansu	194,199,247
Çalışkan Yaşar	277
Çalışkaner Zihni Onur	258
Çavana Emre	353
Çeçener Gülşah	199,200,216,217,350,351, 401,402,404
Çelebi Canan	341,342,343,352
Çelen Merve	402,407
Çelik Damla	228,229
Çelik Özgür İlhan	202,203

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCG AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTGAG AGCG ATTGAG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGAC TGC CAGTGT TAACTG
ACACCATCT CACCATCT
CGAGTTG GAGTTG
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA GAGA
AGGCTT CAGCTT
CTCTAC GAACCA CTTC
CTCTCA CATTAT AGGG
AGGGCG TGGGT CTAC
GGCTAG TAGAG TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Çelik Sumeyya Deniz	349
Çetin Güven	109
Çetin Zafer	385,386,396,397,258,259
Çetintaş Vildan Bozok	201,202
Çevik M. Özgür	417
Çevik Muammer Özgür	114,115
Çığlıdağ Düngül Dilay	279,280,
Çınar Çiğdem Kekik	158
Çınar Çiğdem	275
Çinkır Ümit	181,394,399
Çırakoğlu Ayşe	334,335
Çicek Demet	134,135,321
Çiçek Arzu	385
Çiçek Salih	310,311
Çiçek Yasemin	246
Çiçin İrfan	368
Çilek Mehmet Zeynel	289,290,
Çine Naci	203,239,353,273,274,415
Çoban Zehra Dilşad	247,292,293,360,340,
Çolak Emine	134,135,212,247,297,321,
Çolak Ertuğrul	360,364,365,366,367
Çolak Samiye Çilem	354
Çoşkun Öznur	224
Çöl Bekir	380,381

D	356,357
Dağdelen Meltem	250
Dağlı Hasan	186,187
Dağlı Hasan	134,135,247,297,321
Dal Aylin	415
Dal Sinem	121,122,198,409
Delay Nejat	164
Dasgupta Maupali	164
Datta Priya	141,142
Dayangaç Erden Didem	293,294
Dedemoğlu Fatima	134,135,189,229,230,242,
Değirmenci İrfan	243,248,297,321,340,360,
	364,365,366,367
Demir Betül	334,335
Demir Halide	353
Demir Serap	308
Demir Türkay	412,413
Demir Ümmühan	192
Demir Zekiye Cemre	129
Demiral Seçil	190,191,224,225,226

Demiray Atike Gökçen	210,211
Demiray Aydın	210,211
Demircan Günnur	126,127,259
Demircan Kadir	234,235,264,265, 344,357,
	358
Demirci Hilal	401,402
Demirci Sibel	270
Demirel Husrev	166,167
Demirel Pınar Buket	118,119
Demirel Ulvi	331,332
Demirhan Osman	391,392
Demirsoy İbrahim Halil	275
Demokan Semra	409
Deniz Atasoy	46
Deniz Dinçel	212,213
Deniz Fatih Mehmet	335
Deniz Gülizar	234,235,344
Deniz Günnur	277
Denler Kılıç Arzu	310,311
Denli Yaşar Gül	160
Derici Didem	236
Derici Eker Ebru	236,371
Derin Keskin	49
Desnoyer Russell	164
Deveci Derya	330
Deveer Rüya	327
Deviren Ayhan	181,394,398,399
Deyneli Oğuzhan	170
Dibek Esra	380,381
Didem Turgut Coşan	308,309,310,
Dikici Ömer	370
Dilek Pirim	83
Dilek Tepe Hafize	255,256
Dilmaç Sayra	191,192
Dinçel Deniz	116
Dinçer Murat	292,293
Dinçer Pervin	176,177
Dinçer Tuba	354,373,374
Dinçer Yıldız	242
Dirican Ahmet	300
Dizbay Sak Serpil	224
Dodurga Yavuz	194,302
Doğan Ayten	243, 244
Doğan Gün Banu	254
Doğan Hatice	267,268,269

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TAC TGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

CGTGAA AAGGCA TTTC AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TAC TGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

AGTG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TAC TGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

TCCACG AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TAC TGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

CGTGAA AAGGCA TTTC AAGCGG AGCTGT GGACAG TATCCA CTGCTC CCGTAC TAC TGC ACACCATCT CGAGTTG ATAAGGTG AAGAGATAGAA AGGCTT CACCTT CTCTAC CTCTCA AGGCCG GGCTAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Doğan Mustafa	316,317,318,319, 375,376,377, 395,396	Elyas Halit	172
Doğan Yeşim	114,115	Emre Ayşe	347, 348
Doğaner Fulya	340	Emre Murat	140
Doğanlar Oğuzhan	218,221,238,239,243,244	Ensari Arzu	114
Doğanlar Zeynep Banu	218,221,238,239,243,244	Ensari Emel	349,351,352
Doğramacı Asena Çiğdem	160	Entok Emre	292,293
Doğruk Kaçar Seval	314	Enver Necati	409
Dokuyucu Recep	267,268,269	Eras Erdoğan Nazan	384
Dorak Mehmet Tevfik	279, 280	Eraydın Ayten	220
Dökmeci Serap	165	Erbay Ebru	269
Dönmez Çiğdem	215,216,348,349	Erbilgin Yucel	110
Duman Reşat	361	Erdal Esra	117
Duran Gülay Gülbol	323,324,325,326	Erdal Mehmet Emin	359
Duran Müzeyyen	328	Erdem Aysun	347, 348
Duran Nizami	325,326	Erdem Ceren	244,245,258,259
Durmuş Rabia	367	Erdem Gökçe	407,408
Dursun Ahmet	385	Erdem Yurter Hayat	175
Dursun Erdiñ	140, 141	Erden Sema	295
Dursun Erdiñ	140,299	Erdiñ Dursun	85
Dursunoğlu Duygu	197,301,302	Erdoğan Ender	301, 302
Duygu Fazilet	333,354,355	Erdoğan Işıl	394,397,398
Duygu Gezen-Ak	44	Erdoğan Melis	181
Dündar Ümit2	370	Erdoğan Müjgan Özdemir	314
Düzgün Zekeriya	244,245,258,259	Erdoğan Nazan Eras	383
E		Eren Keskin Seda	289,290,
Ece Konaç	65	Eren Özbeğ Sevdâ	404
Ecevit Hasret	262	Eresen Yazıcıoğlu Çiğdem	241
Eciroğlu Hamiyet	320	Ergen Ergül	336,337
Eda Tahir Turanlı	78	Erginel Turgay	167
Egeli Ünal	199,200,216,217,350,351, 401,402,404	Erginel Unaltuna Nihan	167
Eggeling Christian	132	Ergün Sercan	186,187,250,401
Eker Engin	140	Ergüner Bekir	277
Ekim Taşkıran	57	Erhan Duygu	188,189,390,391
Ekinci Duygu	346,347,354,355	Erin Nuray	191,192
Elagöz Yüksel Mine	412,413	Erkılıç Suna	220
Elbistan Mehmet	284,285	Erkiran Murat	412,413
Elif Demirdöğen Sevinç	379	Erkin Selin	244,245,258,259
Elif Ertürk	379	Erkoç Kaya Dudu	111,197,312
Elmas Ebru	167,168,175,176	Erkoyun Erdem	241
Elmas Levent	210, 211	Erkurt Mehmet Ali	369
Elmas Muhsin	167,168,175,176,358,361, 362,374,387,393	Eroğlu Onur	402,407
		Eroğlu Seçil	190,191,224,225
		Eroğlu Zuhâl	244,245,258,259,301
		Erol Ayşe	277

TCCACG AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT AAGGCA
GGACAG ATTCAG AGCAG ATTCAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGT TACGTC CGGTGT TACGTC
ACACCATCT ACACCATCT
CGAGTTG CGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGCT AGGCCG TGGGCT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Eröz Recep	316,317,318,319,375,376, 377,395,396
Ersan Kalay	59
Ersoy Alparslan	287390
Ersoy Yasemin	237
Ersöz Ezgi	300
Ersöz Melike	299
Ertan Sibel	140
Ertan Turan	154,155
Ertenli Ali İhsan	127,128,191,192
Ertosun Mustafa Gökhan	216,217
Ertürk Elif	421
Ertürküner Pelin	350,351,404
Eryılmaz Işıl Ezgi	160,323
Eryılmaz Naciye	172,173
Erzin Yusuf Ziya	270
Eser Mediha	412,413
Eseroğlu Tuğba	141,142
Eskici Nazlı Fatma	53
Esra Çağavi	363,364
Everest Elif	86
Evin Işcan	55
Evren Alıcı	120
Eyüpoğlu Figen Celep	401
Ezcan Gülçin	

F

Fansa İyad	325,326
Farah Adriana	142,143
Fatma Kaya Dağıstanlı	69,271,425,426
Fezan Şahin Mutlu	308,309,310
Fırtına Karagonlar Zeynep	117
Fıstık Tuba	264,265
Fidan Begüm	407,408
Fidancı Senay Balcı	275
Filiz Gulsen	408
Flentje Michael	193
Fulya Doğaner	308,309,310
Funda Taşçıoğlu	308, 309

G

Gamze Argün Kürüm	271,425,426
Gamze Güney Eskiler	379
Gazioğlu Nurperi	419,42
Genç Ece	356,357

Gençtürk Zeynep	249
Gezdirici Alper	167,168
Gezen Ak Duygu	299,140,141
Gezer Murat	280,281
Gogitidze Elza	288
Gogolishvili Esmâ	288
Goğebakan Bülent	186
Gonca Sevil	148,235,261
Göçmüş Cumhur	353
Göğebakan Bülent	262,263,256, 257,267, 268,269
Gökçe Güllü Amuran	252
Gökdağ Hatice Gebiç	388
Gökdoğan Edgünlü Tuba	327,328
Göker Bakiye	171,194,199,247
Gökgöz Şehsuvar	199,200,216,217
Göksal Cemile	228
Göktepe Tutku	415
Göktürk Fatma	318
Gönenli Yıldız Handan	339
Görgişen Gökhan	166
Gözüaçık Devrim	165
Guclu Geyik Filiz	166,167
Gulbo Duran Gülay	160
Guler Halil Ibrahim	338
Gunal Ozgur	333
Gunesacar Ramazan	323,359
Gurgor Pınar Naile	284,285
Gurler Akpınar	304
Güçlü Gülşen Boztepe	286
Gül Cuma Bülent	287
Gül Ülker	346,347
Gülay Bulut	36
Gülbay Gonca	312,313,369
Gülçin Tezcan	379
Güldiken Babürhan Feyzullah	341,342,343,352
Güler Cansın	154,155
Güler Eray Metin	126
Güler Halil İbrahim	341
Güler Nermin	158
Güler Tahir Mehmet	262
Gülle Kanat	263,264,267
Gülşah Çeçener	379
Gülyâşar Tevfik	246
Gün Emrah	318,319,376,377

TCCACG AAGCGG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AAGCGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT AAGCGG AAGGCA
GGACAG ATTTCAG AGCG ATTTCAG AAGGCA
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA ATTTCAG
CGGTAC TACG CAGTCT TATCCA ATTTCAG
ACACCATCT CAGTCT TATCCA ATTTCAG
GAGTCT CAGTCT TATCCA ATTTCAG
ATAAAGGTG AAGGCA ATTTCAG
AAGAGATAGAA AAGGCA ATTTCAG
AGGCTT CAGCTT AAGGCA ATTTCAG
CTCTAC GAACCA ATTTCAG
CTCTCA CATTAT ATTTCAG
AGGCGG TGGGCT ATTTCAG
GGCTAG TAGAGC ATTTCAG

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Günel Özgür	354,355
Gündüz Ayşegül	299
Gündüz Cumhur	148,155,156,171,194, 199,235,247,261,301
Gündüz Kübra	262,263
Güneş Bayır Ayşe	126361,362
Güneş Emine Gülsen	134,135,189,229,230,242,
Güneş Hasan Veysi	243,247,248,297,308,309, 310,321,340,341,360,364, 365,366,367
Güneş Sezgin	314,315,322, 323,405,406
Güneşar Ramazan	160,324,325
Güney Eskiler Gamze	199,200,
Güney İlder	170,347,348,355,356
Gür Dedeoğlu Bala	331,284,285
Güran Şefik	203,239,273,274,353,415
Gülbüz Nilgün	122,123,231,232
Gürel Aykut	331
Gürkan Hakan	158
Gürler Akpınar	303,304,305,306
Gürlü Gülsüm	264, 265
Gürses Serdar Abidin	368,404,405
Gürses Serdar	190,191,224,225,226
Gürvit Hakan	140
Güven Kübra Nur	264,265
Güven Mehmet	128,129,168,169,172,173, 188,189,242,300,390,391
Güvenç Tolga	284,285
Güvenir Çelik Esin	402,407
Güzel Ali İrfan	411
Güzeldemir Akçakanat Esra	289,290

H

Hacıhanefioğlu Seniha	181,394,397,398,399
Hagemann Carsten	193
Hale Şamlı	212,213
Hamarat Şanlıer Şenay	302
Hamurcu Zuhul	115,219
Hanağası Haşmet	140,299
Hancı Murat	281
Handan Kaya	252
Hans van Bokhoven	35
Hapil Fatma Zehra	127,128
Hatırnaz Ng Özden	110,123,124,277
Hatipoğlu Namık Kemal	359

Havay Semiha	241
Hazar Güleser	341
Hekimler Öztürk Kuyaş	204,205,206,207,208,308
Hekimoğlu Hilal	194,195,196
Hekmatshoar Yalda	200,201,249
Hesapçioğlu Selma Tural	354
Hız Semra	134,296
Hilal Koşucu Kazan	23
Hoca Sinan	217
Hülya Zeynep Oktay	425,426
Hülyam Kurt	309,310

I

Ikeda Masa Aki3	237,260
Ilgaz Seda Nermin	391,392
Ilıkçı Sağkan Rahşan	239
Irtegun Sevgi	357,358
Iseki Sachiko	237
Işıl Sezekler	299
Işıldar Elif	231,232
Işın Hüsniye	198,121,122
Işın Mustafa	121,122,198

İ

İğci Mehri	404,405
İğci Yusuf Ziya	220,344,345,368,404,405
İlerigelen Barış	300
İlhan Selçuk	329,33
İlk Dağ Özlem	114,115
İmamoğlu Nalan	196
İmirzalıoğlu Necat	308
İnal Esra Erkol	346,347
İnan Ümit Ubety	358
İnanır Ahmet	346,347
İpekçi Süleyman Hilmi	318
İrem Peker	252
İrfan Değirmenci	71,308,309,310,
İsan Hatice	118,119
İsbir Turgay	347,348,355,356
İsmet Taşdelen	379
İşcan Evin	117
İşcioğlu Funda	312,318
İşsever Halim	227
İzmirli Müzeyyen	256,257,262

TCCACG CCGTGA AGTG TCCACG CCGTGA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTGAG GGACAG ATTGAG
TATCCA CTGCTC TATCCA CTGCTC
CGGTGT TACGTC CGGTGT TACGTC
ACACCATCT ACACCATCT
GGAGTTG GGAGTTG
ATAAAGGTG ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCTT AGGCTT CACCTT
CTCTAC GAACCA CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT CTCTCA CATTAT
AGGCCG TGGGCT AGGCCG TGGGCT
GGCTAG TAGAGC GGCTAG TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



J

Jacksi Mevan F. Sami	404,405
Jenedi Kemal	325,326

K

Kabaçam Serkan	373
Kadioğlu Pınar	419,420,
Kadir Demircan	76
Kahraman Nermin	115
Kahraman Özge	221
Kalay Ersan	354,373,374
Kalayoğlu Beşışık Sevgi	278
Kalkan Gökür	349
Kalkan Murat	329,330,
Kalkan Tunaya	254,255
Kalkanlı Sevgi	357,358
Kalyoncu Umut3	154,155
Kamaşak Tülay	373,374
Kamer Serra	217
Kan Bahadır	289,290,
Kandil Sema	354
Kandilci Ayten	258
Kanıgür Gönül	300
Kara Murat	202,203,225,226,329,330,
	331,332,334,335
Kara Nurten	284,285
Karaaslan Erhan	351,352
Karabiçici Mustafa	402,407
Karabulut Sezin	266
Karaca Burçak	232,234,237
Karaca Kerem	295
Karacan İlker	407,408,363,364
Karacaören Burak	273,328,329
Karaçetin Didem	121,122,198
Karaçetin Gül	412,413
Karadağ Aynur	200,201
Karadağ Bilgehan	300,390,391
Karadağ Ömer	154,155,169
Karadoğan Hakan	318
Karaduman Ayşen	165
Karagenç Nedim	210,211
Karagür Ege Rıza	210,211
Karakaş Çelik Sevim	371,385
Karakaş Ersin	126

Karakoç Elif	277
Karakuş Mutlu	354
Karaman Birsan	386
Karaman Tuğba	346
Karaöz Erdal	248
Karaüzüm Sibel Berker	385,386
Kargün Kürşat	329,330,331,332,334,335
Karnik Sadashiva	164
Karslıoğlu Yıldırım	203
Karstarlı Özge Sevil	335
Kasap Burcu	327,328
Kasap Halil	411
Kasap Mülkiye	160
Kasımay Özgür	170
Kaspar Çiğdem	170,347,348,355,356,357
Kaşıit Maide	238,239
Katzer Astrid	193
Kay Huebner	379
Kaya Cemil	331
Kaya Dağıstanlı Fatma	270,419,420,422
Kaya Haktan	334,335
Kaya Suheyla Uzun	337,338
Kayabaşı Çağla	235,261
Kayabaşı Çağla	148,217,418
Kayacan Sera	418,419
Kayıkçıoğlu Meral	301
Kayman Kürekçi Gülsüm	176,177
Kaymaz Burçin	155,156
Kazancı Nafia Özlem	351,352
Kazar Gamze Altıntaş	243,244
Kebapçı Medine Nur	364,365,366,367
Keçeci Mete	267
Kefelioğlu Haluk	383,384
Keni Fatih Mehmet	385
Keser İbrahim	346
Keser Nursen	391,392
Keskin Dilek	181,394,399
Ketenci Sema	142,143
Khalid Shah	34
Kharabadze Nino	288
Kharabadze Nona	288
Khodzhaev Khusan	110
Kılıç Turgay	368
Kılıçarslan Özgür	353
Kılıçcıoğlu İlker	215,216



Kıpçak Sezgi	121,155,156,302
Kıraç Deniz	170,347,348,355,356
Kıratlı Sevil	368
Kırıkkaya Esra	394
Kırk Kadir	257,273
Kırkbeş Sevil	187,190,191,224, 225, 226, 250
Kırkıl Cüneyt	330
Kısaayak Çollak Filiz	192
Kısım Aslı	234
Kıvanç Demet	277
Kızıl Hamit Emre	245,251,388,389
Kızıldağ Sefa	293,294
Kızıltan Güneş	299
Kızıltan Huriye Şenay	126
Kirac Deniz	356,357
Kiraz Sedat	154,155
Kocabay Kenan	316,317,318,319
Kocaeli Hasan	401,402
Kocatürk Sel Sabriye	228,391,392,411
Koç Doğukan	117
Koç Filiz	411
Koçak Burak	277
Koçak Zafer	246
Koçkar Feray	343
Koçkar Muhammed Cem	310,311
Koçyiğit Abdurrahim	126
Kolaç Umut Kerem	292,293
Koldemir Gunduz Meliha	425
Komurcu Bayrak Evrim	166,167
Konaç Ece	215,216,348,349,403
Kontaş Yedier Seval	383,384
Koparan Şahin Şenay	128,129
Korkmaz Hakan	220
Korkmaz Keziban	154,336,337,367
Korkmaz Murat	187,250,
Korkmaz Mustafa Çağatay	338
Korkmaz Selcen	313,390,
Korkusuz Petek	176,177
Kosova Can Buket	121,155,156,240
Kozak Orhan	239
Köken Reşit	167,168
Köken Tülay	308
Köksal Adnan	296,297
Köprülü Pelinsu	406
Kucukkaya Yunus	338

Kurman Yener	299
Kurşun Nazmiye	254,255
Kurt Fatma	320
Kurt Hülyam	189,134,135,297,321,341, 364,365,366,367
Kurtel Hızır	170
Kurtoğlu Elçin Latife	311,369,370,
Kuru Rahiye Dilhan	181,394,397,398,399
Kuruca Serap	228,229
Kuşku Elvin	314
Kuzu Mehmet Ayhan	114,115
Kübra Karaosmanoğlu	303,304,305,306
Küçükcan Akif	325,326
Küçükhüseyin Özlem	228,229
Küçüksayan Hakan	209,210,211
Küçükyörük Barış	419,420

L

Lau Yu Lung	277
Luleyap Umit	228,391,392

M

M. Doğan Gülkaç	304,305,306
Malyer Hulusi	214
Maraş Atabay Meltem	263,264
Maraşlı Mert Kahraman	336,337
Martin Bergo	31
Mastanzade Metban	278
Mehmet Alper Arslan	81
Mehmet Güven	3
Mehmet Zeynel Çilek	408
Mehri İğci	408
Melek Öztürk	271,425,426
Melike Ersöz	299
Melikoğlu Gülay	418, 419
Mendilcioğlu İnanç	396, 397
Menevşe Esmâ	197
Meraklı Meryem Ayşenur	218
Meral Seher	388, 389
Merih Özgen	308,309,310,
Mert Selimoğlu	304, 305
Mert Ufuk	183
Mete Meltem	172,173,242
Metin Derya	140,141,419,420,
Metin Mahmutoğlu Aslı	315



Metintaş Muzaffer	189,229,230,242, 243,247
Mihçı Ercan	385,386
Miraloloğlu Meral	325,326
M.Tevfik Dorak	32
Murat Kasap	303,304,305,306
Murat Şamlı	212,213
Murat Yelken Berna	277
Musayeva Melahet	224
Mustafa Akkiprik	252
Muşabak Uğur	239
Mutlu Fezan	242,243
Mutlu İçduygu Fadime	204,205,206,207,208,339
Mutlu Tuba	172,173,242
Mutlu Zeynep	171,194,199,247

N

N. Zafer Cantürk	303
Najip Zhaleh Kaffash	228
Nakashidze Irina	288
Nalbant Ayten	150
Nazlıhan Aztopal	212,213
Nephan Gülay	266
Ng Yuk Yin	124,277
Nihal Karakaş	89
Nil Guzel	303,304,305,306
Norizadeh Mostafa	228
Noyan Senem	373,285
Nur Banu Güzel	385,386
Nurol Nejat Kaan	415
Nursal Ayse Feyda	337,338

O

Oguz Fatma	420,421
Oğuz Ali Kemal	161,162,177
Oğuz Fatma Savran	227,279,280,
Ohtani Kiyoshi	237,260,
Oktar Hüseyin	270
Oktar Nezh	247
Oktay Latife Merve	255,256
Olacak Nezahat	217
Olgun Hazal Banu	146
Olukman Murat	217
Onaran İlhan	128,129,300,
Onur Armağan	309, 310
Onur Erçelik	425,426

Oral Özlem	165
Oruçgüney Begüm	289,290,
Osman Uğur Sezerman	27
Osmanbaşoğlu Emre	109
Ozgunen Fatma Tuncay	391,392
Ozpak Lütfiye	391,392
Ozpolat Bulent	115,122,123

Ö

Öğret Yeliz	278,420,421
Öksüz Hale	228
Önal Gizem	165
Önalan Ebru Etem	172
Öncü Tülay	134,296
Öner Çağrı	212
Öner Gökalp	328
Öner Kevser Setenay	189
Öngören Şeniz	399
Önlen Cansu	325, 326
Örnek Cemre	194,195,196
Öz Büge	419,420,
Özalp Özgün	171,194,199,247
Özarslan Selma	262, 263
Özbayer Cansu	189,242,243,364, 365,366,367
Özbek Uğur	110,123,124,277
Özcan Önder	202,203,225,226
Özçeker Deniz	158
Özçelik Emrah	258
Özçelik Derviş	421
Özçelik Nurten	122,123,389
Özdağ Hilal	114,115,161,162,177
Özdamar Şükrü Oğuz	254
Özdaş Şule	142,143
Özdemir Erdoğan Müjgan	339,358,370
Özdemir Fadime	154
Özdemir Fulya	355,356
Özdemir Melike	413
Özdemir Nihal	188,189
Özden Hilmi	292,293
Özdemir Kürşat	227,420,421
Özdoğan Huri	407,408
Özel Buket	121,155,156,302
Özel Emine Gülce	324,325
Özen Seza	154,155,169

TCCACG AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG TTCA AGCTGT CAACGG
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTACTG CAGTGT CAGTGT CAGTGT
ACACCATCT CAGTGT CAGTGT CAGTGT
ATAAAGGTG TAAA TAAA TAAA
AAGAGATAGAA GAGA GAGA GAGA
AGGCTT CAGCTT CAGCTT CAGCTT
CTCTAC GAACCA CTTC GAACCA CTTC
CTCTCA CATTAT AGGG CATTAT AGGG
AGGGCG TGGGTT TGGGTT TGGGTT
GGCTAG TAGAGC TAGAGC TAGAGC

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Özer Özge	219,237
Özer Samet	351,352
Özeş Osman Nidai	127,128,166,191,192
Özgen Merih	340
Özgöz Asuman	204,205,206,207,208
Özhan Güneş	132
Özkan Ayşe Nur	255,256
Özkan Tülin	200,201
Özkaya Mesut	220
Özkökleşen Cansu	409
Özkul Aykut	129
Özkul Yusuf	154,320,336,337,367
Özmen Yelken Besra	148,217,235,261,418
Öznur Taştan	22
Özpolat Bülent	219
Öztemur Yasemin	284,331
Öztop Didem Behice	320,336,337,367
Öztop İlhan	241
Öztunç Ceren	123,124
Öztuzcu Serdar	186,187,190,191,201, 202,220,224,225,226,250, 401,417
Öztürk Derya	109
Öztürk Gülyüz	279,280,
Öztürk Melek	140,141,418,419,420,
Öztürk Şükrü	109
Öztürk Zeynep	288,289
Özüğüz Pınar	314

P

Pak Işın	114
Pala Elif	344,345,404,405
Pala Selçuk	356,357
Parmaksız İskender	286
Pastacı Nural	421
Pazarbaşı Ayfer	391,392
Pehlivan Melek	230,231,233
Pehlivan Mustafa	201,202,227,417
Pehlivan Sacide	227
Pehlivanoğlu Süray	191,192
Pelin Telkopran Akıllılar	93
Pervin Dinçer	61
Pınar Buket Demirel	95
Pınar Uysal-Onganer	38
Pınarbaşı Ergün	361,362

Pier Luigi Martelli	21
Polat Derya	293,294
Pösteği Gökhan	248
Puralı Nuhan	169,176,177

R

Rajablı Farıd	114,115
Ralph Leo Johan Meuwissen	30
Rassaulzadegan Minoo	154
Rasulova Khayala	293,294
Rengül Çetin Atalay	24
Rita Casadio	24
Rustemoğlu Aydın	333,346,347,354,355,359
Rüstemoğlu Hüsniye	354,355

S

S. Ata Güler	303
Saadat Khandakar Asm	237,260,
Sabatini David	120
Sacide Pehlivan	73
Sadır Serdar	203,239
Sadri Sevil	394
Safdar Muhammad	187
Safi Öz Zehra	254,263,264,267
Sağaltıcı Atmaca Şahin	273,274
Sağır Fatma	192
Sağlam Özlem	248
Said Harun M.	193
Saip Sabahattin	288,289,363,364
Salih Şanlıoğlu	48
Salihoğlu Ayşe	181,399
Sanhal Cem	386,396,397
Sarı İsmail	274
Sarıbeyoğlu Ebru	279,280,
Sarıkaya Sabit	356,357
Sarınc Ulaşlı Sevinç	339
Sarıoğlu Türkan	142,143
Sarper Meral	203,239
Satar Gül	228
Savacı Saliha Serap	311,369,370
Savaş Berna	114
Savaş Kamil	138
Savlı Hakan	289,290,
Savran Oğuz Fatma	277,278
Saydam Faruk	340,242,243

TCCACG AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACCG AGCTGT AAGGCA
GGACAG ATTACG AGCG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC CTGCTC
CGGTGT TAC TCG
ACACCATCT
CGAGTTG
ATAAAGGTG
AAGAGATAGAA
AGGCTT CACCT
CTCTAC GAACCA
CTCTCA CATTAT
AGGCCG CTAC
GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Saydam Güray	121,171,199,418
Sayitoğlu Müge	110,123,124
Seçil Ak	379
Selvi Günel Nur	121,155,156,302
Sercan Hakkı Ogün	230,231,233
Sercan Zeynep	230, 231
Serdar Abidin Gurses	408
Serdaroğlu Oflazer Piraye	176,177
Serttaş Rıza	218
Sevgili Emel	322,323
Seyahi Emire	406,407,408
Sezekler Işıl	300
Sezer Merve	380,381
Sezer Saime	333,349
Sezerman Osman Uğur	363,364
Sezgin Canfeza	240
Sezgin Erdinç	132
Siliğ Yavuz	274
Sinan Güven	51,99
Sipahi Tammam	246,332,333,341, 342,343,352
Sişko Sinem	277
Siva Aksel	288,289,363,364
Solak Mustafa	175,176,314,339, 358,370,374,387,393
Solak Tekin Nilgün	371
Solmaz Avcıkurt Ayla	343
Sorkun Kadriye	392
Soyocak Ahu	134,135,247,297,321,340
Soysal Teoman	397
Soysal Yasemin	193
Sökmen Münevver	201,202,417
Sönmez Çelik Zeynep	339
Sönmez Dilara	262
Sönmezgöz Ergün	351,352
Söylemez Zafer	314,387,393
Sözer Tokdemir Selçuk	194,195,196
Stefan Dimitrov	27
Sucu Nehir	295
Sung-Suk Suh	379
Sunguroğlu Asuman	200,201,249
Susleyici Duman Belgin	425
Süleymanoğlu Mediha	228,229
Süllü Yurdanur	322,323
Sümer Ceren	354

Sümer Çelebi Hülya	114
Sünnetçi Akkoyunlu Deniz	289,29
Sweef Osama	150
Ş	
Şahan Fırat Seyhan	295
Şahin Ahmet	116
Şahin Calapoğlu Nilüfer	310,311
Şahin Deniz	422
Şahin Fatma	336,337,367
Şahin Handan	227
Şahin Hilal	399
Şahin Hüseyin Alparslan	314,315
Şahin Mustafa	336,367
Şahin Mutlu Fezan	340
Şahin Nefise Özlen	371
Şahin Osman	262,263
Şahin Sevim	373,374
Şahingöz Funda	353
Şahsine Tolunay	379
Şamlı Hale	116,204,205,206,207, 208,214,287
Şamlı Murat	287
Şanlıoğlu Ahter Dilşad	138,183
Şanlıoğlu Salih	145,146
Şehsuvar Gökgöz	379
Şekeroğlu Vedat	383,384
Şen Ece	243,244
Şener Elif Funda	154,320,336,337,367
Şimşek Bahar	418
Şimşek Mehmet	386
Şükriye Yıldırım	42

T	
Tabakçı Mustafa	356,357
Taheri Serpil	154,336,337,367
Tahir Turanlı Eda	288,289,363,364, 406,407,408
Talim Beril	175,176,177
Talu Canan Kelten	121,122,198
Tamay Zeynep	158
Tamer Lülüfer	275
Tanrıöver Gamze	191,192
Tanrıverdi Gamze	270
Tanrıverdi Nilgun	391,392

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTTA AACGGG AAGGCA
AGCTGT CAACGG AGCTGT AGCTGT
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAG CTGCTC
CGGTGT TAC TCG CCGTGT
ACACCATCT CACC GAGTGT
GAGTGT CAGTGT CAGTGT
ATAAAGGTG TAAA AAAGGT TAAAGG
AAGAGATAGAA GAGA GATAGAGAGAT
AGGTT CACCT CCAAGGCTTC
CTCTAC GAACCA CTTC CGATCTACC
CTCTCA CATTAT AGGG CCATCTCAG
AGGGCG CTAC CAGGCGG GGGCGG
GGCTAG TAGAGC TCGT GCTAT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Tarkan Argüden Yelda	181,394,398,399
Taş Ayça	274
Taş Zeynel Abidin	267,268,269
Taşar Orçun	123,124
Taşcıoğlu Funda	340
Taşdelen İsmet	216,217
Taşır Yılmaz Seda	161,162,177
Taşkapılıoğlu Mevlüt Özgür	401,402
Taşkıran Ekim Z.	165
Taşkurt Hekim Gülgez Neslihan	314,315
Taşyürek Mükerrerem Hale	145,146
Tavlayan Emin	217
Tekcan Akın	284,285,337,338
Tekin Neslihan	292,293
Tekin Nilgün	114,115
Teksöz Serkan	242
Tektemur Ahmet	172
Telkoparan Akıllılar Pelin	269
Temiz Ebru	186,187,201,202,250, 404,405,417
Temoçin Onur	228,229
Temurhan Sonay	158,279
Tendik Umut	341
Terzi Duygu	390,391
Terzi Sait	347,348
Tetik Vardarlı Aslı	244,245,301
Tezcan Gülçin	216,217,402
Tezcan Havva	199,200,
Tezcanlı Kaymaz Burçin	121
Tınazlı Mehtap	292
Tırpan Mehmet Borgia	353
Toğay Vehbi Atahan	389
Tokgün Onur	210,211
Tolga Özmen	252
Tolunay Şahsine	216,217
Tomatır Ayşe Gaye	296,297
Topaloğlu Haluk	373
Topaloğlu Tuğba	336,367
Toraman Bayram	354,373,374
Trabulus Didem Can	121,122,198
Trabulus Sinan	168,169
Tuğtağ Demir Berin	344
Tunca Berrin	199,200,216,217,350, 351,401,402,404
Tuncel Handan	254,255

Tuncel Tunç	229,230,
Tunçdemir Matem	421
Tunçkale Aydın	172,173
Tunçtan Bahar	295
Tural Sengul	284,285
Turan Saime	228,229
Turgay Kilic	408
Turgut Coşan Didem	134,135,212,247,297, 321,340,360,366,367
Turgut Musa	330
Turhan Nilgün	327,328
Turkcu Fatih Mehmet	357,358
Tutuk Okan	267,268
Tümen Gülendaml	214
Türkel Sezai	148
Türker Nebiye Pelin	238,239
Türker Şener Leyla	418,419
Türkmen Aydın	277
Tütüncü İlknur	208
Tütüncü Melih	288,289,363,364

U

Uçar Yurdanur	228
Uğurlu Serdal	406,407,408
Ulaşlı Alper Murat	370
Ulaşlı Mustafa	250
Ulaşlı Mustafa	186,187,190,191,220, 224,225,226,256,257
Ulu Sena	308
Ulukaya Engin	228, 229
Ulusan Murat	409
Ulutin Turgut	254,255,300,
Urhan Küçük Meral	295,338
Uslu İnyet Nur	391,392
Uslu İldeniz	194,195,196
Uslu Rüçhan	232,234,237
Utkan Zafer	248
Uygunoğlu Uğur	363,364,288,289
Uzun Gocmen Semire	338
Uzun Hakan	395,396
Uzuner Sezin Yakut	396, 397
Uzunoğlu Selim	219,232,234,237

Ü

Ük Yasemin	418



Ülker Akal Zeynep	251
Ülkür Feyza	355,356
Ümmühan Demir	102
Ünal Egeli	379
Ünal Hamiyet	164
Ünal Selin	168,169,188,189
Ünal Zehra Seda	248,270,
Ünlü Ayhan	332,333
Ünlü Mehmet	339
Ünsal Rukiye Nur	196
Üstek Duran	109
Üstüner Derya	242,243,292,293
Üstüner Mehmet Cengiz	292,293
Üstünoğlu Emre	218

V

Vardarlı Aslı Tetik	258,259
Varol Nuray	215,403
Vatansever Buse	116,214
Vezir Özden	295
Vildan Bozok Çetintaş	93
Vural Hüseyin	234,235

W

Weidinger Gilbert 132

Y

Yağabasan Büşra	269
Yağcı Emine	229,230,242, 243
Yakut Sezin	385,386
Yalçın Ömer	332,333
Yalnız Fırat	394
Yalnız Kayım Zübeyde	409
Yaman Gizem	126,127,259
Yang Wanling	277
Yapışlar Hande	142,143
Yaren Arzu	210, 211
Yavuz Akif Selim	194,195
Yavuz Çağla	279,28
Yavuzer Hakan	172,173
Yavuzer Serap	172,173
Yaylım İlhan	228,229
Yazıcı Dilek	170
Yazıcı Hasan	406
Yazıcı Hüseyin Uğur	360

Yazıcı Selçuk	347,348
Yenerel Mustafa	109
Yeşbek Kaymaz Ayşe	175
Yeşilada Elif	312,313,369,390,
Yeşilçimen Kemal	347,348
Yetim Seda	255,256
Yığın Akın	325,326
Yıldırım Ayşen	314
Yıldırım Baş Funda	389
Yıldırım Elvan	383,384
Yıldırımcan Kadiçeşme Şebnem	241
Yıldız Handan	362
Yıldız Saliha Handan	308,314,358,370
Yılmaz Elif Büşra	289,290,
Yılmaz Engin	154,155,169
Yılmaz Erdal	329,330,
Yılmaz Habibe	302
Yılmaz Mehmet Bertan	228
Yılmaz Melike	397,398
Yılmaz Özlem	138,166,183
Yılmaz Resul	351,352
Yılmaz Süslüer Sunde	148,217,235,261,418
Yılmaz Şükriye	181,394,398,399
Yilmazer Selma	140,141,299
Yigit Serbulent	337,338
Yiğit Mehmet Volkan	330
Yiğit Serbülent	346,347
Yildiz Ismail	359
Yiş Uluç	296
Yolal Duygu	275,383,384
Yorgancioglu Budak Gülden	354,373,374
Yucel Burcu	120
Yue Hong	164
Yuk Yin Ng	123
Yumrutaş Önder	186,187,201,202,203, 225,226,404,405,417
Yumrutaş Pınar	201,202,417
Yurttaş Nurgül Özgür	399
Yüce Hüseyin	316,317,318,395,396
Yüce Melek	163,319,320,322
Yüksel Şengül	390
Yükselen Işıl	249
Yükseltürk Aysegül	204,205,206,207,208
Yüzbaşıoğlu Ayşe	165

TCCACG CGTGAA AGTG TCCACG CGTGAA
AACGGG AAGGCA TTGA AACGGG AAGGCA
AGGTGT CAACGG TTCA AGGTGT CAACGG
GGACAG ATTACG AGCG GGACAG ATTACG
TATCCA CTGCTC CCAC TATCCA CTGCTC
CGGTGTACTGC GGTG CGGTGT TACGTC
ACACCATCT CACC CGATCT ACACCATCT CACC CGATCT
GGAGTTG GGAG GGAGTTG GGAGTTG GGAGTTG
AAGAGATAGAA GAGA AAGAGATAGAA GAGA AAGAGATAGAA GAGA
AGGCTT CACCTT CTTC AGGCTT CACCTT CTTC
CTCTAC GAACCA ACCT CTCTAC GAACCA ACCT
CTCTCA CATTAT AGGG CTCTCA CATTAT AGGG
AGGCCG TGGGCT CTAC AGGCCG TGGGCT CTAC
GGCTAG TAGAGC TCGT GGCTAG TAGAGC TCGT

ULUSAL TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ (Uluslararası Katılımlı)

27-30 Ekim 2015 - Ölüdeniz Fethiye



Z

Zararsız Gökmen	154,336,337,367
Zarifoğlu Mehmet	404
Zeynep Mine Coşkun	103,299
Zeynep Özlem Doğan Şıgva	212,213
Zuhal Eroğlu	74

BİLİMSEL SEKRETERYA
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Derneği
Prof. Dr. Ayhan Deviren
E-mail: devirena@istanbul.edu.tr

ORGANİZASYON SEKRETERYASI
Conplus Kongre ve Organizasyon
Acarlar Mah. Candan Çıkmazı Sok,
Umut Vadi Sitesi, A3 Blok, No:22
Beykoz – İstanbul, Türkiye
Tel : +90 216 541 00 54 - Fax: +90 216 541 01 08
E-mail: sekreterya@tbhgk2015.org