



Türkiye Klinikleri

**BİLİMSEL
OTURUMLAR**

ÖZEL

**XIX. TIBBİ BİYOLOJİ VE
GENETİK KONGRESİ**

27-30 Ekim 2025

2025

Türkiye Klinikleri

BİLİMSEL OTURUMLAR

XIX. TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ

27-30 Ekim 2025



Bu yayına www.dijitalakademi.org adresinden ücretsiz erişebilirsiniz.
You can access this publication for free on www.dijitalakademi.org

Türkiye Klinikleri

BİLİMSEL OTURUMLAR

Türkiye Klinikleri Dergilerine abone olmak ve yayımlanmış diğer sayılarına ulaşmak için; www.turkiyeklinikleri.com adresindeki "Online Alışveriş" linkini tıklayınız.

Abone işlemleriyle ilgili görüşmek için;

Abone ve Halkla İlişkiler Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 197

e-posta: abone@turkiyeklinikleri.com

Türkiye Klinikleri Dergilerine reklam vermek için;

Pazarlama Satış-Proje Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 136

e-posta: pazarlama@turkiyeklinikleri.com

Çalışmanın her türlü yayın hakkı Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.'ye aittir. Kitaptaki soru, yazı, resim, tablo, grafik ve şekilleri kısmen de olsa yayıncının yazılı izni alınmadan, elektronik veya mekanik yöntemlerle basılamaz, çoğaltılamaz. Yalnızca bilimsel amaçlarla (kaynak göstermek kaydıyla) özetleme ve alıntı yapılabilir.

Ürünle ilgili sorumsuzluk, ihmal veya başka bir nedenden ötürü veya burada yer alan herhangi bir yöntem, ürün, kullanım talimatı veya görüşün herhangi bir şekilde kullanılması veya uygulanmasından dolayı herhangi bir yaralanma ve/veya kişi veya mülke verilen zararlar için Yayımcı tarafından herhangi bir sorumluluk kabul edilmez. Özellikle tıp bilimlerindeki hızlı gelişmeler nedeniyle, tanıların ve ilaç dozlarının bağımsız olarak doğrulanması yapılmalıdır. Tüm reklam materyallerinin etik (medikal) standartlara uygun olması beklenmekle birlikte, bu yayına dahil edilmek, ilgili ürünün veya üreticisinin iddialarının kalitesinin veya değerinin garantisi veya onayı anlamına gelmez.

Türkiye Klinikleri yayınları halka açık yerlerde satılmaz. Sağlıkla ilgili kişi ve kurumlara abonelik usulü gönderilir.

ISBN: 978-625-395-813-8

© 2025 Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri Yayın Seri No: 2092

Aralık 2025. Ankara-Türkiye



Türkiye Klinikleri

YAYIMCI

Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Türkocağı Cad. No:30 06520 Balgat/Ankara/Türkiye

Tel : 0 312 286 56 56

Faks : 0 312 220 04 70

e-posta : info@turkiyeklinikleri.com

web : www.turkiyeklinikleri.com

Sertifika No: 48768

Türkiye Klinikleri

BİLİMSEL OTURUMLAR

XIX. TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ

27-30 Ekim 2025

İÇİNDEKİLER CONTENTS

iv	Ön Söz
v	Kurullar
vi	Kongre Programı
1	Konuşmacı Özetleri
17	Sözel Bildiriler
50	Poster Bildiriler
134	Prof. Dr. Asım Cenani Genç Araştırmacı Ödülü Başvuran Çalışmalar

Cumhuriyetimizin 102. yıl dönümünü kutlamanın gururuyla birleştirdiğimiz XIX. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi'ni, 27-30 Ekim 2025 tarihleri arasında Bodrum'un eşsiz ev sahipliğinde başarıyla tamamlamış bulunmaktayız. Derneğimizin yarım asra yaklaşan köklü geleneğinin bir parçası olan bu organizasyon, sizlerin değerli katılımı ve katkılarıyla bilimsel bir şölene dönüşmüştür.

Elinizdeki bu kitapçık, dört gün boyunca salonlarımızda yankılanan akademik tartışmaların, sunulan güncel verilerin ve genetik biliminin geleceğine ışık tutan bildirilerin kalıcı bir özetidir. Uluslararası katılımın zenginliğiyle pekişen bilimsel programımız, tıbbi biyolojinin multidisipliner gücünü bir kez daha kanıtlamıştır.

Genç meslektaşlarımızın gösterdiği yüksek motivasyon ve çalışma kalitesi, derneğimizin ve ülkemizin bilimsel geleceği adına bizleri fazlasıyla umutlandırmıştır. Bilimsel oturumların yanı sıra, 29 Ekim Cumhuriyet Bayramı'nı büyük bir coşkuyla, omuz omuza kutlamış olmanın mutluluğu da bu kongreyi unutulmaz kılan anılar arasındaki yerini almıştır.

Kongrenin bilimsel kalitesini artıran tüm bildiri sahiplerine, panellerde ufuk açıcı konuşmaları, sözlü ve poster bildirileri bulunduran bu özel sayının hazırlanmasında emeği geçen Türkiye Klinikleri ekibine teşekkürlerimizi bildiririz. Kongremizin gerçekleşmesinde emeği geçen düzenleme ve bilim kurullarına, 2223-B projesi kapsamında kongremizi destekleyen TÜBİTAK'a , desteklerini esirgemeyen sponsorlarımıza ve en önemlisi, salonları doldurarak bilgiyi paylaşan ve çoğaltan siz değerli katılımcılara en içten şükranlarımızı sunarız.

Bilimin rehberliğinde, bir sonraki kongremizde yeniden buluşmak dileğiyle.

Saygılarımızla,

Prof. Dr. Turgut ULUTİN

Tıbbi Biyoloji ve Genetik Derneği ve Kongre Başkanı

Prof. Dr. Tuba EDGÜNLÜ

Kongre Bilim Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Ayhan DEVİREN

Kongre Düzenleme Kurulu Başkanı

DERNEK YÖNETİM KURULU

Prof. Dr. Turgut ULUTİN (Başkan)
Prof. Dr. Ece KONAÇ (II. Başkan)
Prof. Dr. Matem TUNÇDEMİR (Genel Sekreter)
Prof. Dr. Ayhan DEVİREN (Sayman)
Prof. Dr. Ersan KALAY (Üye)
Prof. Dr. Fatma SAVRAN OĞUZ (Üye)
Prof. Dr. Tuba EDGÜNLÜ (Üye)

KONGRE BAŞKANI

Prof. Dr. Turgut ULUTİN

KONGRE BİLİM KURULU

Prof. Dr. Tuba EDGÜNLÜ (Bilim Kurulu Başkanı)
Prof. Dr. Neşe ATABEY
Prof. Dr. Hilal ARIKOĞLU
Prof. Dr. Ayhan DEVİREN
Prof. Dr. Cumhur GÜNDÜZ
Doç. Dr. Gamze GÜNEY ESKİLER
Prof. Dr. Ersan KALAY
Prof. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK
Prof. Dr. Ece KONAÇ
Prof. Dr. Ebru ÖNALAN
Prof. Dr. Melek ÖZTÜRK
Prof. Dr. Fatma SAVRAN OĞUZ
Prof. Dr. Matem TUNÇDEMİR
Prof. Dr. Meral URHAN KÜÇÜK
Prof. Dr. Turgut ULUTİN
Prof. Dr. Selma YILMAZER

KONGRE DÜZENLEME KURULU

Prof. Dr. Ayhan DEVİREN (Düzenleme Kurulu Başkanı)
Prof. Dr. Turgut ULUTİN
Prof. Dr. Tuba EDGÜNLÜ
Prof. Dr. Ece KONAÇ
Prof. Dr. Matem TUNÇDEMİR
Prof. Dr. Fatma SAVRAN OĞUZ
Prof. Dr. Ersan KALAY
Doç. Dr. Esin SAKALLI ÇETİN
Doç. Dr. Turan DEMİRCAN
Dr. R.Dilhan KURU
Dr. Şükriye YILMAZ

KONGRE PROGRAMI

27 EKİM 2025, PAZARTESİ / 27 OCTOBER 2025, MONDAY		
	A SALONU / HALL A	B SALONU / HALL B
13:15 - 13:30	AÇILIŞ / OPENING CEREMONY	
13:30 - 14:30	<p>AÇILIŞ KONFERANSLARI / OPENING CONFERENCES</p> <p>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Turgut ULUTİN - Prof. Dr. Tuba EDGÜNLÜ</p> <p>Prof. Dr. Burak CİVELEK, TUSEB Kanser Enstitüsü Başkanı Üreten Sağlık Modeli ve TUSEB / <i>The Productive Health Model and the Health Institutes of Türkiye (TUSEB)</i></p> <p>Doç. Dr. Selcan TÜRKER – Gürkan BOZKURT, TÜBİTAK Temsilcileri Sağlık Alanında Uluslararası Fon ve İşbirliği Fırsatları / <i>International Funding and Collaboration Opportunities in the Field of Health</i></p>	
14:30 - 15:00	<p>PANEL 1: Biyoinformatik ve Yapay Zekânın Sağlıkta Kullanımı / Bioinformatics and Artificial Intelligence in Medicine</p> <p>Oturum Başkanı: Prof. Dr. Matem TUNÇDEMİR</p> <p>KONFERANS: Prof. Dr. Atilla GÜRSOY, Koç Üniversitesi Moleküllerden Tıbbi Köprüler Kurmak: Yapay Zekâ Çağında Yapısal Protein Etkileşim Ağları / <i>Building Bridges from Molecules to Medicine: Structure-Informed Protein Interaction Networks in the AI Era</i></p>	
15:00 - 16:30	<p>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Meral URHAN KÜÇÜK - Prof. Dr. Ayşe Evrim BAYRAK</p> <p>Prof. Dr. Tunca DOĞAN, Hacettepe Üniversitesi Yeni İlaçların ve Biyoteknolojik Ürünlerin Keşfi için Üretken Yapay Zekâ Uygulamaları / <i>Generative AI Applications for the Discovery of New Drugs and Biotechnological Products</i></p> <p>Prof. Dr. İlhan İLKILIÇ, İstanbul Üniversitesi Yapay Zekânın Tıpta Kullanımında Etik Sorun Alanları / <i>Ethical Issues in the Use of Artificial Intelligence in Medicine</i></p> <p>Dr. Öğr. Üyesi Özkan ÖZDEMİR, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Verisinde FAIR Prensipleri ve Yapay Zekânın Klinik Karar Destek Sistemindeki Rolü / <i>Health Data and the Role of Artificial Intelligence in Clinical Decision Support Systems</i></p>	<p>SERBEST BİLDİRİLER 1 / FREE SPEECHS 1</p> <p><i>Gen ve Hücre Tedavisi Kök Hücreye Genel Bakış - Biyoinformatik ve Yapay Zekânın Sağlıkta Kullanımı- Hücre ve Organel Patolojileri</i></p> <p>Oturum Başkanları: Doç. Dr. Işıl Ezgi ERYILMAZ Doç. Dr. Bilge ÖZSAİT SELÇUK</p>
16:30 - 16:45	KAHVE ARASI / COFFEE BREAK	
16:45 - 17:15	<p>PANEL 2: Gen ve Hücre Tedavisi Kök Hücreye Genel Bakış / Gene and Cell Therapy: A Current Perspective of Stem Cells</p> <p>Oturum Başkanı: Prof. Dr. Cumhuri GÜNDÜZ</p> <p>KONFERANS: Doç. Dr. Onur BAŞAK, University Medical Centre Utrecht Directionality in Genome Architecture During Cortical Development</p>	
17:15 - 18:15	<p>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Mehmet ÖZTÜRK - Prof. Dr. Ebru ÖNALAN</p> <p>Prof. Dr. Fatih KOCABAŞ, İstanbul Atlas Üniversitesi Gen Tedavisine Yönelik Kök Hücre Platformlarının Optimizasyonu / <i>Optimizing Stem Cell Platforms for Precision Gene Therapy</i></p> <p>Doç. Dr. Turan DEMİRCAN, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Rejeneratif Programın Türler Arası Modellerde Bütüncül Multi-Omik Yaklaşımlar ve Yeni Nesil Teknolojiler Kullanılarak Anlaşılması / <i>Decoding the Regenerative Program Through Integrative Multi-Omics and Emerging Technologies Across Species Models</i></p>	

	A SALONU / HALL A	B SALONU / HALL B
09:00 - 09:30	<p>PANEL 3: Epigenetikte Güncel Yaklaşımlar / Recent Advances in Epigenetics Oturum Başkanı: Prof. Dr. Ece KONAÇ</p> <p>KONFERANS: Prof. Dr. Bünyamin AKGÜL, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Hücre Ölümü ve Sağkalımında Transkriptomiks Tabanlı Uzun Kodlamayan RNA Keşfi / Transcriptomics-Based Long Noncoding RNA Discovery in Cell Death and Survival</p>	
09:30 - 11:00	<p>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Gülşah ÇEÇENER - Prof. Dr. Gamze GÜNEY ESKİLER</p> <p>Prof. Dr. Sezgin GÜNEŞ, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Erkek Üreme Potansiyelinin Belirlenmesinde Epigenetik Biyobelirteçler / Epigenetic Biomarkersnin Evaluation of Male Reproductive Potential</p> <p>Prof. Dr. Bala GÜR DEDEOĞLU, Ankara Üniversitesi Küçük Oyuncular, Büyük Roller: miRNA'ların Meme Kanseri Tedavisindeki Gücü / Little Players Could Take Big Roles in the Treatment of Breast Cancer; miRNAs vs Breast Cancer</p> <p>Dr. Öğr. Üyesi Gözde KORKMAZ, Koç Üniversitesi Kanserde Hedef Keşfi için Fonksiyonel Epigenomik ve Synthetic Lethality Yaklaşımları / Functional Epigenomics and Synthetic Lethality for Cancer Target Discovery</p>	<p>SERBEST BİLDİRİLER 2-1 / FREE SPEECHS 2 Kanser Biyolojisi ve Yenilikçi Yaklaşımlar</p> <p>Oturum Başkanları: Doç. Dr. Bakiye GÖKER BAĞCA Doç. Dr. Timuçin AVŞAR</p>
11:00 - 11:15	KAHVE ARASI & POSTER OTURUMU / COFFEE BREAK & POSTER SESSION	
11:15 - 11:45	<p>PANEL 4: Kanser Biyolojisi ve Yenilikçi Yaklaşımlar / Cancer Biology and Innovative Approach Oturum Başkanı: Prof. Dr. Neşe ATABEY</p> <p>KONFERANS: Prof. Dr. Özgür ŞAHİN, Medical University of South Carolina İleri Evre Kanselerinin Sınıfında İlk ya da En İyi Küçük Molekül İnhibitörler ile Hedeflenmesi / Targeting Most Aggressive Cancers Using First-in-Class or Best-in-Class Small Molecule Inhibitors</p>	<p>SERBEST BİLDİRİLER 3 / FREE SPEECHS 3 Epigenetikte Güncel Yaklaşımlar</p> <p>Oturum Başkanları: Doç. Dr. Dudu ERKOÇ KAYA Doç. Dr. Ash TETİK VARDARLI</p>
11:45 - 12:15	<p>Oturum Başkanı: Prof. Dr. Hilal ARIKOĞLU</p> <p>Dr. Öğr. Üyesi Ece ÖZTÜRK, Koç Üniversitesi Tümör Mikroçevresini Modellemede Doku Mühendisliği ve Yeni Nesil Organoid Yaklaşımlar / Tissue Engineering and Next-Generation Organoid Approaches in Modeling the Tumor Microenvironment</p>	
12:15 - 13:15	ÖĞLE YEMEĞİ / LUNCH	
13:15 - 13:45	<p>UYDU SEMPOZYUMU / SATELLITE SYMPOSIUM</p> <p>Elips Sağlık Ürünleri İthalat ve İhracat Ltd. Şti. Peter VERHASSELT, IDT Next Generation Sequencing - Discover How IDT and Elips Sağlık Ürünleri Can Help</p>	
13:45 - 14:00	KAHVE ARASI / COFFEE BREAK	
14:00 - 14:30	<p>PANEL 5: İmmünoyoloji ve İmmünojenetik Yaklaşımlar / Immunobiology and Immunogenetic Approaches Oturum Başkanı: Prof. Dr. Fatma SAVRAN OĞUZ</p> <p>KONFERANS: Prof. Dr. Batu ERMAN, Acıbadem Üniversitesi Yapay Zekâ ile Tasarlanmış Monoklonal Nanokor Proteinlerin Tanı ve Tedavi için Geliştirilmesi / Development of Artificial Intelligence-Designed Monoclonal Nanocore Proteins for Diagnostic and Therapeutic Applications</p>	

14:30 - 16:00	<p>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Ayhan DEVİREN - Prof. Dr. Murat KASAP Prof. Dr. Günnur DENİZ, İstanbul Üniversitesi Doğal Lenfoid Hücreler ve Hastalık Patogenezindeki Roller / <i>Innate Lymphoid Cells and Their Roles in Disease Pathogenesis</i></p> <p>Prof. Dr. Güher SARUHAN DİRESKENELİ, İstanbul Üniversitesi Edinsel Bağışıklık Sistemi ve Hastalıklarla İlişkisi / <i>The Adaptive Immune System and its Role in Diseases</i></p> <p>Prof. Dr. Barbaros ORAL, Bursa Uludağ Üniversitesi Hücrel İmmünoterapiler / <i>Cellular Immunotherapies</i></p>	<p>SERBEST BİLDİRİLER 4 / FREE SPEECHS 4 <i>Hastalıkların Moleküler Mekanizmaları ve Kişiselleştirilmiş Tıp - Diğer</i></p> <p>Oturum Başkanları: Doç. Dr. Umut Kerem KOLAÇ Doç. Dr. Gülper NACARK-AHYA</p>
16:00 - 16:15	KAHVE ARASI / COFFEE BREAK	
16:15 - 16:45	<p>PANEL 6: Moleküler Sinirbilimi ve Nörobilimde Yenilikler / Advances in Neurosciences and Neurobiology Oturum Başkanı: Prof. Dr. Selma YILMAZER KONFERANS: Prof. Dr. Nicolas SERGEANT, University of Lille Small Drug Development to Decipher a Shared Mechanism of Alzheimer's Disease Lesion Processes: Amyloid Deposits and Neurofibrillary Degeneration</p>	
16:45 - 18:15	<p>Oturum Başkanı: Prof. Dr. Ersan KALAY - Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN, Hacettepe Üniversitesi Nöroinflamasyonda Nöroinflamasyonun Yükselişi ve Yeni Tedavi Yaklaşımları / <i>The Rise of Neuroinflammation in Neuroscience and New Therapeutic Approaches</i></p> <p>Prof. Dr. Emre YAKŞI, Norwegian University of Science and Technology Opto-Genetik Kullanarak Astroglia-Nöron Etkileşimlerinin Epileptik Nöbetlerdeki Rolünü Anlamak / <i>Using Opto-Genetics to Investigate the Role of Astroglia-Neuron Interactions in Epileptic Seizures</i></p> <p>Doç. Dr. Kemal Uğur TÜFEKÇİ, İzmir Demokrasi Üniversitesi Perinöronal Ağ Kaybında NLRP3 İnflamasyonunun Kritik Rolü / <i>NLRP3 Inflammation: A Critical Mediator of Perineuronal Net Loss</i></p>	<p>SERBEST BİLDİRİLER 2-2 / FREE SPEECHS 2 <i>Kanser Biyolojisi ve Yenilikçi Yaklaşımlar</i></p> <p>Oturum Başkanları: Doç. Dr. Bakiye GÖKER BAĞCA Doç. Dr. Timuçin AVŞAR</p>

	A SALONU / HALLA	B SALONU / HALL B
09:00 - 09:30	<p>PANEL 7: Hastahkların Moleküler Mekanizmaları ve Kişiselleştirilmiş Tıp / Molecular Mechanisms of Diseases and Personalized Medicine</p> <p>Oturum Başkanı: Prof. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK</p> <p>KONFERANS: Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ, Atatürk Üniversitesi</p> <p>İnsan Genom Projesi'nden Bireysel Tıbbı: Moleküler Veriden Kişiyeye Özgü Klinik Karara / From the Human Genome Project to Personalized Medicine: Translating Molecular Data into Patient-Specific Clinical Decisions</p>	
09:30 - 11:00	<p>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Sibel OĞUZKAN BALCI - Prof. Dr. Gürler AKPINAR</p> <p>Prof. Dr. Birsen CAN DEMİRDÖĞEN, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi</p> <p>Multipl Sklerozun Moleküler Parmak İzleri / Molecular Fingerprints of Multiple Sclerosis</p> <p>Prof. Dr. Süleyman YILDIRIM, Medipol Üniversitesi</p> <p>Parkinson Biyobelirteçlerinden Long COVID Mekanizmalarına: Kognitif Bozukluğu Mikrobiyom Disregülasyonu, Sistemik İnflamasyon ve Tau Patolojisi ile İlişkilendiren Bir Hassas Tıp Yolculuğu / From Parkinson's Biomarkers to Long COVID Mechanisms: A Precision Medicine Journey Linking Cognitive Impairment with Microbiome Dysregulation, Systemic Inflammation, and Tau Pathology</p> <p>Prof. Dr. Erdal EREN, Bursa Uludağ Üniversitesi</p> <p>Neonatal Diyabette Genetik Testlerin Tanı ve Tedaviye Katkısı / The Contribution of Genetic Testing to the Diagnosis and Treatment of Neonatal Diabetes</p>	<p>SERBEST BİLDİRİLER 5 / FREE SPEECHES 5</p> <p><i>Moleküler Sinirbilimi ve Nörobilimde Yenilikler</i></p> <p>Oturum Başkanları: Doç. Dr. Fadime MUTLU İÇDUYGU Doç. Dr. Ayla SOLMAZ AVCIKURT</p>
11:00 - 11:15	KAHVE ARASI / COFFEE BREAK	
11:15 - 11:45	<p>PANEL 8: Hücre ve Organel Patolojileri / Pathologies of Cell and Organelles</p> <p>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Melek ÖZTÜRK</p> <p>KONFERANS: Prof. Dr. Asuman GEDİKBAŞI, İstanbul Üniversitesi</p> <p>Mitokondriyal Hastahklar: Moleküler Mekanizmalardan Klinik Bulgulara / Mitochondrial Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Findings</p>	
11:45 - 12:45	<p>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Fatma KAYA DAĞISTANLI – Prof. Dr. Naci ÇİNE</p> <p>Doç. Dr. Erdiç SEZGİN, Karolinska Institutet</p> <p>Physics of Cells as New Biomarkers of Health and Disease</p> <p>Prof. Dr. Uygur TAZEBAY, Gebze Teknik Üniversitesi</p> <p>Hücrede ve Çekirdekte Dinamik Damlacıklar: Sıvı-Sıvı Faz Ayrımının Fizyolojik ve Patolojik Rollerini / Dynamic Droplets in the Cell and Nucleus: Physiological and Pathological Roles of Liquid-Liquid Phase Separation</p>	
12:45 - 14:00	ÖĞLE YEMEĞİ / LUNCH	
14:00 - 15:30	PROF.DR. ASIM CENANİ GENÇ ARAŞTIRMACI SUNUMLARI / PROF.DR. ASIM CENANI YOUNG RESEARCHER PRESENTATIONS (B SALONU)	
15:30 - 16:30	EMEKLİLİK TÖRENİ / RETIREMENT CEREMONY	
19:30	<p>CUMHURİYET BALOSU / REPUBLIC BALL</p> <p>(Prof. Dr. Altan Günalp Araştırma, Prof. Dr. Asım Cenani Genç Araştırmacı, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Derneği Bienal Lisansüstü Tez Ödülleri Takdimleri / AWARD CEREMONY)</p>	

	A SALONU / HALLA	B SALONU / HALL B
09:00 - 10:00	<p>KAPANIŞ KONFERANSLARI / CLOSING CONFERENCES</p> <p>Oturum Başkanları: Prof. Dr. Turgut ULUTİN - Prof. Dr. Tuba EDGÜNLÜ</p> <p>Prof. Dr. Fahri SAATÇIOĞLU, University of Oslo <i>Tümör Mikroçevresi ile Tedavi Yanıtı İlişkisinin Mekanizması / Mechanisms Linking the Tumor Microenvironment to Treatment Response</i></p> <p>Prof. Dr. Neşe ATABEY, Tınaztepe Üniversitesi <i>Metabolizma Kanser İlişkisi: 3D Ko-kültür Platformları ile Tedavi Hedefi ve İlaç Adayı Keşfi / Metabolism–Cancer Interplay: Therapeutic Target and Drug Candidate Discovery Using 3D Co-Culture Platforms</i></p>	
10:00 - 10:15	KAPANIŞ / CLOSING	

XIX. TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ

27-30 Ekim 2025

KONUŞMACI ÖZETLERİ

Prof. Dr. Asuman Gedikbaşı*İstanbul Üniversitesi***Mitochondrial Hastalıklar: Moleküler Mekanizmalardan Klinik Bulgulara**

Mitochondrial hastalık, enerji metabolizmasındaki bozulma ile ilişkili bir dizi semptomu tanımlayan bir "şemsiye" terimdir. Özellikle enerji ihtiyacı fazla olan tipik bir insan hücresinin içerdiği binlerce mitokondri, yaşamın kimyasal yakıtı olan ATP üretimi fonksiyonu ile bilinir. Ancak bu organeller aynı zamanda hücrelerin temel molekülleri sentezlemesine, kalsiyum seviyelerini kontrol etmesine, stresi yönetmesine ve diğer temel görevleri yerine getirmesine de yardımcı olur. Mutasyonlar mitokondrilerin fonksiyonlarının bozulmasına neden olduğunda, yorgunluk ve halsizlikten nöbetlere ve bazen de ölüme kadar uzanan ciddi sonuçlar doğuran hastalıklar görülür. Mitochondrial fonksiyonların bigenomik kontrolüne dayanan basit genetik sınıflandırmaya göre, mtDNA mutasyonlarının neden olduğu maternal kalıtılan hastalıklar ve nükleer gen mutasyonlarından kaynaklanan Mendelian Mitochondrial Hastalıklar olarak iki ana grup altında toplanabilir. OXPHOS başta olmak üzere mitokondri metabolizmasını etkileyen çeşitli fonksiyonel rollere sahip çoklu proteinleri etkileyen patojenik varyantlar, tek tek nadir ama topluca yüksek sayılabilecek heterojen klinik tablolara neden olur. Mitochondrial hastalıklar tedavi edilemez gibi görünse de, geçen ay Gıda ve İlaç Dairesinin (FDA) mitochondrial bir kusuru hedef alan ilk tedaviyi onaylaması ile (Elamipretid) mitochondrial hastalıklar alanında çalışanlar ve hastalar için çok önemli bir adım atıldı ve "tedavilerin onaylanabileceği bir alan" olarak kabul görmüş oldu. Tedavi alanındaki gelişmeler, hastaların doğru moleküler tanı alması ve uygun genetik danışmanlık ile izlenmesi gereğini ortaya koymaktadır. Paralel olarak, yeni nesil dizileme tekniklerindeki gelişmeler ve genetik laboratuvarlarında tanısal amaçlı kullanımın hızlanması, mitochondrial hastalık tanısında bir paradigma kaymasına neden olmuş, invaziv bir yöntemler ile kas biyopsisi ile "fonksiyondan gene" yaklaşımı, yerini non-invaziv yöntem olan gen dizileme yaklaşımına bırakmıştır. Nükleer genom, mitochondrial proteomun çok büyük bir bölümünü kodlar ve bugüne kadar ilişkisi belirlenen 1136 genden, 400 üzerinde hastalık ilişkili varyant bildirilmiştir. Mitochondrial genomda bulunan toplam 37 gende, patojenik olduğu doğrulanan 130 hastalık ilişkili varyant raporlanmıştır. Tüm teknolojik gelişmelere rağmen klinik heterojenite, yüksek kopya sayısı, heteroplazmi, maternal kalıtım, darboğaz ve segregasyon, eşik değer gibi mitochondriye has kavramlar mitochondrial genetiğin zorlukları olmaya devam etmektedir. Bu sunumda 30 aileden 24 etkilenmiş olgunun dahil edildiği merkez deneyimimiz, klinik bulgulardan moleküler mekanizmalara ele alınacaktır.

Prof. Dr. Asuman Gedikbaşı*İstanbul University***Mitochondrial Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Findings**

Mitochondrial disease is an umbrella term describing a spectrum of symptoms associated with disturbances in energy metabolism. Each typical human cell, particularly those with high energy demands, contains thousands of mitochondria known for their fundamental role in producing ATP—the chemical fuel of life. However, these organelles also assist in synthesizing key cellular molecules, regulating calcium homeostasis, managing oxidative and metabolic stress, and performing other essential functions. When mutations impair mitochondrial function, they may lead to disorders with serious consequences, ranging from fatigue and weakness to seizures and even death. According to a basic genetic classification based on the bigenomic control of mitochondrial functions, mitochondrial diseases can be grouped into two main categories: maternally inherited disorders caused by mutations in mitochondrial DNA (mtDNA) and Mendelian mitochondrial diseases arising from mutations in nuclear genes. Pathogenic variants that affect multiple proteins with diverse functional roles in mitochondrial metabolism—particularly in oxidative phosphorylation (OXPHOS)—are individually rare but collectively account for a substantial number of clinically heterogeneous cases. Although mitochondrial diseases have long been considered untreatable, a significant milestone was achieved recently when the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved Elamipretide, the first therapy targeting a mitochondrial defect. This marks a pivotal step for both researchers and patients, establishing mitochondrial disease as a "treatable field" in which therapeutic approvals are now possible. Advances in treatment underscore the necessity for patients to receive accurate molecular diagnoses and appropriate genetic counseling. In parallel, rapid progress in next-generation sequencing (NGS) technologies and their increasing diagnostic use in genetic laboratories have led to a paradigm shift in mitochondrial disease diagnosis—from the invasive, biopsy-based "function-to-gene" approach to a noninvasive, sequencing-based "gene-to-function" strategy. The nuclear genome encodes the vast majority of the mitochondrial proteome, and to date, over 400 disease-associated variants have been identified among 1,136 genes known to be related to mitochondrial function. Within the mitochondrial genome, which contains 37 genes in total, 130 pathogenic, disease-associated variants have been confirmed. Despite these technological advances, mitochondrial genetics continues to pose unique challenges, including clinical heterogeneity, high copy number, heteroplasmy, maternal inheritance, bottleneck effects, segregation patterns, and threshold phenomena. In this presentation, we will discuss our institutional experience encompassing 24 affected individuals from 30 families, addressing the topic from clinical manifestations to underlying molecular mechanisms.

Prof. Dr. Bala Gür Dedeoğlu*Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü***Küçük Oyuncular Büyük Roller: miRNA'ların Meme Kanseri Tedavisindeki Gücü**

Meme kanseri, dünya genelinde her sekiz kadından birini etkileyen ve kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Klinik heterojenitesi iyi bilinmekte olup ER, PR, HER2 ve Ki67 durumuna göre moleküler alt tiplere ayrılmaktadır. Hedefe yönelik tedavilerdeki ilerlemelere rağmen genetik çeşitlilik ve kazanılmış direnç nedeniyle bu tedavilerin etkinliği sıklıkla azalmakta, bu da yeni biyobelirteçlere ve tedavi stratejilerine duyulan ihtiyacı artırmaktadır. MikroRNA'lar (miRNA'lar), post-transkripsiyonel gen düzenleniminin merkezinde yer alan önemli moleküller olup, proliferasyon, invazyon ve tedavi yanıtı gibi süreçleri kontrol ederler. Hem biyobelirteç hem de terapötik ajan olarak rollerinin ortaya çıkması, meme kanseri araştırmalarına yeni bir boyut kazandırmıştır. Çalışmalarımızda farklı meme kanseri hücre hatlarında, klinikte kullanılan ilaçlara verilen yanıtları karşılaştırmalı olarak inceleyerek ilaç ve meme kanseri alt tiplerinden bağımsız miRNA imzalarını belirlemeyi hedefledik. Bu yaklaşımla tedavi yanıtıyla ilişkilendirilen bazı miRNA'lar ön plana çıkmış ve sonraki fonksiyonel çalışmalarımızın odak noktası olmuştur. Deneysel doğrulamalar, bu miRNA'lardan bazılarının reseptör-pozitif hücrelerde ilaç direncini tersine çevirerek ilaç etkinliğini artırdığını, bazılarının ise üçlü negatif meme kanserinde (TNBC) invazyon ve metastatik potansiyeli düzenlediğini ortaya koymuştur. Preklinik modellerde bu miRNA'ların susturulması veya aşırı ekspres edilmesi tümör progresyonunu belirgin şekilde değiştirmiştir. Bu bulguları tek molekül etkilerinin ötesine taşımak amacıyla, yüksek işlem kapasiteli verilerden devreler kurabilen miRCuit isimli biyoinformatik aracı geliştirdik. Sistem biyolojisi temelli bu yaklaşım, ncRNA-TF-mRNA etkileşimlerini yeniden yapılandırarak yeni biyobelirteç adayları ve terapötik hedefler ortaya koymakta, meme kanserindeki düzenleyici ağı bütüncül bir şekilde anlaşılmasına olanak sağlamaktadır. Sonuç olarak, ilaç yanıtıyla ilişkili miRNA'lar meme kanseri biyolojisinin kritik düzenleyicileri olup, deneysel ve sistem biyolojisi yaklaşımlarının entegrasyonu yeni biyobelirteçlerin ve yenilikçi tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sunmaktadır. Bu çalışmalar TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir (Proje no: 122Z024 ve 123Z913).

Prof. Dr. Bala Gür Dedeoğlu*Ankara University Biotechnology Institute***Little Players Could Take Big Roles in the Treatment of Breast Cancer; miRNAs vs Breast Cancer**

Breast cancer is the most common cancer among women worldwide, affecting one in eight women during their lifetime. Its clinical heterogeneity is well characterized, and breast tumors are classified into molecular subtypes based on ER, PR, HER2, and Ki67 status. Despite advances in targeted therapies, their efficacy is often diminished by genetic heterogeneity and acquired resistance, highlighting the need for novel biomarkers and therapeutic strategies. MicroRNAs (miRNAs), as key regulators of post-transcriptional gene expression, control critical processes such as proliferation, invasion, and therapy response. Their emerging roles as both biomarkers and therapeutic agents have added a new dimension to breast cancer research. In our studies, we aimed to identify miRNA signatures independent of drug type and breast cancer subtype by comparatively analyzing the responses of different breast cancer cell lines to clinically relevant drugs. This approach revealed specific miRNAs associated with therapy response, which became the focus of our subsequent functional investigations. Experimental validations demonstrated that some of these miRNAs enhance drug efficacy by reversing resistance in receptor-positive cells, while others regulate invasion and metastatic potential in triple-negative breast cancer (TNBC). In preclinical models, silencing or overexpressing these miRNAs significantly altered tumor progression. To move beyond single-molecule effects, we developed miRCuit, a bioinformatics tool capable of reconstructing regulatory circuits from high-throughput data. This systems biology-based approach enables the identification of ncRNA-TF-mRNA interactions, providing novel biomarker candidates and therapeutic targets, and offering a more holistic understanding of the regulatory networks in breast cancer. In conclusion, drug-responsive miRNAs represent critical regulators of breast cancer biology. The integration of experimental findings with systems biology approaches contributes to the identification of new biomarkers and innovative therapeutic strategies. These studies were supported by TÜBİTAK (Project Nos: 122Z024 and 123Z913).

Prof. Dr. Barbaros Oral

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Ana Bilim Dalı, Bursa

Hücrel İmmünoterapiler "Bağışıklık Sistemi Hücrelerinin Gücünü Kullanarak Hastalıklarla Mücadele"

Hücrel tedavi, canlı hücrelerin hastalıkları tedavi etmek, dokuları onarmak veya normal vücut fonksiyonlarını geri yüklemek amacıyla hastaya enjekte edilmesi, implante edilmesi veya başka yollarla verilmesi olarak tanımlanır. Hücrel immünoterapiler ise, bağışıklık sisteminin hastalıkla savaşıma yeteneğini artırmaya veya geri kazanmaya odaklanır. Bu, spesifik bağışıklık hücrelerinin (T hücreleri, NK hücreleri, dendritik hücreler gibi) izole edilmesi, genetik olarak mühendislikten geçirilmesi veya çoğaltılması ve ardından hastaya geri verilmesiyle sağlanır. Hücrel immünoterapi yaklaşımları öncelikle kanser tedavisiyle anılsa da, günümüzde kanser dışındaki birçok hastalığın tedavisinde de umut vaat eden bir alan haline gelmiştir. Başlıca hücrel immünoterapi tipleri şunlardır:

Tümör-İnfiltrat Edilen Lenfositler (TIL'ler): Tümörden izole edilen lenfositler laboratuvarında aktive edilip çoğaltılarak tekrar hastaya verilir. Özellikle melanom gibi bazı kanser türlerinde etkili sonuçlar alınmıştır.

Kimerik Antijen Reseptörlü T-Hücre (CAR-T) Tedavisi: Özellikle hematolojik kanserlerde devrim yaratan bu yaklaşımda, hastanın T hücreleri genetik olarak modifiye edilerek tümör hücrelerini tanıyacak şekilde yeniden programlanır. Modifiye edilen hücreler hastaya geri verildiğinde, hedef tümör hücrelerini bulup yok edebilir.

T-Hücre Reseptör (TCR)-Mühendislikli Tedavi: Hastanın kendi immün hücrelerinin (sıklıkla T lenfositler, NK hücreleri) genetik olarak modifiye edilerek, kanser hücrelerindeki belirli antijenleri yüksek özgüllükle tanıyabilen yeni T-Hücre Reseptörleri (TCR'ler) ifade etmesi sağlanır. Modifiye edilen hücreler hastaya geri verildiğinde, hedef tümör hücrelerini bulup hedeflenen etkisini gösterir.

Doğal Öldürücü (NK) Hücre Tedavisi: NK hücreleri, virüs enfeksiyonları ve kanser hücrelerine karşı doğal olarak savaşan bağışıklık hücreleridir. Bu hücreler izole edilip çoğaltılarak veya genetik olarak güçlendirilerek tedavide kullanılabilir.

Dendritik Hücre (DC) Aşısı: Dendritik hücreler, bağışıklık sisteminin "eğiticileri" olarak görev yapar. Tümör antijenleri veya otoantijenlerle yüklenen dendritik hücreler, hastaya aşı şeklinde verilerek özgül bir bağışıklık yanıtı (efektör veya tolerans indükleyici) oluşturulması hedeflenir.

Her ne kadar çığır açıcı sonuçlar alınsa da, hücrel immünoterapiler bazı önemli zorluklarla karşı karşıyadır. Tedavi maliyetlerinin yüksek oluşu, üretim süreçlerinin karmaşıklığı, ciddi yan etki riski (sitokin salınım sendromu gibi) ve katı doku tümörlerinde istenilen etkinliğe henüz ulaşamaması başlıca sınırlamalardır. Ayrıca, hastadan hücre toplama ve kişiye özel üretim süreçleri zaman alıcıdır. Mevcut zorlukların aşılmasıyla birlikte, bu tedavilerin daha geniş bir hasta grubuna ulaşması beklenmektedir.

Prof. Dr. Barbaros Oral

Department of Immunology, Faculty of Medicine, Bursa Uludağ University, Bursa

Cellular Immunotherapies "Fighting Disease by Using the Power of Immune System Cells"

Cell therapy is defined as the injection, implantation, or administration of living cells to a patient 4mmüne4 purpose of treating diseases, repairing tissues, or restoring normal bodily functions. Cellular immunotherapies, on the other hand, focus on enhancing or restoring the 4mmüne system's ability to fight disease. This is achieved by isolating specific 4mmüne cells (such as T cells, NK cells, dendritic cells), genetically engineering or multiplying them, and then returning them to the patient. Although cellular immunotherapy approaches are primarily associated with cancer treatment, they have now become a promising field in the treatment of many diseases other than cancer. The main types of cellular immunotherapy are:

Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs): Lymphocytes isolated from the tumor are activated and grown in the laboratory and then re-administered to the patient. Effective results have been achieved, particularly in certain types of cancer such as melanoma.

Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy: This approach, which has revolutionized the treatment of hematological cancers in particular, involves genetically modifying the patient's T cells and reprogramming them to recognize tumor cells. When the modified cells are returned to the patient, they can find and destroy the target tumor cells.

T-Cell Receptor (TCR)-Engineered Therapy: The patient's own 4mmüne cells (often T lymphocytes, NK cells) are genetically modified to express new T-Cell Receptors (TCRs) that can recognize specific antigens on cancer cells with high specificity. When the modified cells are returned to the patient, they locate the target tumor cells and exert their targeted effect.

Natural Killer (NK) Cell Therapy: NK cells are 4mmüne cells that naturally fight viral infections and cancer cells. These cells can be isolated and multiplied or genetically enhanced for use in treatment.

Dendritic Cell (DC) Vaccine: Dendritic cells act as the "educators" of the 4mmüne system. Dendritic cells loaded with tumor 4mmüne4 sor autoantigens are administered to the patient as a vaccine to induce a specific 4mmüne response (effector or tolerance-inducing).

Although groundbreaking results have been achieved, cellular immunotherapies face some significant challenges. The main limitations are high treatment costs, complex production processes, the risk of serious side effects (such as cytokine release syndrome), and the fact that the desired efficacy has not yet been achieved in solid tumors. Additionally, isolation of the cells from the patient and the personalized production processes are time-consuming.

Once these current challenges are overcome, it is anticipated that these therapies will reach a broader patient population.

Prof. Dr. Bünyamin Akgül

Izmir Institute of Technology, Izmir, Türkiye

Hücre ölümü ve sağkalımında transkriptomik tabanlı uzun kodlamayan RNA keşfi

Uzun zamandır beklenen genom projeleri ve genom anotasyon çalışmaları, genomun %2'den daha azının protein kodlayan genleri şifrelediğini ortaya koymuştur. Neyse ki, dizileme teknolojileri ve biyoinformatik araçlardaki ilerlemeler, uzun zincirli kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar) dahil olmak üzere farklı kodlamayan RNA (ncRNA) türlerinin keşfi ve işlevsel karakterizasyonunun önünü açmıştır. lncRNA'lar, 200 nükleotitten (nt) daha uzun olup, neredeyse hiç kodlama kapasitesine sahip olmayan transkriptlerdir.

Yeni Nesil Dizileme (NGS) yaklaşımları, hedef RNA'ların uygun şekilde zenginleştirilmesi koşuluyla, doğrusal RNA'lar, dairesel RNA'lar veya metillenmiş RNA'lar gibi farklı ncRNA türlerini keşfetmek ve incelemek için kullanılabilir. Kanser kemoterapötik ilaçlarıyla muamele edilen hücrelerden izole edilen ribodepleksi RNA'ları diziledik ve HeLa, HCC1143, BT-474 ve MDA-MB-134 gibi farklı hücre hatlarında antisens ve intronik lncRNA'ları ortaya çıkardık. İlginç bir şekilde, hücrelerin düşük ve yüksek doz ilaçlarla muamelesi, değişik lncRNA setinin farklı ifade edilmesine yol açmıştır. Örneğin, Death receptor 5 antisens (DR5-AS) lncRNA, hücre morfolojisini ve canlılığını RNA-bağlayıcı proteinlerle etkileşime girerek modüle eden, cisplatinle yanıtla ortaya çıkan bir transkripttir. Genel transkripsiyon faktörü 2A1 antisens (GTF2A1-AS), hafif ilaç uygulamalarında indüklenen ve erken yanıt geni olarak görülen başka bir lncRNA'dır. İlginçtir ki, bu lncRNA, farklı bir RNA-bağlayıcı protein setiyle etkileşime girerek stres yönetimiyle ilişkili hücresel yanıtları modüle eder. Bu sunumda aynı zamanda yeni çoklu(A) kuyruklu intronik lncRNA'ların ortaya çıkarılması için geliştirilen bir skriptin kullanılmasından da bahsedilecektir. Sonuç olarak, hedef izotiplerle zenginleştirilmiş RNA'lar ile spesifik kütüphane hazırlıklarıyla birleştirilen transkriptomik yaklaşımlar, hücre ölümü ve hayatta kalması için gerekli lncRNA'ların keşfi ve işlevsel karakterizasyonu amacıyla kullanılabilir.

Prof. Dr. Bünyamin Akgül

Izmir Institute of Technology, Izmir, Türkiye

Transcriptomics-based long noncoding RNA discovery in cell death and survival

Much anticipated genome projects and genome annotation studies have revealed that less than 2% of the genome codes for protein coding genes. Fortunately, advances in sequencing technologies and bioinformatics tools have paved the way for the discovery and functional characterization of different types of non-coding RNAs (ncRNAs), including long non-coding RNAs (lncRNAs), transcripts with longer than 200 nucleotides (nt) with almost no coding capacity.

Next Generation Sequencing (NGS) approaches may be exploited to discover and study different types of ncRNAs, such as linear RNAs, circular RNAs or methylated RNAs, provided that the target RNAs are properly enriched. We have sequenced ribodepleted RNAs isolated from cells treated with cancer chemotherapeutic drugs to uncover antisense and intronic lncRNAs in different cell lines, such as HeLa, HCC1143, BT-474 and MDA-MB-134. Interestingly, treatment of cells with low and high doses of drugs has led to the differential expression of a different set of lncRNAs. For example, death receptor 5 antisense (DR5-AS) lncRNA is a cisplatin-inducible transcript whose knockdown modulates cell morphology and viability by interacting with RNA-binding proteins. General transcription factor 2A1 antisense (GTF2A1-AS) is another lncRNA induced under mild drug treatment that appears to be an early response gene. Interestingly, this particular lncRNA modulates cellular responses associated with stress management through interacting with a different set of RNA-binding proteins. This talk will also cover the development of an in-house script exploited to uncover novel polyadenylated intronic lncRNAs. Taken together, transcriptomics approaches, coupled with the preparation of specific libraries with RNAs enriched for the target isotypes, may be exploited to uncover and to functionally characterize lncRNAs required for cell death and survival.

Prof. Dr. Emre Yakşı

Kavli Sistem Sinirbilimi Enstitüsü, Trondheim, Norveç

Astrosit-Nöron Etkileşimlerinin Sinirsel Uyarılabilirlik ve Epileptik Nöbetlerdeki Rolü

Astroglial (astrosit) hücreler, beynin birçok işlevinde önemli rol oynar. Bu işlevler arasında metabolik dengeyi korumak, beyin gelişiminin bazı temel yönlerini düzenlemek ve sinir devreleri içinde bağlantı ve bilgi işleme süreçlerini desteklemek yer alır. Giderek artan bilimsel kanıtlar, astrositlerin düzgün çalışmamasının epilepsinin farklı türlerinde görülen bozukluklara katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Önceki çalışmalarımızda, aşırı uyarılabilir sinir ağlarında nöbet öncesinden nöbet anına geçişte ve ışıkla uyarım sırasında nöronlar ve astrositlerdeki kalsiyum hareketlerinin farklılık gösterdiğini ortaya koyduk. Nöbet öncesi dönemde nöronlar bölgesel olarak senkronize olurken, astrositler daha geniş bir alanda aktif ve senkronize olduğunu gösterdik. Genel nöbetler sırasında ise astrositlerden glutamat salınımı gözlemedik ve hem astrosit hem de nöron aktiviteleri ile senkronizasyonu tüm beyinde belirgin şekilde arttığını gösterdik. Astrositlerdeki glutamat taşıyıcılarını devre dışı bıraktığımızda, kendiliğinden tekrarlayan nöbetler ortaya çıktı. Bu nöbetler, yoğun glutamat salınımı ile birlikteydi ve genel olarak yeni doğanlarda görülen epileptik ensefalopatiye benzer bir tablo oluşturduğunu gördük.

Şu anda, astrositlerin kalsiyum ve glutamat sinyalleşmesini ve nöronlarla olan etkileşimlerini genetik ve ilaç temelli yöntemlerle değiştirerek epileptik nöbetlerin nasıl başladığını ve yayıldığını daha detaylı olarak araştırıyoruz. Bu amaçla, zebrafish (bir tür küçük balık) modellerinde hem nöronların hem de astrositlerin kalsiyum aktivitelerini ve glutamat düzeylerini aynı anda ölçebilen çift kanallı kayıt yöntemleri kullanıyoruz. Astrositlerdeki glutamat taşıyıcılarını değiştirdiğimizde, bu ölçümler ve hayvanların nöbet geçirme eğilimleri de değişiyor. Bu da astrositlerin, yeni tedavi yöntemleri geliştirmek için potansiyel hedefler olabileceğini gösteriyor. Ayrıca, zebrafish beynindeki farklı glial (destek hücreleri) ve sinir hücresi türlerini tek hücre düzeyinde ve mekânsal olarak haritalamak için ileri düzey genetik analiz yöntemleri kullanıyoruz. Bu bulguları diğer omurgalılarla karşılaştırarak daha geniş bir biyolojik anlam elde etmeyi hedefliyoruz.

Prof. Dr. Emre Yakşı

Kavli Institute for Systems Neuroscience, Trondheim, Norway

The Role of Astroglia-Neuron Interactions in Network Hyperexcitability and Seizures

Astroglial cells play an important role in multiple brain processes. These range from maintaining metabolic homeostasis to regulating key aspects of brain development, fostering connectivity and computations within neural circuits. Accumulating evidence indicates that aberrant astroglial functioning contributes to the pathophysiology observed across diverse forms of epilepsy. Previously we demonstrated distinct calcium dynamics in neurons and astroglia transitioning from pre-ictal to ictal activity and upon photic stimulation in hyperexcitable networks. In pre-ictal periods neurons exhibited local synchrony, whereas astroglia were highly active with global synchrony. Generalized seizures, however, were marked by release of astroglial glutamate as well as a drastic increase of astroglial and neuronal activity and synchrony across the brain. Knocking out astroglial glutamate transporters led to recurrent spontaneous seizures, accompanied by massive astroglial glutamate release, overall resembling a neonatal form of epileptic encephalopathy. Currently, we are using a combination of genetic and pharmacological approaches to perturb astroglial calcium and glutamate signalling and glia-neuron interactions to further investigate their role in generation and spread of epileptic seizures. To achieve this, we utilize functional dual channel recording in zebrafish expressing neuronal and astroglial calcium indicators, as well as glutamate sensors in controls and seizure prone animals. Our perturbations of astroglial glutamate transporters alter these dynamics and the animals' seizure susceptibility, suggesting astroglia as potential targets in the development of novel therapeutical approaches. Currently, we are using spatial and single-cell transcriptomics approaches to identify and map spatial distributions of distinct glial and neural populations across zebrafish forebrain and relate our findings to other vertebrates.

Prof. Dr. Erdal Eren*Bursa Uludağ Üniversitesi***Neonatal Diyabette Genetik Testlerin Tanı ve Tedaviye Katkısı**

Neonatal diyabet, yaşamın ilk altı ayında ortaya çıkan nadir bir klinik tablodur. Klasik tip 1 diyabetten farklı olarak otoimmün belirteçler genellikle negatiftir ve insülin eksikliğinin temelinde genetik mutasyonlar yer almaktadır. Bu nedenle doğru ve erken tanı hem tedavi seçimi hem de prognozun öngörülmesi açısından kritik önem taşımaktadır. Yeni nesil dizileme teknolojilerinin kullanıma girmesiyle birlikte KCNJ11, ABCC8, INS gibi genlerdeki mutasyonların hızlı ve doğru biçimde tanımlanabilmesi mümkün olmuştur. Ayrıca 6q24 lokusundaki metilasyon defektleri, geçici neonatal diyabetin en önemli nedenlerinden biri olarak tanımlanmıştır. Genetik testler, yalnızca tanı koydurmakla kalmamakta, aynı zamanda tedavi yaklaşımını doğrudan etkilemektedir. Özellikle KATP kanal gen mutasyonları olan olgularda insülin tedavisinden oral sülfonilüre tedavisine geçiş, başarılı glisemik kontrol sağlamanın yanı sıra yaşam kalitesini artırmakta ve hipoglisemi riskini azaltmaktadır. Sonuç olarak, neonatal diyabette genetik testlerin kullanımı yalnızca tanısal süreci güçlendirmekle kalmaz, aynı zamanda kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin uygulanmasına olanak verir. Bu yaklaşım, çocuk endokrinolojisinde bireyselleştirilmiş tıbbın en somut ve etkili örneklerinden birini oluşturmaktadır.

Prof. Dr. Erdal Eren*Bursa Uludağ University***Contribution of Genetic Testing to the Diagnosis and Treatment of Neonatal Diabetes**

Neonatal diabetes is a rare clinical entity that manifests within the first six months of life, most often as a result of monogenic defects. In contrast to classical type 1 diabetes, autoimmune markers are typically absent, and genetic mutations underlie the insulin deficiency. Therefore, establishing an accurate and timely diagnosis is essential for guiding therapeutic decisions and predicting prognosis. With the advent of next-generation sequencing, mutations in genes such as KCNJ11, ABCC8, and INS can now be identified with high accuracy and efficiency. Moreover, methylation defects at the 6q24 locus have been recognized as a major cause of transient neonatal diabetes. Importantly, genetic testing not only facilitates diagnosis but also directly informs therapeutic management. A notable example is the ability to transition patients with KATP channel mutations from insulin to oral sulfonylurea therapy, which improves glycemic control, reduces the risk of hypoglycemia, and enhances quality of life. In conclusion, the integration of genetic testing into the evaluation of neonatal diabetes strengthens the diagnostic process and enables the implementation of individualized treatment strategies, representing one of the most successful and impactful applications of precision medicine in pediatric endocrinology.

Prof. Dr. Fahri Saatçiođlu*University of Oslo***Tedavi Yanıtının ve Tümör Mikroçevresinin Moleküler Mekanizmaları - Kanser İmmünoterapisi için Çıkarımlar**

Kanser tedavi yanıtının yalnızca tümör-içi faktörlerle değil, aynı zamanda tümör mikroçevresi (TMÇ) ile de şekillendiği giderek daha iyi anlaşılmalıdır. Bağışıklık ve stromal hücreler, sitokin ağları ve metabolik kısıtlılıklar tedavi direncini artırabilir; bu nedenle TMÇ hem bir engel hem de potansiyel bir hedef olarak görülmektedir. Kanser hücrelerinin TMÇ'yi hangi moleküler yollarla etkilediğini anlamak, tedavi etkinliğini artırmak için kritik önemdedir.

Endoplazmik retikulum (ER), yanlış katlanmış proteinlere yanıt olarak aktive olan başlıca stres algılayıcıdır ve katlanmamış protein yanıtını (UPR) başlatır. Tümör hücreleri, onkogenik stres altında hayatta kalmak için bu yanıtı sıklıkla kullanır. Biz, prostat kanseri (PCa) TMÇ'sini şekillendirmede kanonik UPR yollarından biri olan IRE1 α -XBP1s sinyalinin rolünü inceledik. PCa hastalarında IRE1 α düzeylerinin arttığını ve genetik ya da farmakolojik inhibisyonunun birçok fare modelinde tümör büyümesini baskıladığını gözlemledik. Multi-omik analizler, IRE1 α kaybının interferon yanıtlarını ve immün aktivasyonu güçlendirdiğini; tek hücreli RNA dizilemesi ise tümörle ilişkili makrofajlar, fibroblastlar ve düzenleyici T hücreleri gibi immün baskılayıcı hücre popülasyonlarının belirgin biçimde azalığını gösterdi. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen yeni bir makrofaj imza seti, PCa hastalarında kötü sağkalım ile ilişkilendirildi. Ayrıca, klinik çalışmalarda değerlendirilen küçük moleköl inhibitörü MKC8866 (ORIN1001) ile IRE1 α inhibisyonu, fare modellerinde anti-PD-1 checkpoint inhibisyonu tedavisiyle sinerji gösterdi. Bulgularımız, IRE1 α 'nın yalnızca tümör büyümesini değil aynı zamanda anti-tümör bağışıklılığını da baskıladığını ortaya koymakta ve PCa'da umut verici bir terapötik hedef olduğunu göstermektedir.

Prof. Dr. Fahri Saatçiođlu*University of Oslo***Molecular mechanisms of therapy response and the tumor microenvironment - Implications for cancer immunotherapy**

Therapy response in cancer is increasingly recognized as being shaped not only by tumor-intrinsic factors but also by the tumor microenvironment (TME). Immune and stromal cells, cytokine networks, and metabolic constraints can all promote therapy resistance, making the TME both a barrier and a potential target for intervention. Understanding the molecular pathways by which cancer cells influence the TME is therefore critical for improving therapeutic efficacy.

The endoplasmic reticulum (ER) is a major stress sensor that activates the unfolded protein response (UPR), frequently co-opted by tumor cells to sustain survival under oncogenic stress. We investigated the role of IRE1 α -XBP1s signaling, a canonical UPR pathway, in shaping the TME of prostate cancer (PCa). IRE1 α was elevated in PCa patients, and its inhibition—genetic or pharmacological—suppressed tumor growth in multiple mouse models. Multi-omics analyses showed that IRE1 α loss enhanced interferon responses and immune activation, while single-cell RNA sequencing revealed marked reductions in immunosuppressive populations, including tumor-associated macrophages, fibroblasts, and regulatory T cells. A novel TAM signature derived from these studies correlated with poor survival in PCa patients. Importantly, IRE1 α inhibition with the small molecule MKC8866 (ORIN1001) synergized with anti-PD-1 checkpoint inhibition therapy in vivo. These findings demonstrate that IRE1 α not only drives tumor growth but also suppresses anti-tumor immunity, identifying it as a promising therapeutic target in PCa.

Prof. Dr. Hasan Türkez*Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Yakutiye, Erzurum***İnsan Genom Projesi'nden Bireysel Tıbbı: Moleküler Veriden Kişiyeye Özgü Klinik Karara**

2003 yılı içerisinde tamamlanan İnsan Genom Projesi (İGP) bilimsel çıktılarıyla olağanüstü dönüştürücü ve kökten değiştirici bir girişim olarak genomumuzun yaklaşık 3 milyar baz çiftini dizileyerek moleküler biyolojinin temelini teşkil etmiştir. İGP'nin ortaya koyduğu çıktılar genetik varyasyonların hastalıkların patogeneziindeki rolünü aydınlatarak geleneksel tıbbın sınırlarını aşmış ve bireysel tıbbın temellerini atmıştır. İçinde bulunduğumuz yıl itibarı ile İGP'nin 25. yıldönümünde, yeni nesil dizileme teknolojileriyle entegre edilen multi-omik yaklaşımlar (genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik, metagenomik vb. verilerin birleşimi) poligenik risk skorlarını ortaya koyarak diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi çok çeşitli kompleks hastalıklarda bireye özgü öngörüler sağlamaktadır. CRISPR-Cas9 gibi gen düzenleme teknolojileri, İGP'nin çıktılarını daha da dönüştürerek orak hücre anemisi gibi monogenik bozukluklarda hedefe yönelik tedavi olanakları sunmaktadır. 2025 yılına ait güncel klinik çalışma verileri, kanser immunoterapisinden HIV tedavisine kadar uzanan geniş yelpazede bu konuda yaklaşık 250 klinik çalışmanın varlığını ortaya koymaktadır. Epigenetik modifikasyonlar, DNA metilasyonu, histon asetilasyonu ve UHRF1 gibi hedefler çevresel faktörlerin gen ifadelerini düzenlediğini ortaya koyarak gen merkezilik paradigmasını değişime zorlamaktadır. Bu gelişme, bilhassa kolorektal kanserde yeni epigenetik tedavilerin geliştirilmesini hızlandırmıştır. Nitekim, söz konusu bilimsel gelişmeler farmakoepigenetiği bireysel tıbbın bir bileşeni kılmıştır. Diğer taraftan yapay zekâ entegrasyonu, büyük veri setlerini analiz ederek farmakogenomik profillere dayalı CYP2D6 varyantları için antidepresan seçimleri gibi dozaj optimizasyonunu mümkün kılmaktadır. Yine, mikrobiyom ve telomer uzunluğu gibi biyobelirteçlerin araştırmalara dâhil edilmesi, yaşlanma biyolojisi ve kronik hastalıkların anlaşılmasında yeni bir perspektif sunmaktadır. Bu sayede yaşlanma ve kronik hastalık yönetiminde heyecan verici ilerlemeler beklenmektedir. Gelecekte, veri gizliliği ve erişim eşitsizliği gibi etik zorlukları beraberinde getirirse de, moleküler veriyi klinik kararlara dönüştürerek hastaları pasif alıcılardan proaktif katılımcılara dönüştürmektedir. İGP'den bireysel tıbbı geçiş, insan sağlığı alanındaki en dönüştürücü paradigma değişimini temsil etmektedir. Günümüzde her bireyin multi-omik imzası, hastalıkların önlenmesinden tedavisine uzanan yolculukta kişiyeye özel bir şifa haritası olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnsan genom projesi, Bireysel tıp, Multi-omik, Büyük veri, Yapay zekâ

Prof. Dr. Hasan Türkez*Atatürk University, Faculty of Medicine, Yakutiye, Erzurum, Türkiye***From the Human Genome Project to Personalized Medicine: Translating Molecular Data into Patient-Specific Clinical Decisions**

The completion of the Human Genome Project (HGP) in 2003 marked an extraordinary and transformative milestone by sequencing nearly three billion base pairs of the human genome and establishing the foundation of modern molecular biology. Its insights revealed the role of genetic variation in disease pathogenesis, transcending the limits of traditional medicine and laying the groundwork for personalized medicine. Now, on the 25th anniversary of the HGP, the integration of multi-omics approaches including genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, and metagenomics with next-generation sequencing enables the development of polygenic risk scores. These tools are reshaping risk prediction and personalized prevention strategies for complex diseases such as diabetes, cardiovascular disorders, and cancer. Meanwhile, gene-editing technologies such as CRISPR-Cas9 have transformed the therapeutic landscape, offering targeted interventions for monogenic diseases like sickle cell anemia. Current 2025 clinical trial data reveal nearly 250 active studies, spanning cancer immunotherapy to HIV treatment. Concurrently, epigenetic modifications such as DNA methylation, histone acetylation, and regulators including UHRF1 are challenging the gene-centric paradigm by demonstrating how environmental factors dynamically influence gene expression. These discoveries are accelerating the development of epigenetic therapies, particularly in colorectal cancer, and establishing pharmacoepigenetics as a core pillar of personalized medicine. Artificial intelligence further drives this transformation by analyzing large-scale datasets to optimize drug selection and dosing, exemplified by antidepressant tailoring based on CYP2D6 variants. Additionally, the inclusion of biomarkers such as the microbiome and telomere length is reshaping our understanding of aging and chronic disease management. Despite ongoing ethical challenges, including data privacy and access equity, the translation of molecular data into actionable clinical decisions is turning patients into active participants in their care. The journey from the HGP to personalized medicine represents one of the most profound paradigm shifts in human health, where each individual's multi-omic signature now serves as a personalized roadmap to healing and prevention.

Keywords: Human Genome Project; Personalized Medicine; Multi-omics; Big Data; Artificial Intelligence

Prof. Dr. İlhan İlkılıç

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı
Yapay Zekânın Tıpta Kullanımında Etik Sorun Alanları

Yapay Zekâ, tıp alanı başta olmak üzere, günümüzde hem farklı bilim dallarında, hem de pratik yaşam alanlarında giderek daha fazla ve etkili olarak kullanılmaktadır. Bu kullanım artışı bir taraftan - özellikle tıp alanında - birçok faydalar vadetmekte, diğer taraftan tıp ve insanlık tarihinde şimdiye kadar karşılaşmadığımız yeni ve kompleks etik sorun alanları oluşturmaktadır. Bunların en önemlilerinden birisi ise hasta ve hekim ilişkisinin temel paradigmalarının özellikle ileriye yönelik olarak değişecek olmasıdır. Etik açıdan önemli olan diğer bir sorun alanı ise, hem hekimliğin hem de tıp alanında çalışan araştırmacının temel etik ilkelerinden olan sorumluluk prensibinin karmaşıklaşması ve içerdiği etik yaptırımların muğlaklaşmasıdır. Sunulacak tebliğde hasta ve hekim ilişkisindeki temel değişiklikler eleştirel bir yaklaşımla analiz edilecek, yine yapay zekâ uygulamalarının bir sonucu olarak hekimin ve araştırmacının değişen sorumluluk ilkesinin boyutları ve bunların doğurduğu sonuçlar eleştirel bir açıdan değerlendirilecektir.

Prof. Dr. İlhan İlkılıç

Istanbul Medical Faculty, Basic Medical Sciences, Department of Medical History and Ethics

Ethical Issues in the Use of Artificial Intelligence in Medicine

Artificial Intelligence is increasingly being used effectively in various scientific fields and practical areas of life. While this increased use promises many benefits, especially in medicine, it also creates new and complex ethical issues that we have not encountered before in the history of medicine and humanity. One of the most important of these is that changing of the fundamental paradigms of the patient-doctor relationship. Another important issue from an ethical perspective is the increasing complexity of the principle of responsibility, which is a fundamental ethical principle for both doctors and researchers. My presentation will critically analyse the fundamental changes in the patient-doctor relationship. It will also critically evaluate the dimensions of the changing principle of responsibility for doctors and researchers as a result of artificial intelligence applications and the consequences these entail.

Doç. Dr. Kemal Uğur Tüfekci^{1, 2, 3}

¹ *Beyin Araştırmaları ve Sinirbilim Çalışmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir Demokrasi Üniversitesi, İzmir, Türkiye*

² *Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İzmir Demokrasi Üniversitesi, İzmir, Türkiye*

³ *İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG), İzmir, Türkiye*

Perinöronal Ağ Kaybında NLRP3 İnflamazomun Kritik Rolü

Mikroglia, merkezi sinir sisteminde doğuştan bağışıklık yanıtlarının temel düzenleyicileri olup, sinaptik budama, trofik destek ve hücrel artıkların temizlenmesi gibi işlevlerle nöronal homeostazın korunmasında kritik rol oynar. Ancak mikroglial aktivasyonun kronikleşmesi, nöroinflamatuvar süreçleri tetikleyerek sinaptik devrelerin bütünlüğünü bozabilmektedir. Hızlı ateşleyen ara nöronların gövdelerini saran perinöronal ağlar (PNN), kondroitin sülfat proteoglikanlardan zengin yapılardır ve sinaptik stabilitenin, oksidatif stres direncinin ve dolayısıyla bellek süreçlerinin korunmasında önemli görev üstlenir. İnflamatuvar mikroglialın PNN yıkımına aracılık ettiği bilinmekle birlikte, bu süreçte NLRP3 inflamazomunun rolü yeterince aydınlatılmamıştır. Çalışmalarımızda, NLRP3 inflamazomunun PNN bütünlüğü üzerindeki etkisi ile yenidoğan dönemde tetiklenen inflamasyonun kalıcı sonuçları araştırılmıştır. Bu amaçla, retinoik asitle farklılaştırılan N2a nöronları LPS+ATP ile aktive edilen N9 mikroglia hücreleriyle ko-kültüre edilmiş, NLRP3 ise MCC950 ile farmakolojik olarak inhibe edilmiştir. Sonuçlar, aktive mikroglialın in vitro ortamda PNN-pozitif nöron sayısını belirgin biçimde azalttığını, bu etkinin MCC950 ile önlendiğini göstermiştir. İn vivo modellerde yenidoğan farelere uygulanan LPS, erken erişkinlik döneminde hipokampus ve kortekste PNN kaybına yol açarken, NLRP3-knockout farelerde bu yapıların korunduğu saptanmıştır. Ayrıca, LPS maruziyeti anksiyete ve depresyon benzeri davranışları artırmış, ancak NLRP3 eksikliğinde bu davranışsal değişiklikler gözlenmemiştir. Bulgularımız, NLRP3 inflamazomunun mikroglia aracılı PNN yıkımının kritik bir aracısı olduğunu ortaya koymakta ve NLRP3'ün hedeflenmesinin PNN bütünlüğünü koruyarak inflamasyon kaynaklı nörodavranışsal sonuçların önlenmesinde terapötik potansiyele sahip olduğunu düşündürmektedir.

Doç. Dr. Kemal Uğur Tüfekci^{1, 2, 3}

¹ *Center for Brain and Neuroscience Research, İzmir Demokrasi University, İzmir, Türkiye*

² *Vocational School of Health Services, İzmir Demokrasi University, İzmir, Türkiye*

³ *İzmir Biomedicine and Genome Center (İBG), İzmir, Türkiye*

NLRP3 İnflammasome: A Critical Mediator of Perineuronal Net Loss

Microglia are principal regulators of innate immune responses in the central nervous system, maintaining neuronal homeostasis through synaptic pruning, trophic support, and clearance of cellular debris. However, chronic microglial activation can trigger neuroinflammatory processes that disrupt circuit integrity. Perineuronal nets (PNNs), which enwrap fast-spiking interneurons, are specialized structures enriched in chondroitin sulfate proteoglycans and play a critical role in synaptic stabilization, oxidative stress resistance, and memory processes. Although inflammatory microglia are known to contribute to PNN degradation, the role of the NLRP3 inflammasome in this process remains unclear. Here, we investigated the effects of NLRP3 inflammasome activation on PNN integrity and the long-term consequences of inflammation triggered during the neonatal period. For this purpose, N2a neurons differentiated with retinoic acid were co-cultured with N9 microglia activated by LPS+ATP, and NLRP3 was pharmacologically inhibited with MCC950. The results demonstrated that activated microglia significantly reduced the number of PNN-positive neurons in vitro, an effect reversed by MCC950. In vivo, neonatal LPS administration led to reduced PNNs in the hippocampus and cortex in early adulthood, whereas these structures were preserved in NLRP3-knockout mice. Moreover, LPS exposure increased anxiety- and depression-like behaviors, which were absent in NLRP3-deficient mice. Our findings identify NLRP3 inflammasome as a critical mediator of microglia-induced PNN degradation and suggest that targeting NLRP3 may preserve PNN integrity and prevent inflammation-related neurobehavioral outcomes.

Prof. Dr. Neşe Atabey^{1,2,3}¹ İzmir Tınaztepe Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Buca, İzmir² İZTÜ Galen Araştırma Merkezi, Buca, İzmir³ İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Balçova İzmir**Metabolik Disfonksiyon Kanseri İlişkisi: 3D Ko-kültür Platformları ile Tedavi Hedefi ve İlaç Adayı Keşfi**

Metabolik Disfonksiyon ilişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı'nın (MASLD), önemli bir halk sağlığı sorunu olup, birbiriyle bağlantılı birden fazla mekanizma aracılığıyla başta hepatoselüler karsinoma (HCC) ve kolorektal karsinoma (CRC) olmak üzere, birçok kanserin gelişimi, ilerlemesi ve tedaviye direnç geliştirmesinde kritik bir rol oynar. Bu süreçte ortaya çıkan metabolik değişiklikler, hücre büyümesi, çoğalması ile ilgili sinyal yollarının aktivasyonuna, proinflatuar sitokinlerin, DNA hasarı ve angiogenezin artmasına neden olur ve bu yolla tümör invazyonu ve metastazını kolaylaştırır. Ayrıca bağışıklık sisteminden kaçış mekanizmalarını destekleyerek tümör mikroçevresinde anti-tümör bağışıklığı baskılayan ve tümör ilerlemesini destekleyen metabolik yeniden programlamaya yol açar.

Bu nedenle, MASLD kaynaklı kanserlerde tümör mikroçevre etkileşimlerinin anlaşılması çok önemlidir ve ilgili klinik öncesi modellerin geliştirilmesi gerekmektedir. Son zamanlarda geliştirilen, tümör sferoidleri ve organoidleri de dahil olmak üzere 3 boyutlu (3D) kültür platformları, kanser hücreleri ile çevreleyen karmaşık tümör mikroçevresi (TME) arasındaki metabolik etkileşimleri daha iyi taklit eden gelişmiş modellerdir. 3D modeller fizyolojik koşulları daha doğru bir şekilde taklit etmeleri nedeniyle, metabolizma-kanser ilişkisini anlamak, yeni metabolik biyobelirteç/ ilaç adayları molekülleri keşfetmek ve bu moleküllerin etkinliklerini test etmek için güçlü araçlardır.

Bu sunumda, alandaki son gelişmeler tanımlanacak ve TME-tümör etkileşimlerini taklit eden mevcut 3B modelleri özetlenecektir. Ardından, MASLD ilişkili tümör mikroçevresini simüle etmek üzere geliştirdiğimiz 3D çok hücreli tümör sferoidleri modelinin, HCC ve CRC hücrelerinin agresifliğini, invazyon ve metastaz potansiyelinin incelenmek, biyobelirteç ve tedavi hedefi yolların belirlemek için kullanımına yönelik veriler sunulacaktır.

Prof. Dr. Neşe Atabey^{1,2,3}¹ Department of Medical Biology, Izmir Tinaztepe University, Buca, Izmir² IZTU Reserach Center, Buca, Izmir³ Izmir Biomedicine and Genome Center, Balçova Izmir**Metabolism-Cancer Relationship: Therapeutic Target and Drug Candidate Discovery with 3D Co-culture Platforms**

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) is a significant public health issue. It plays a critical role in the development, progression, and treatment resistance of many cancers, particularly hepatocellular carcinoma (HCC) and colorectal carcinoma (CRC), through multiple mechanisms. The metabolic changes that occur during this process lead to the activation of signaling pathways related to cell growth and proliferation, induce secretion of proinflammatory cytokines, DNA damage, and angiogenesis, thereby facilitating tumor invasion and metastasis. It also promotes immune evasion mechanisms, leading to metabolic reprogramming in the tumor microenvironment that suppresses antitumor immunity and promotes tumor progression.

Therefore, understanding the tumor microenvironment interactions in MASLD-induced HCC is crucial, and the development of relevant preclinical models is needed. The 3D culture platforms, including tumor spheroids and organoids, are advanced models that better replicate the complex tumor microenvironment (TME) and the metabolic interactions between cancer cells and surrounding stromal or immune cells. Unlike traditional 2D cultures, these 3D models more accurately mimic physiological conditions, enabling improved understanding of cancer metabolism and its role in tumor progression. This enhanced disease relevance translates into more effective screening of therapeutic targets and drug candidates that modulate metabolism.

In this presentation, recent advances in this field and the current 3D models that mimic TME-tumor interactions will be summarized. Then, our data on the use of the 3D multicellular tumor spheroid model we developed to simulate the MASLD-associated tumor microenvironment to study the invasion and metastasis potential of HCC and CRC cells, and identify new biomarker and therapeutic target candidates, will be presented.

Dr. Öğr. Üyesi Özkan Özdemir*Acıbadem Üniversitesi***Sağlık Verisinde FAIR Prensipleri ve Yapay Zekânın Klinik Karar Destek Sistemindeki Rolü**

FAIR prensiplerinin (Bulunabilir, Erişilebilir, Birlikte Çalışabilir, Yeniden Kullanılabilir) yapay zekâ ile entegrasyonu, sağlık veri yönetimi ve klinik karar destek sistemlerinde köklü bir paradigma değişimini temsil etmektedir. FAIR prensipleri, sağlık verilerinin sistematik olarak keşfedilebilmesini, uygun yetkilendirme ile erişilebilmesini, standart formatlar aracılığıyla farklı sistemler arasında entegre edilebilmesini ve köken bilgisi ile düzenleyici uyumluluk korunarak hem klinik hem de araştırma amaçlı yeniden kullanılabilmesini sağlamaktadır. Yapay zekâ destekli klinik karar destek sistemleri, makine öğrenmesi ve derin öğrenme algoritmalarını kullanarak elektronik sağlık kayıtlarını analiz eder, hasta sonuçlarını öngörür, tedavi stratejilerini kişiselleştirir ve gelişmiş görüntü analizi ile doğal dil işleme teknikleri aracılığıyla tanısal doğruluğu artırır. Bu bağlamda, veri gizliliği, düzenleyici uyumluluk ve kurumsal özerklik gibi kritik zorlukları aşmak amacıyla, federatif öğrenme mimarileri hassas hasta verilerini merkezileştirmeden birden fazla sağlık kurumunda işbirlikçi yapay zekâ modeli eğitimi sağlar—her kurum modelleri yerel olarak eğitir ve yalnızca toplu parametreleri paylaşır. Buna ek olarak, blokzincir vb. teknolojilerini kullanan merkeziyetsiz sistemler, şeffaf ve denetlenebilir bir veri yönetimi sunarken hastalara kendi sağlık verileri üzerinde daha fazla kontrol olanağı sağlar. FAIR prensiplerinin, yapay zekâ teknolojilerinin ve gizlilik koruyucu mimarilerin bu bütünleşmesi, hasta gizliliğini korunmasına yayda sağlar ve GDPR ile KVKK vb. küresel veri koruma düzenlemelerine uyumu güvence altına alınmasına fayda sağlar.

Dr. Öğr. Üyesi Özkan Özdemir*Acıbadem University***Health Data and the Role of Artificial Intelligence in Clinical Decision Support Systems**

The integration of FAIR principles (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) with artificial intelligence represents a fundamental paradigm shift in health data management and clinical decision support systems. The FAIR principles ensure that health data can be systematically discovered, accessed with appropriate authorisation, integrated between different systems through standard formats, and reused for both clinical and research purposes while preserving provenance information and regulatory compliance. Artificial intelligence-supported clinical decision support systems analyse electronic health records using machine learning and deep learning algorithms, predict patient outcomes, personalise treatment strategies, and increase diagnostic accuracy through advanced image analysis and natural language processing techniques. In this context, to overcome critical challenges such as data privacy, regulatory compliance, and organisational autonomy, federated learning architectures enable collaborative AI model training across multiple healthcare institutions without centralising sensitive patient data—each institution trains models locally and shares only pooled parameters. The integration of FAIR principles, artificial intelligence technologies and privacy-preserving architectures ensures patient privacy and facilitates compliance with global data protection regulations such as GDPR and KVKK.

Prof. Dr. Sezgin Güneş

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Samsun, Türkiye

Erkek Üreme Potansiyelinin Belirlenmesinde Epigenetik Biyobelirteçler

İnfertilite, çiftlerin en az bir yıl boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememesi olarak tanımlanır. Dünya genelinde çiftlerin yaklaşık %8-12'sini etkilemektedir. Bu olguların yaklaşık yarısında erkek faktörü rol oynamaktadır. Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde standart tanı yöntemi, sperm sayısı, morfolojisi ve motilitesinin incelendiği semen analizidir. Ancak, birçok olguda semen analizi normal sonuçlar vermesine rağmen gebelik elde edilememekte ve bu durum açıklanamayan infertilite olarak sınıflandırılmaktadır. Hem sperm ve semen parametrelerindeki değişimlerde hem de açıklanamayan infertilite olgularında epigenetik faktörler rol oynamaktadır. Bu tür olgularda, sperme özgü epigenetik mekanizmaların daha ayrıntılı olarak incelenmesi; spermın neden yeterli fertilizasyon sağlayamadığı veya sağlıklı embriyo gelişimini neden olumsuz etkilediği sorularına ışık tutabilir.

Semende güvenilir moleküler biyobelirteçlerin tanımlanması, semen kalitesi ve erkek fertilitate bozukluklarının tanı ve tedavisinde önemli katkılar sağlayabilir. Bu sunum, epigenetik değişiklikler ve mekanizmalar konusundaki son gelişmeleri gözden geçirerek, bunların erkek infertilitesi üzerindeki etkilerini özetleyecektir.

Prof. Dr. Sezgin Gunes

Ondokuz Mayıs University, Medical Faculty, Department of Medical Biology,
Samsun, Turkey

Epigenetic Biomarkers in Evaluation of Male Reproductive Potential

Infertility is defined as the inability of a couple to achieve pregnancy after at least one year of regular and unprotected sexual intercourse. It affects approximately 8-12% of couples worldwide, with male factors accounting for about half of these cases. The standard diagnostic method for assessing male infertility is semen analysis, which evaluates sperm count, morphology, and motility. However, in many cases, despite normal semen analysis results, pregnancy cannot be achieved, and this condition is classified as unexplained infertility. Epigenetic factors play a role both in alterations of sperm and semen parameters in cases of unexplained infertility. An intensive examination of sperm-specific epigenetic mechanisms in such cases may help to clarify why sperm fails to achieve adequate fertilization or why it adversely affects healthy embryo development.

The identification of reliable molecular biomarkers in semen could contribute significantly to the diagnosis and treatment of semen quality and male fertility disorders. This presentation will review recent advances in epigenetic alterations and mechanisms, and summarize their impact on male infertility.

Prof. Dr. Süleyman YILDIRIM*İstanbul Medipol Üniversitesi***Parkinson Biyobelirteçlerinden Uzamış COVID Mekanizmalarına: Mikrobiyom Disbiyozu Sistemik İnflamasyon ve Tau Patolojisini Kognitif Bozukluk ile İlişkilendiren Bir Hassas Tıp Yolculuğu**

Hassas tıp kavramı, tedavi yaklaşımını herkese aynı şekilde uygulanan yöntemlerden bireyselleştirilmiş tanı ve müdahalelere kaydırarak karmaşık hastalıklara bakımımızı dönüştürmüştür. Bu paradigma özellikle heterojen mekanizma ve sonuçlara sahip nörodejeneratif hastalıklar ve enfeksiyona bağlı kognitif bozukluklarda önemlidir; çünkü tek tip tedavi stratejilerinin başarısı çoğu zaman sınırlıdır. Bu sunumda, Medipol Üniversitesi'nde yürütülen, Alzheimer hastalığında (AH) erken mikrobiyom sınıflandırma çalışmalarından başlayıp Parkinson hastalığında (PH) biyobelirteç keşfine kadar uzanan bir dizi çalışmayı sunacağım. Ayrıca, Wake Forest Tıp Fakültesi'nde Long COVID'in mekanistik araştırmalarına ilişkin devam eden çalışmalarını vurgulayarak, hassas tıp ilkelerine dayanan bir translasyonel araştırma sürecini göstereceğim.

İlk çalışmamızda, AH spektrumundaki dışkı örneklerinden elde edilen 16S rRNA profillerine gözetimsiz kümeleme ve topolojik veri analizi uyguladık. Prevotella- ve Bacteroides-ağırlıklı topluluk tiplerini tekrarlanabilir şekilde belirledik; bunlar nöropsikometrik parametrelerle birleştirildiğinde katılımcıları yüksek doğrulukla sınıflandırdı. Bu çalışma, demans araştırmalarında mikrobiyoma dayalı sınıflandırma çerçevesi sağlayan ilk çalışmalardan biri olmuş ve mikrobiyota alt tiplerini hedef alan hassas beslenme stratejilerinin hastalık ilerlemesini yavaşlatma veya önleme potansiyelinin temelini oluşturmuştur.

Bu temele dayanarak PH çalışmalarımız, kognitif spektrum boyunca hastaları alt tiplerine ayırmak için çok sınıflı/çok modlu yaklaşımları entegre etmektedir. Dinlenme durumunda fonksiyonel MR (rs-fMRI), kognitif olarak normal PH hastalarını hafif kognitif bozukluğu (PH-MCI) veya demansı (PH-PDD) olanlardan ayıran temel beyin ağlarındaki (varsayılan mod ve önem ağı gibi) bozulmaları ortaya çıkarmıştır. Bu görüntüleme biyobelirteçleri, oral ve bağırsak mikrobiyomundan elde edilen moleküler verilerle tamamlanmaktadır. Shotgun metagenomik, kognitif gerilemeyle bağlantılı virülan imzaları ve metabolik yol değişikliklerini tanımlamıştır. Tükürük metaproteomik analizi, kognitif evreleri ayırt edebilen latent faktörler ortaya çıkarmış ve invaziv olmayan bir tanıl platform sunmuştur. Ayrıca, aksiller deri mikrobiyota kompozisyonu kognitif durum ile ilişkili yeni bir belirteç olarak ortaya çıkmış, erişilebilir ve ölçeklenebilir biyobelirteçlere işaret etmiştir. Bu çalışmalar bir arada, entegre multi-omik analizlerin ve makine öğrenmesinin kognitif gerileme için klinik açıdan anlamlı alt tiplere ayırma ve öngörü modelleri sağlayabileceğini göstermektedir.

Sunumun ikinci kısmında, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası gelişen post-akut nörolojik sekeller (PASC veya Uzamış COVID) üzerine odaklanarak, enfeksiyonla ilişkili nörobilişsel sendromlara geçeceğiz. Wake Forest Tıp Fakültesi'nde translasyonel model olarak Afrika yeşil maymunlarını kullanarak magnetoensefalografi (MEG), plazma ve BOS biyobelirteç profillemesi (pTau217, GFAP ve NFL dahil), dışkı metagenomikleri ve beyin ile bağırsak dokularının spesiyal transkriptomik/proteomik analizlerini entegre eden boylamsal bir multi-omik platform geliştirdik. Ön veriler,

enfeksiyon sonrası plazma pTau217'de erken artış, kalıcı bağışıklık ve metabolik düzensizlik ve MEG ile hipokampal ve amigdala ağ fonksiyon bozukluğunu ortaya koymakta ve erken Alzheimer-benzeri patolojiyi yansıtmaktadır. Ayrıca, otolog ve yaşlar arası dışkı mikrobiyota transplantasyonu (FMT) ile mikrobiyal homeostazın yeniden sağlanmasının sistemik inflamasyonu, glial mitokondriyal stresi ve tau birikimini azaltıp azaltamayacağını test etmeyi amaçladık.

Bu çalışmalar bir bütün olarak hassas tıp yolculuğunu örneklemektedir: hastaları multi-omik imzalarla katmanlandırmak, mikrobiyom bozukluğu, sistemik inflamasyon ve nörodejenerasyon arasındaki mekanistik bağlantıları belirlemek ve diyet, mikrobiyota temelli veya farmakolojik müdahalelerle değiştirilebilir yolları hedeflemek hassas tıp yaklaşımı ile uyumludur. Bu entegre çerçeve yalnızca AH, PH ve Uzamış COVID'de kognitif bozukluğun mekanistik anlaşılmasını ilerletmekle kalmaz, aynı zamanda risk altındaki

Prof. Dr. Süleyman YILDIRIM*İstanbul Medipol University***From Parkinson's Biomarkers to Long COVID Mechanisms: A Precision Medicine Journey Linking Cognitive Impairment with Microbiome Dysregulation, Systemic Inflammation, and Tau Pathology**

The concept of precision medicine has transformed our approach to complex diseases by shifting the focus from one-size-fits-all treatments to individualized diagnostics and interventions. This paradigm is particularly relevant to complex chronic diseases such as neurodegenerative disorders and infection-associated neurological sequelae, where heterogeneity in mechanisms and outcomes often limits the success of uniform therapeutic strategies. In this talk, I present a body of work conducted at the Medipol University, spanning from early microbiome stratification studies in Alzheimer's disease (AD) to the discovery of multiclass and multimodal biomarkers in Parkinson's disease (PD). Additionally, I highlight ongoing research at the Wake Forest School of Medicine on mechanistic investigations of Long COVID, demonstrating a translational research trajectory rooted in precision medicine principles.

Our earliest study applied unsupervised clustering and topological data analysis to 16S rRNA profiles from stool samples across the AD continuum. We identified reproducible Prevotella- and Bacteroides-dominated community types that, when combined with neuropsychometric parameters, robustly classified participants. This work was among the first to provide a microbiome-based stratification framework for dementia research and laid the foundation for precision nutrition strategies aimed at modulating microbiota subtypes to slow or prevent disease progression. Building on this foundation, our work in Parkinson's disease integrates multiclass/multimodal approaches to stratify patients across the cognitive spectrum. Resting-state functional MRI (rs-fMRI) has revealed disruptions in key brain networks, including the default mode and salience networks, that distinguish cognitively normal PD patients from those with mild cognitive impairment (PD-MCI) or dementia (PDD). These imaging

biomarkers are complemented by molecular data from the oral and gut microbiome, where shotgun metagenomics has identified virulence signatures and metabolic pathway alterations linked to cognitive decline. Salivary metaproteogenomic analysis has yielded latent factors capable of distinguishing cognitive stages, offering a non-invasive diagnostic platform. In addition, axillary skin microbiota composition has emerged as a novel correlate of cognitive status, pointing to accessible and scalable biomarkers. Together, these studies highlight how integrative multi-omics and machine learning can uncover clinically meaningful stratification and predictive models for cognitive decline.

In the second part of the talk, we transition to infection-associated neurocognitive syndromes, focusing on post-acute neurological sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC or Long COVID). Using African green monkeys as a translational model at the Wake Forest School of Medicine, we have developed a longitudinal multi-OMICS platform integrating magnetoencephalography (MEG), plasma and CSF biomarker profiling (including pTau217, GFAP, and NfL), stool metagenomics, and spatial transcriptomics and proteomics of brain and gut tissues.

Preliminary data reveal early increases in plasma pTau217, persistent immune and metabolic dysregulation, and MEG evidence of hippocampal and amygdala network dysfunction after infection, mirroring early Alzheimer's-like pathology. Importantly, we are testing whether restoration of microbial homeostasis via autologous and cross-age fecal microbiota transplantation (FMT) can mitigate systemic inflammation, glial mitochondrial stress, and tau accumulation.

Collectively, these studies illustrate a precision medicine journey: stratifying patients by multi-omic signatures, identifying mechanistic links between microbiome dysregulation, systemic inflammation, and neurodegeneration, and targeting modifiable pathways through dietary, microbiome-based, and potentially pharmacologic interventions. This integrative framework not only enhances mechanistic understanding of cognitive impairment across AD, PD, and Long COVID but also paves the way for tailored interventions to prevent or slow neurodegeneration in at-risk populations.

XIX. TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ

27-30 Ekim 2025

SÖZEL BİLDİRİLER

SS-01 \ Latis Kornea Distrofisinin Prime Editing Genom Düzenleme Teknolojisi Kullanılarak Periferik Kan Mononükleer Hücrelerinde Genetik Modellenmesi

Hilal Arıkoğlu¹, Dudu Erkoç Kaya¹, Fatma Batırbek²

¹Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Konya, Türkiye

²İzmir Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İzmir, Türkiye

Amaç: Transforme edici büyüme faktörü beta ile indüklenen gen (TGFB1) tarafından kodlanan TGFB1 proteini, stromal matrisin mimarisinin korunmasında önemli rol oynayarak kornea şeffaflığının sağlanması ve sürdürülmesinde görev yapar. Bugüne kadar TGFB1 geninde yetmişten fazla mutasyon farklı kornea distrofileri ile ilişkilendirilmiştir. En yaygın görülen kornea distrofilerinden biri olan Latis kornea distrofisi tipl(LCD1), TGFB1 geni 4. ekzonunda yer alan R124C(Arg124Cys) mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Otozomal dominant kalıtım geçişli LCD1, genellikle bilateral, simetrik ve stromada amiloid birikimleriyle karakterize ilerleyici bir hastalıktır. Hastalığın hücresele arka planı hakkındaki bilgiler sınırlı olup tedavi seçenekleri oldukça kısıtlı ve geçicidir. Bu nedenle çalışmamızda, LCD1'in temel mekanizmalarının incelenebileceği ve tedavi denemelerinin uygulanabileceği hücre modelinin, Prime Editing genom düzenleme teknolojisi kullanılarak, oluşturulması amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda klinik olarak LCD1 hastalığı olmayan ve dizi analiziyle ilgili mutasyonu taşımadığı gösterilen sağlıklı bireylerin periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC), modelleme için kullanıldı. TGFB1 geni R124C mutasyonunu oluşturmak için, hedef bölgeye özgü prime editing guide RNA (pegRNA) tasarımı, <http://pegfinder.sidichenlab.org/> veritabanı kullanılarak gerçekleştirildi. Tasarımı yapılan ve sentetik olarak temin edilen pegRNA ve PE, sırasıyla, pU6-pegRNA-GG-acceptor, BPK1520 plazmidlerine transforme edildi. Uygun hücre kültürü koşullarında çoğaltılan PBMC'lere, pegRNA-GG-acceptor, BPK1520 vepCMV-PE2-tagRFP-BleoR plazmidleri, lipofektamin kullanılarak transfekte edildi. Transfeksiyonun verimliliği, konfokal mikroskopisi ile fluoressan işaretli plazmid ifadesi üzerinden değerlendirildi. Transfekte hücrelerden DNA izole edilerek dizi analizi gerçekleştirildi.

Sonuçlar: Bulgularımıza göre, PBMC hücrelerine pegRNA-GG-akseptörü, BPK1520 ve pCMV-PE2-tagRFP-BleoR plazmitlerinin transfeksiyonu başarılı bir şekilde gerçekleştirildi ve hedef bölgede R124C mutasyonu oluşumu tespit edildi.

Tartışma: Çalışmamızda, LCD1'e neden olan R124C mutasyonun in vitro olarak PBMC'lerde oluşturulması ile hastalığın genetik hücre modellemesi gerçekleştirildi. Böylece LCD1 gelişiminde hücresele ve moleküler mekanizmaların anlaşılmasına yönelik tekrarlanabilir ve geliştirilebilir bir platform oluşturuldu. Bu çalışma ile, LCD1'in ve diğer tek gen hastalıklarının gelişim mekanizmalarının anlaşılması ve hedefe yönelik tedavilerinde kullanılabilecek yeni nesil gen düzenleme teknolojilerinin insan hücre modellerinde uygulanabilirliği ortaya konuldu ve daha ileri çalışmalara ışık tutacak önemli bir temel oluşturuldu.

Anahtar Kelimeler: Prime Editing, LCD1, TGFB1 geni, hücre modelleme

SS-01 \ Genetic Modeling of Lattice Corneal Dystrophy in Peripheral Blood Mononuclear Cells Using Prime Editing Genome Editing Technology

Hilal Arıkoğlu¹, Dudu Erkoç Kaya¹, Fatma Batırbek²

¹Selçuk University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Konya, Türkiye

²İzmir Bakırçay University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İzmir, Türkiye

Objective: The TGFB1 protein, encoded by the transforming growth factor beta-induced gene (TGFB1), ensures and maintains corneal transparency by protecting the architecture of stromal matrix. Currently, over seventy mutations in TGFB1 gene have been associated with various corneal dystrophies. Lattice corneal dystrophy type I(LCD1), one of the most common corneal dystrophies, develops due to R124C(Arg124Cys) mutation in exon4 of TGFB1 gene. LCD1, an autosomal dominantly inherited disease, is a progressive disease characterized by bilateral, symmetric amyloid deposits in the stroma. Knowledge about cellular basis of the disease is limited, treatment options are quite limited and transient. Therefore, we aimed to establish a cell model using Prime Editing Genome Editing technology that can dissect the fundamental mechanisms of LCD1 and implement therapeutic trials.

Materials-Methods: In our study, peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from individuals who were clinically healthy and confirmed as not to carry R124C mutation by sequencing were used for modeling. To generate the R124C mutation, target site-specific prime editing guide RNA (pegRNA) was designed using <http://pegfinder.sidichenlab.org/> database. The designed and synthetically obtained pegRNA and PE were transformed into pU6-pegRNA-GG-acceptor and BPK1520 plasmids, respectively. PegRNA-GG-acceptor, BPK1520, and pCMV-PE2-tagRFP-BleoR plasmids were transfected into cultured PBMCs using lipofectamine. Transfection efficiency was assessed by confocal microscopy evaluating fluorescently labeled plasmid expression. DNA was isolated from transfected cells and sequence analysis was performed.

Results: The pegRNA-GG-acceptor, BPK1520, and pCMV-PE2-tagRFP-BleoR plasmids were transfected successfully into PBMCs and R124C mutation at the target site was created.

Discussion: In our study, genetic cell modeling of LCD1 was achieved by in-vitro generation of the R124C mutation in PBMCs and created a repeatable and improvable model platform. This study demonstrated the applicability of next-generation gene editing technologies in human cell models, that is usefull to understand the developmental mechanisms of LCD1 and other single-gene disorders and for targeted therapies.

Keywords: Prime Editing, LCD1, TGFB1 gene, cell modeling

SS-02 \ DeneySEL Diyabetik Retinopati Modelinde Mezenkimal Kök Hücre Türevli Eksozomların İntravitreal ve Subtenon Yolla Uygulamalarının Terapötik Etkisi

Buşra Bara Özcan¹, Banu Yaman², Sevim Aydemir¹, Berkay Anıl Kupal³, Zafer Yıldırım¹, Cumali Değirmenci³, Filiz Afrashi³, Vildan Bozok¹

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, İzmir, Türkiye

Amaç: Diabetes mellitus (DM), dünya genelinde hızla artan bir prevalansa sahip kronik bir hastalıktır. Diyabetik retinopati (DR), DM'nin en yaygın mikrovasküler komplikasyonlarından biridir ve erişkinlerde önlenilebilir görme kaybının başlıca nedenidir. Mezenkimal kök hücrelerin (MKH), doku rejenerasyonunu destekleme potansiyeli nedeniyle, göz hastalıklarının hücre temelli tedavisinde umut verici bir seçenek olarak araştırılmaktadır. Bu çalışmada, adipoz doku kaynaklı MKH'lerden elde edilen eksozomların (MKH-E) intravitreal ve subtenon uygulamaları retinaya etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Deneyde toplam 55 adet Sprague Dawley sıçanı kullanılarak DM modeli oluşturuldu ve dört grup belirlendi: Kontrol, DM, DM+MKH-E intravitreal enjeksiyon, DM+MKH-E subtenon enjeksiyon. MKH'ler adipoz dokudan izole edilerek eksozomlar elde edildi. Histolojik ve moleküler analizler için retinal dokular çıkarılıp, apoptoz düzeyleri ve gen ekspresyonları değerlendirildi.

Sonuçlar: Subtenon MKH-E uygulanan grupta ganglion ve fotoreseptör hücre kaybı belirgin şekilde azalırken, retinal kalınlık korundu ve normal tabaka organizasyonu geri kazanıldı. Bu grupta Kaspaz-3 düzeyleri anlamlı şekilde düşerken, görme fonksiyonu ile ilişkili gen ekspresyonları daha dengeli seyretti. Histopatolojik değerlendirmeler, subtenon uygulamanın intravitreal uygulamaya göre daha az inflamasyon ve daha iyi fotoreseptör bütünlüğü sağladığını gösterdi.

Tartışma: Bu çalışmada adipoz kaynaklı MKH-E'nin subtenon uygulanmasının, intravitreal yola kıyasla retinal yapıyı koruma, apoptozu azaltma ve görme fonksiyonunu destekleme açısından daha üstün olduğu gösterildi. Bu bulgular, mevcut literatürdeki farklı uygulama yollarıyla yapılmış deneysel ve klinik çalışmalarla karşılaştırıldığında dikkat çekici paralellikler ve ayrımlar sergilemektedir.

"Bu çalışma "31864" numaralı Genel Araştırma BAP Projesi olup E.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü- Ege Üniversitesi tarafından desteklenmektedir."

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, eksozom, MKH

SS-02 \ The Therapeutic Effect of Intravitreal And Subtenon Administration of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in an Experimental Diabetic Retinopathy Model

Buşra Bara Özcan¹, Banu Yaman², Sevim Aydemir¹, Berkay Anıl Kupal³, Zafer Yıldırım¹, Cumali Değirmenci³, Filiz Afrashi³, Vildan Bozok¹

¹Ege University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İzmir, Türkiye

²Ege University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, İzmir, Türkiye

³Ege University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İzmir, Türkiye

Objective: Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease with a rapidly increasing prevalence worldwide. Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common microvascular complications of DM and the leading cause of preventable vision loss in adults. Due to their potential to support tissue regeneration, mesenchymal stem cells (MSCs) are being investigated as a promising option for cell-based treatments of eye diseases. This study aimed to compare the effects of exosomes derived from adipose tissue-derived MSCs (MSC-E) on the retina following intravitreal and subtenon applications.

Materials-Methods: A total of 55 Sprague Dawley rats were used in the experiment to establish a DM model, and four groups were defined: Control, DM, DM+MSC-E intravitreal injection, DM+MSC-E subtenon injection. MSCs were isolated from adipose tissue to obtain exosomes. Retinal tissues were removed for histological and molecular analyses, and apoptosis levels and gene expressions were evaluated.

Results: In the group treated with subtenon MSC-E, ganglion and photoreceptor cell loss was significantly reduced, retinal thickness was preserved, and normal layer organization was restored. In this group, Caspase-3 levels decreased significantly, while gene expressions related to visual function remained more balanced. Histopathological evaluations showed that subtenon application resulted in less inflammation and better photoreceptor integrity compared to intravitreal application.

Discussion: This study demonstrated that subtenon administration of adipose-derived MSC-E is superior to the intravitreal route in terms of preserving retinal structure, reducing apoptosis, and supporting visual function. These findings show striking parallels and differences when compared to experimental and clinical studies conducted with different routes of administration in the current literature.

"This study is General Research BAP Project No. 31864 and is supported by the Scientific Research Projects Coordination Unit of Ege University."

Keywords: Diabetic rethinopathy, exosome, MSC

SS-03 \ Metformin ve Analogu HL156A'nın Pankreas Kanseri Kritik Hedefleri PI3KCA, IGF1R ve STAT3 ile Etkileşimlerinin Karşılaştırmalı in Silico Değerlendirmesi

Emel Akbaba

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Kırıkkale, Türkiye

Amaç: Metformin, tip 2 diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ajan olmakla birlikte son yıllarda antikanser potansiyeli ile de ilgi çekmektedir. Bu çalışmanın amacı, metformin ve biyoyararlanımı artırılmış analogu HL156A'nın pankreas kanseri ile ilişkili kritik moleküler hedeflerini belirlemek ve bu hedef proteinlere karşı bağlanma potansiyellerini moleküler kenetleme yöntemi ile değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Metformin ve pankreas kanseri ile ilişkili genler GeneCards ve DrugBank veritabanları aracılığıyla tanımlanmıştır. Ortak genler STRING veritabanı ile protein-protein etkileşim ağına dönüştürülmüş ve Cytoscape platformunda analiz edilmiştir. Ağın anahtar genleri CytoNCA ve CytoHubba eklentileri ile belirlenmiştir. Moleküler kenetleme çalışmaları AutoDock4 yazılımı kullanılarak yürütülmüştür.

Sonuçlar: Metformin ile pankreas kanseri arasında 51 ortak gen belirlenmiştir. Anahtar genler arasından EGFR, IGF1R, PIK3CA, AKT1 ve STAT3 genleri hedeflenebilecek genler olarak seçilmiştir. Moleküler kenetleme sonuçları, metformin/PIK3CA kompleksinin -7.07 kcal/mol serbest bağlanma enerjisine sahip olduğunu ve 2 hidrojen bağı oluşturduğunu göstermiştir. HL156A/PIK3CA kompleksinde -6.89 kcal/mol bağlanma enerjisi ve 2 hidrojen bağı tespit edilmiştir. Metformin IGF1R'e karşı düşük bağlanma afinitesi göstermiştir. HL156A ise referans ligand (-6.37 kcal/mol) ile karşılaştırıldığında, IGF1R'e karşı oldukça yüksek bağlanma afinitesi (-8.01 kcal/mol) göstermiş ve 2 hidrojen bağı oluşturmuştur. Metformin STAT3'e karşı düşük afinite (-5.06 kcal/mol) gösterirken, HL156A'nın serbest bağlanma enerjisi -7.39 kcal/mol olup, 6 hidrojen bağı ile daha stabil bir etkileşim sergilemiştir.

Tartışma: Elde edilen veriler HL156A'nın pankreas kanseri patogenezinde kritik sinyal yollarını doğrudan hedefleme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle PIK3CA ve IGF1R ile etkileşimler PI3K/AKT/mTOR yollarını inhibe ederek hücre proliferasyonu, metabolik adaptasyon ve anti-apoptoz süreçlerini baskılama potansiyelini ortaya koymaktadır. STAT3'e güçlü bağlanma eğilimi, inflamatuvar ve proliferatif gen ekspresyonlarının düzenlenmesine aracılık etme potansiyelini ortaya koymaktadır. STAT3'e yüksek afinite ile bağlanması, inflamatuvar ve proliferatif sinyal transkripsiyonlarını modüle etme kapasitesini desteklemektedir. Bu bulgular HL156A'nın, pankreas kanserinde hem metabolik hem de proliferatif sinyal yollarını eşzamanlı olarak hedefleyen çoklu mekanizmalı bir terapötik ajan olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, metformin, HL156A, PIK3CA, STAT3

SS-03 \ Comparative in Silico Evaluation of the Interactions of Metformin and its Analog HL156A with Critical Targets of Pancreatic Cancer: PI3KCA, IGF1R, and STAT3

Emel Akbaba

Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Kırıkkale, Türkiye

Objective: Metformin, widely used in the treatment of type 2 diabetes, has recently attracted attention for its anticancer potential. The aim of this study was to identify critical molecular targets of pancreatic cancer associated with metformin and its bioavailability-enhanced analog HL156A, and to evaluate their binding potential to these target proteins through molecular docking.

Materials-Methods: Metformin- and pancreatic cancer-related genes were identified using the GeneCards and DrugBank databases. The common genes were converted into a protein-protein interaction network using the STRING database and analyzed in Cytoscape. Key hub genes were identified with CytoNCA and CytoHubba plug-ins. Molecular docking studies were performed using AutoDock4 software.

Results: 51 common genes were identified between metformin and pancreatic cancer. Among these, EGFR, IGF1R, PIK3CA, AKT1, and STAT3 were selected as critical hub genes. Molecular docking results demonstrated that the metformin/PIK3CA complex exhibited a binding free energy of -7.07 kcal/mol with 2 hydrogen bonds, while the HL156A/PIK3CA complex showed -6.89 kcal/mol and 2 hydrogen bonds. Metformin displayed weak affinity toward IGF1R, whereas HL156A showed markedly higher binding affinity (-8.01 kcal/mol) compared to the reference ligand (-6.37 kcal/mol), forming 2 hydrogen bonds. For STAT3, metformin exhibited low affinity (-5.06 kcal/mol), while HL156A demonstrated a stronger interaction with a binding free energy of -7.39 kcal/mol and 6 hydrogen bonds, indicating higher stability.

Discussion: The findings suggest that HL156A possesses the potential to directly target critical signaling pathways in the pathogenesis of pancreatic cancer. Its interactions with PIK3CA and IGF1R imply possible inhibition of the PI3K/AKT/mTOR axis, thereby suppressing cell proliferation, metabolic adaptation, and anti-apoptotic processes. The strong binding tendency of HL156A to STAT3 highlights its capacity to regulate inflammatory and proliferative gene expression. These results support the potential of HL156A as a multi-mechanistic therapeutic candidate targeting both metabolic and proliferative signaling pathways in pancreatic cancer.

Keywords: Pancreatic cancer, metformin, HL156A, PIK3CA, STAT3

SS-04 \ Progesteron Kaybına Karşı Çifte Hedef: Mitokondriyal Fisyon ve PKR İnhibisyonu ile Plasental Stresin Kontrolü

Umut Kerem Kolaç

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Aydın Türkiye

Amaç: Plasenta, maternal fizyolojinin adaptasyonunda ve fetüsün büyümesinde kritik rol oynayan progesteron başta olmak üzere birçok hormon sentezler. Bu çalışmanın amacı, plasental stres koşullarında progesteron sentezi ile mitokondriyal fisyon ve Protein Kinaz R (PKR) arasındaki ilişkiyi araştırmak ve kimyasal inhibitörlerin bu süreç üzerindeki etkilerini ortaya koymaktır.

Gereç-Yöntem: BeWo trofoblast hücreleri lipopolisakarit (LPS) ve çift sarmallı RNA analogu poliinosinik-polisitidilik asit [Poly(I:C)] ile uyarılarak stres modeli oluşturuldu. PKR ekspresyonu, dinamin ilişkili protein-1 (DRP1), mitokondriyal fisyon proteini-1 (FIS1) ve ısı şok proteini-60 (HSP60) düzeyleri belirlendi. Daha sonra hücreler, PKR inhibitörü 2-aminopürin ve mitokondriyal bölünme inhibitörü-1 (Mdivi-1) ile muamele edilerek progesteron düzeyleri ile progesteron biyosentezinde görevli genlerin mRNA ve protein düzeylerindeki değişiklikler incelendi. Ayrıca 2-aminopürinin mitokondriyal fisyon üzerine etkisi immüno blotlama ve kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) ile değerlendirildi. Mitokondriyal yapısal değişiklikler ise transmisyon elektron mikroskopu (TEM) kullanılarak incelendi.

Sonuçlar: LPS ve Poly(I:C) ile uyarım, mitokondriyal fisyonu artırdı, PKR aktivasyonuna yol açtı ve HSP60 ile progesteron düzeylerini düşürdü. Mdivi-1 ile mitokondriyal fisyonun inhibisyonu, progesteron sentezini ve biyosentezle ilişkili protein/mRNA düzeylerini yükseltti. PKR'nin 2-aminopürin ile inhibisyonu, LPS ve Poly(I:C) kaynaklı mitokondriyal fisyonu engelledi ve progesteron sentezini artırdı.

Tartışma: Bulgular, patojen kaynaklı plasental stres koşullarında mitokondriyal fisyon ve PKR aktivasyonunun progesteron sentezini baskıladığını göstermektedir. Mitokondriyal dinamiklerin ve PKR'nin kimyasal olarak inhibisyonu, progesteron üretimini stabilize ederek plasental hormonal dengenin korunmasına katkı sağlamaktadır. Bu sonuçlar, plasental stresin tedavisinde yeni farmakolojik hedeflerin belirlenmesi açısından umut verici görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mitokondriyal fisyon, plasenta, progesteron, protein kinaz R, stres

Çalışma 122S097 numaralı TÜBİTAK projesi ile desteklenmiş ve Journal of Molecular Endocrinology dergisinde yayınlanmıştır.

SS-04 \ Dual Targeting of Mitochondrial Fission and PKR Inhibition to Prevent Progesterone Loss Under Placental Stress

Umut Kerem Kolaç

Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Aydın Türkiye

Objective: The placenta synthesizes hormones, particularly progesterone, that play a critical role in adapting maternal physiology and supporting fetal growth. This study aimed to investigate the relationship between progesterone synthesis, mitochondrial fission, and protein kinase R (PKR) under placental stress conditions, and to evaluate the effects of chemical inhibitors on these processes.

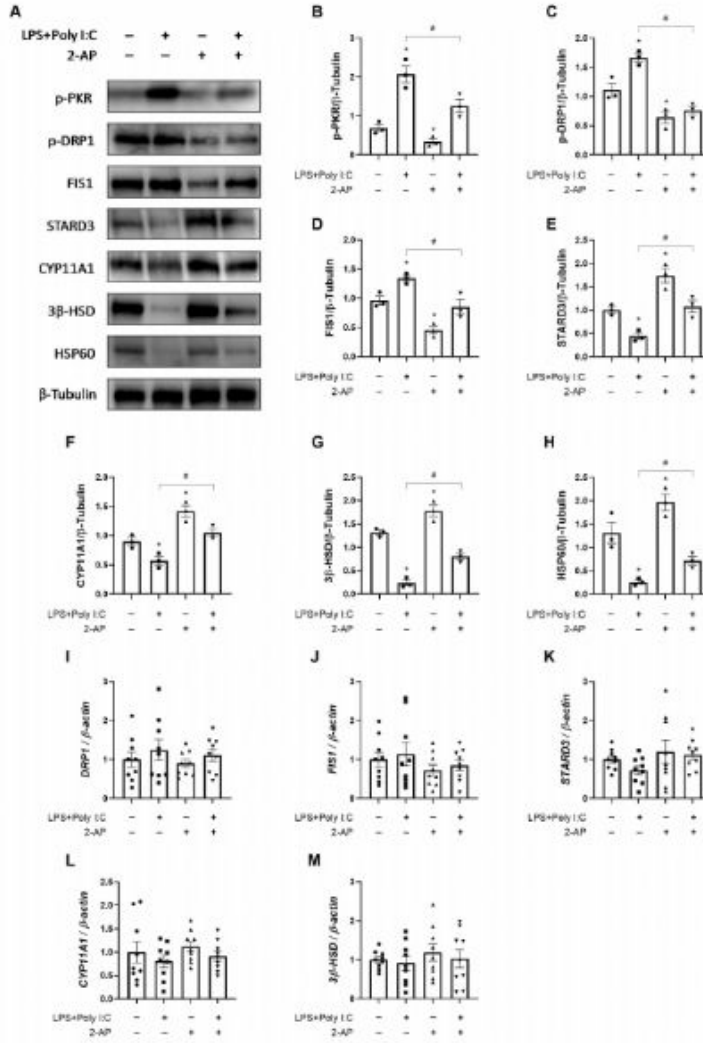
Materials-Methods: BeWo trophoblast cells were stimulated with lipopolysaccharide (LPS) and the double-stranded RNA analog polyinosinic-polycytidylic acid [Poly(I:C)] to establish a placental stress model. The expression levels of PKR, dynamin-related protein 1 (DRP1), mitochondrial fission protein 1 (FIS1), and heat shock protein 60 (HSP60) were measured. Cells were then treated with the PKR inhibitor 2-aminopurine and the mitochondrial division inhibitor 1 (Mdivi-1) to examine changes in progesterone levels and in the mRNA and protein expression of genes involved in progesterone biosynthesis. The effects of 2-aminopurine on mitochondrial fission were assessed by immunoblotting and quantitative polymerase chain reaction (qPCR). Mitochondrial structural alterations were also evaluated using transmission electron microscopy (TEM).

Results: Stimulation with LPS and Poly(I:C) enhanced mitochondrial fission, activated PKR, and reduced both HSP60 and progesterone levels. Inhibition of mitochondrial fission with Mdivi-1 increased progesterone synthesis as well as the protein and mRNA expression of genes associated with progesterone biosynthesis. Inhibition of PKR with 2-aminopurine suppressed LPS- and Poly(I:C)-induced mitochondrial fission and enhanced progesterone production.

Discussion: These findings demonstrate that mitochondrial fission and PKR activation suppress progesterone synthesis under pathogen-induced placental stress. Chemical inhibition of mitochondrial dynamics and PKR stabilizes progesterone production and supports the maintenance of placental hormonal balance. The results suggest that targeting mitochondrial fission and PKR may represent a promising therapeutic approach for managing placental stress.

Keywords: Mitochondrial fission, placenta, progesterone, protein kinase R, Stress

2-AP'nin mitokondriyal fisyon ve progesteron biyosentezi üzerindeki etkisi Effect of 2-AP on mitochondrial fission and progesterone biosynthesis



A) LPS (500 ng/ml) ve Poly I:C (50 µg/ml) ile 24 saat uyarımın ardından 2-AP (10 mM) ile 24 saat muamele edilen trofoblastlara ait temsilci western blot görüntüleri. B) p-PKR, C) p-DRP1, D) FIS1, E) STARD3, F) CYP11A1, G) 3β-HSD ve H) HSP60 ekspresyonları çubuk grafik ile gösterilmiş ve β-Tubulin'e normalize edilmiştir. Veriler üç bağımsız deneyin ortalama ± standart hata (SEM) şeklinde sunulmuştur. I) DRP1, J) FIS1, K) STARD3, L) CYP11A1 ve M) 3β-HSD mRNA ekspresyon düzeyleri çubuk grafik ile gösterilmiştir.

A) Representative western blot images of trophoblasts treated with 2-AP (10 mM) for 24 h after stimulation with LPS (500 ng/ml) and Poly I:C (50 µg/ml) for 24 h. B) p-PKR, C) p-DRP1, D) FIS1, E) STARD3, F) CYP11A1, G) 3β-HSD and H) HSP60 expressions demonstrated by bar graph and normalized to β-Tubulin. Data are presented as mean ± SEM of three independent experiments. I) DRP1, J) FIS1, K) STARD3, L) CYP11A1 and M) 3β-HSD mRNA expression levels demonstrated by bar graph.

SS-06 \ Gliomada Likit Biyopsi Analizi: Dolaşımdaki Serbest Tümör DNA'sında IDH1, IDH2 Ve TERT Gen Mutasyonlarının Ameliyat Öncesi Tespiti

Maide Nur Paksoy Korkudur¹, Timuçin Avşar²

¹Bahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

²Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji, AD, İstanbul, Türkiye

Amaç: Gliomalar, yüksek morbidite ve mortalite ile karakterize en yaygın beyin tümörleri arasındadır. İmmünohistokimya (IHC) ve doku biyopsileri gibi geleneksel tanı yöntemleri, tümör heterojenliği ve örnek toplamanın invaziv doğası nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Likit biyopsi, dolaşan tümör DNA'sında (ctDNA) tümör kaynaklı genetik mutasyonların tespitini sağlayan ümit verici bir invaziv olmayan alternatif yöntem olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışma, glioma hastalarında IDH1, IDH2 ve TERT gen mutasyonlarını tespit etmek için 3-mismatch amplifikasyon refrakter mutasyon sistemi (3m-ARMS) ve kilitleli nükleik asit (LNA) tabanlı mutasyon tespitinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç-Yöntem: DNA örnekleri, Bahçeşehir Üniversitesi Beyin Tümörü Doku Bankası'ndan alınan tümör dokusu ve plazma örneklerinden çıkarıldı. Mutasyon tespit yöntemlerinin doğruluğu, referans standartları olarak yeni nesil dizileme (NGS) ve IHC kullanılarak doğrulandı. Sonuçlar: Sonuçlarımız, 3m-ARMS yönteminin doku örneklerinde TERT ve IDH1 mutasyonlarını yüksek özgüllük ve duyarlılıkla etkili bir şekilde tespit ettiğini gösterdi. Ancak, ctDNA'da tespit oranları daha düşüktü, bu da ctDNA konsantrasyonunun ve DNA fragmentlerinin boyutunun test performansını sınırlayabileceğini düşündürmektedir. 3m-ARMS ve LNA'nın karşılaştırmalı analizi, ctDNA'dan mutasyon tespitinde herhangi bir önemli fark ortaya koymamıştır.

Tartışma: Bu bulgular, özellikle doku biyopsisinin mümkün olmadığı hastalarda glioma tanısı için likit biyopsinin potansiyelini göstermektedir. 3m-ARMS, doku tabanlı mutasyon tespitinde umut vadetmesine rağmen, ctDNA analizi için verimliliğini artırmak için daha fazla optimizasyona ihtiyaç vardır. Likit biyopsi tekniklerinin yeni nesil yöntemlerle birlikte kullanılması, invaziv olmayan glioma tanısının doğruluğunu ve klinik faydasını artırabilir.

Anahtar Kelimeler: Likit biyopsi, glioma, kanda dolaşan tümör DNA'sı, Amplifikasyon-refrakter mutasyon sistemi, kilitleli nükleik asit

SS-06 \ Liquid Biopsy Analysis in Glioma: Pre-Operative Detection OF IDH1, IDH2 and TERT Gene Mutations in Circulating Free Tumor DNA

Maide Nur Paksoy Korkudur¹, Timuçin Avşar²

¹Bahçeşehir University, Institute of Health Sciences, Department of Neuroscience, İstanbul, Türkiye

²Bahçeşehir University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İstanbul, Türkiye

Objective: Gliomas are among the most common brain tumors characterized by high morbidity and mortality. Traditional diagnostic methods such as immunohistochemistry (IHC) and tissue biopsies have limitations due to tumor heterogeneity and the invasive nature of sample collection. Liquid biopsy has emerged as a promising noninvasive alternative that enables the detection of tumor-derived genetic mutations in circulating tumor DNA (ctDNA). This study aims to evaluate the efficacy of 3-mismatch amplification refractory mutation system (3m-ARMS) and locked nucleic acid (LNA)-based mutation detection to detect IDH1, IDH2, and TERT gene mutations in glioma patients.

Materials-Methods: DNA was extracted from tumor tissue and plasma samples obtained from Bahçeşehir University Brain Tumor Tissue Bank. The accuracy of mutation detection methods was validated using next-generation sequencing (NGS) and IHC as reference standards.

Results: Our results showed that 3m-ARMS method effectively detected TERT and IDH1 mutations in tissue samples with high specificity and sensitivity. However, detection rates were lower in ctDNA, suggesting that ctDNA concentration and fragment size may limit the test performance. Comparative analysis of 3m-ARMS and LNA did not reveal any significant difference in mutation detection from ctDNA. Our results showed that 3m-ARMS method effectively detected TERT and IDH1 mutations in tissue samples with high specificity and sensitivity. However, detection rates were lower in ctDNA, suggesting that ctDNA concentration and fragment size may limit the test performance. Comparative analysis of 3m-ARMS and LNA did not reveal any significant difference in mutation detection from ctDNA.

Discussion: These findings demonstrate the potential of liquid biopsy for glioma diagnosis, especially in patients where tissue biopsy is not possible. Although 3m-ARMS shows promise in tissue-based mutation detection, further optimization is needed to increase its efficiency for ctDNA analysis. The use of liquid biopsy techniques together with new generation methods may increase the accuracy and clinical utility of noninvasive glioma diagnosis.

Keywords: Liquid biopsy, glioma, circulating tumor DNA (ctDNA), amplification-refractory mutation system (ARMS), locked nucleic acid (LNA)

SS-07 \ Klorin e6 Aracılı Sonodinamik Prostat Kanseri Terapisinin Etkinliğini Artırmada Ultrasonik Kavitasyonun ve Mitokondriyal Katlanmamış Protein Yanıtının Rolü

Ayşegül Türkkol¹, Umut Kerem Kolaç², Gizem Dönmez Yalçın², Mehmet Dinçer Bilgin¹, Abdullah Yalçın², Mehmet Bilgen¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD, Aydın, Türkiye

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Aydın, Türkiye

Amaç: Sonodinamik terapi (SDT), düşük yoğunluklu ultrason ile aktive edilen klorin e6 (Ce6) gibi toksik olmayan duyarlaştırıcıları kullanarak, hücrelerde reaktif oksijen türleri (ROS) üretilmesini tetikleyen ve sonuçta kanser hücrelerinin ölümünü sağlayan güncel ve umut vadeden bir kanser tedavi yöntemidir. Kanserin ilerlemesinde mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres önemli rol oynar ve bu süreçler mitokondriyal katlanmamış protein yanıtı (mtUPR) mekanizmalarını etkiler. MtUPR, mitokondrinin sağlıklı çalışmasını korumak için proteinleri düzenleyen bir sistemdir. Bu çalışmanın amacı, Ce6 aracılı SDT'nin prostat kanseri (PC3) hücrelerinde değişen kavitasyon seviyelerinde hücre canlılığı, ROS üretimi ve mitokondriyal membran potansiyelinin (MMP) kaybı açısından etkinliğini araştırmaktır ve mtUPR mekanizmalarının SDT' deki rolünü ortaya koymaktır.

Gereç-Yöntem: Çalışmada, ultrason görev döngüsü (%50 veya %100) ve güç yoğunluğu (0.5 W/cm², 1 W/cm² ve 1.5 W/cm²) değişiminin hücre ortamındaki kavitasyon seviyeleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Görev döngüsünün artırılması, kavitasyon yoğunluğunda en büyük farkı yaratmıştır. Ardından, kavitasyon seviyelerindeki artışın, Ce6 aracılı SDT'de PC3 hücrelerinde sitotoksiste, hücre ROS üretimi ve MMP üzerindeki değişimleri MTT, floresan görüntüleme ve akış sitometrisi yöntemleri kullanılarak gösterilmiştir. MtUPR mekanizmasındaki değişimler mRNA ve protein seviyeleri düzeyinde q-PCR ve western blot yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir.

Sonuçlar: Araştırma sonuçları, kavitasyon seviyelerindeki artışın, Ce6 aracılı SDT'de PC3 hücrelerinde sitotoksistenin artışına, hücre ROS üretimine ve mitokondriyal membran potansiyelinin bozulmasına önemli katkı sağladığını göstermiştir. Ayrıca, ilk kez Ce6 aracılı SDT'nin, mtUPR aracılarının (ATF5, HSP60 ve CLPP) protein ve mRNA seviyelerinde anlamlı bir azalmaya neden olduğu belirlenmiştir. Kavitasyon yoğunluğundaki artışın, bu azalmayı daha da kötüleştirdiği gözlemlenmiştir.

Tartışma: Bu çalışma, PC3 hücrelerinin Ce6 aracılı SDT'de farklı kavitasyon seviyelerine sahip ultrasese maruz bırakıldığında, ROS üretimi, MMP ve sitotoksiste özelliklerindeki değişiklikleri ortaya koymuştur. Ayrıca çalışmada Ce6 aracılı SDT'nin mtUPR'nin aşağı düzenlenmesine neden olduğu ilk kez gösterilmiştir. Ce6 aracılı SDT'nin kanser hücreleri üzerindeki moleküler etkilerinin ortaya çıkarılması farklı anti-kanser ajanlarıyla kombinasyon tedavilerinin geliştirilmesine zemin hazırlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: SDT, kavitasyon, prostat kanseri, mtUPR

SS-07 \ The Role of Ultrasonic Cavitation and Mitochondrial Unfolded Protein Response in Enhancing the Efficacy of Chlorin e6-Mediated Sonodynamic Prostate Cancer Therapy

Ayşegül Türkkol¹, Umut Kerem Kolaç², Gizem Dönmez Yalçın², Mehmet Dinçer Bilgin¹, Abdullah Yalçın², Mehmet Bilgen¹

¹Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Aydın, Türkiye

²Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Aydın, Türkiye

Objective: Sonodynamic therapy(SDT) is an innovative and promising cancer treatment method that uses non-toxic sensitizers, such as chlorin e6(Ce6), activated by low-intensity ultrasound to trigger production of reactive oxygen species(ROS) in cells, ultimately leading to cancer cell death. Mitochondrial unfolded protein response(mtUPR) is a system that regulates proteins to maintain mitochondrial function. The aim of this study is to investigate the efficacy of Ce6-mediated SDT on prostate cancer cells at varying cavitation levels in terms of cell viability, ROS production, and mitochondrial membrane potential(MMP) loss, and to elucidate the role of mtUPR mechanisms in SDT.

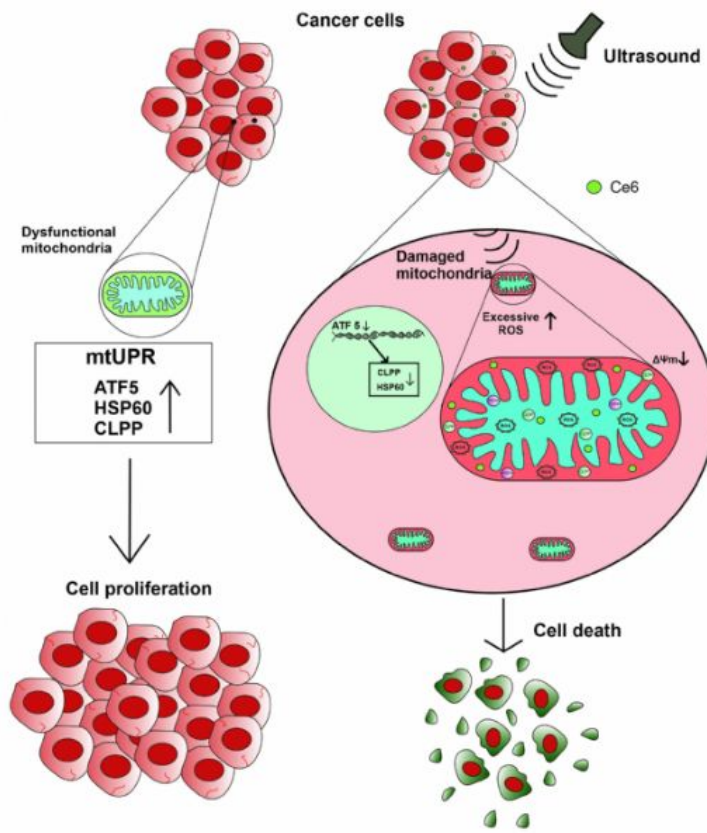
Materials-Methods: In the study, the effects of varying ultrasound duty cycles(50% or 100%) and power densities(0.5 W/cm², 1 W/cm², and 1.5 W/cm²) on cavitation levels in the cell medium were examined. Increasing the duty cycle created the most significant difference in cavitation intensity. Subsequently, the changes in cytotoxicity, cellular ROS production, and MMP in PC3 cells undergoing Ce6-mediated SDT at different cavitation levels were demonstrated. Changes in the mtUPR mechanism at the mRNA and protein levels were determined.

Results: The research findings demonstrated that increasing cavitation levels significantly enhanced cytotoxicity, cellular ROS production, and disruption of mitochondrial membrane potential in Ce6-mediated SDT in PC3 cells. Moreover, this study revealed for the first time that Ce6-mediated SDT induced a significant reduction in the protein and mRNA levels of mtUPR mediators, including ATF5, HSP60, and CLPP. Notably, higher cavitation intensities further exacerbated this reduction.

Discussion: This study revealed changes in ROS production, MMPs, and cytotoxicity in PC3 cells when exposed to ultrasound with varying cavitation levels in Ce6-mediated SDT. Furthermore, this study demonstrates for the first time that Ce6-mediated SDT downregulates the mtUPR. Uncovering the molecular effects of Ce6-mediated SDT on cancer cells will pave the way for the development of combination therapies with different anticancer agents.

Keywords: SDT, cavitation, prostate cancer, mtUPR

Kanser hücrelerinin hayatta kalmasında ve Ce6 aracılı sonodinamik terapi kaynaklı sitotoksisitede mtUPR Schematic representation of the role of mtUPR in cancer cell survival and Ce6-mediated sonodynamic therapy-induced cytotoxicity.



*Yüklenen şekil çalışmanın grafik özetidir.
The uploaded figure is a graphical summary of the study.*

SS-08 \ Glioblastoma Hücre Hatlarında DNA Hasar Yanıtının Hedeflenmesi: Ataksi Telanjiektazi ve Rad3 ile İlişkili Kinaz İnhibisyonu

Hacer Agar¹, Gamze Guney Eskiler¹

¹Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Sakarya, Türkiye

Amaç: Glioblastoma (GBM) kötü prognoza sahip olan ve düşük sağ kalım oranı ve ilaç direnci ile karakterize malign bir merkezi sinir sistemi kanser tipidir. GBM' in agresif seyri büyük oranda DNA hasar yanıtı (DDR) mekanizmalarının aktivitesinden ve adaptif dirençten kaynaklanmaktadır. DDR, DNA' da meydana gelen hasarı algılayan ve DNA hasar onarım mekanizmalarını aktive eden önemli bir mekanizmadır. Ataksi Telanjiektazi ve Rad3 ile ilişkili (ATR), tek zincir DNA kırıkları ve replikatif stres yanıtını düzenlenmesinde rol alan bir kinazdır. GBM hücrelerinde ATR' nin aşırı ifadesinin direnç gelişmesine neden olduğunun belirlenmesi ATR' nin terapötik bir hedef olarak dikkat çekmesine neden olmuştur. Bu kapsamda mevcut çalışmada bir ATR inhibitörü Elimusertib' in U87MG temozolomid (TMZ)-duyarlı ve T98G TMZ-dirençli GBM hücre hatlarında anti-kanser etkinliğinin moleküler düzeyde araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: GBM hücrelerine 2-10 nM doz aralığında Elimusertib uygulanmış ve CCK-8 hücre canlılığı analizi sitotoksik etkisi belirlenmiştir. Belirlenen etkin doz/sürede Elimusertib' in hücrelerdeki apoptotik etkisi Annexin-V ve AO/PI boyama ile analiz edilmiştir. Ayrıca, Elimusertib' in oksidatif stres üzerindeki etkileri ROS analizi ve Mitotracker boyamaları ile değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: CCK-8 analizi sonuçlarına göre, 4 nM Elimusertib uygulanan U87MG ve T98G hücrelerinde canlılık oranları sırasıyla %65 ve %67 olarak belirlenmiştir ($p < 0.05$). Elimusertib uygulanan GBM hücrelerinde apoptotik ölüm belirlenmemesine rağmen, hücrelerde belirgin düzeyde nükleer hasar görülmüştür. Ayrıca, Elimusertib' in T98G hücrelerinde daha fazla mitokondriyel hasara neden olduğu görülmüşüne rağmen, ROS (+) hücre miktarında anlamlı düzeyde artış saptanmamıştır.

Tartışma: ATR inhibisyonunun TMZ duyarlı ve dirençli GBM hücrelerinde sitotoksik etkiye neden olduğu belirlenmiştir. Ancak, Elimusertib uygulanan GBM hücrelerinde apoptotik ölüm ve mitokondriyel hasar sınırlı düzeyde tespit edilmiştir. Bu kapsamda ileri analizler ile Elimusertib' in hücrelerde neden olduğu hasarın moleküler düzeyde aydınlatılması ve DDR ile ilişkili farklı ölüm tiplerinin araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: ATR, DNA hasar yanıtı, Glioblastoma

SS-08 \ Targeting the DNA Damage Response in Glioblastoma Cell Lines: The Inhibition of Ataxia-Telangiectasia and Rad3-related

Hacer Agar¹, Gamze Guney Eskiler¹

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

Objective: Glioblastoma (GBM) is a malignant central nervous system cancer type characterized by poor prognosis, low survival rates, and drug resistance. The aggressive behavior of GBM is largely due to the activity of DNA damage response (DDR) mechanisms and the adaptive resistance. DDR is a crucial mechanism that detects damage occurring in DNA and activates DNA damage repair mechanisms. ATR is a kinase regulating single-strand DNA breaks and the replicative stress response. Overexpression of ATR in GBM cells causing the development of resistance has led to the attention of ATR as a therapeutic target. In this context, the study aimed to investigate the anti-cancer activity of the ATR inhibitor Elimusertib at the molecular level in U87MG temozolomide (TMZ)-sensitive and T98G TMZ-resistant GBM cell lines.

Materials-Methods: Elimusertib was applied to GBM cells at doses ranging from 2-10 nM, and the cytotoxic effect was determined using the CCK-8 assay. The apoptotic effect of Elimusertib at the effective dose/time was analyzed using Annexin V and AO/PI staining. Additionally, the effects of Elimusertib on oxidative stress were evaluated using ROS analysis and Mitotracker staining.

Results: According to CCK-8 assay results, the viability rates in U87MG and T98G cells treated with 4 nM Elimusertib reduce to 65% and 67%, respectively ($p < 0.05$). Although apoptotic death was not detected in GBM cells treated with Elimusertib, significant nuclear damage was observed. Furthermore, although Elimusertib caused more mitochondrial damage in T98G cells, no significant increase in the number of ROS (+) cells was detected.

Discussion: ATR inhibition induced cytotoxic effects in both GBM cells. However, limited levels of apoptotic death and mitochondrial damage were detected in GBM cells treated with Elimusertib. Therefore, further analyses are required to elucidate the damage caused by Elimusertib in cells at the molecular level and to investigate different types of death associated with DDR.

Keywords: ATR, DNA damage response, Glioblastoma

SS-09 \ Meme Kanserinde Rac1 Sinyal Yolağının p62 Agregat Oluşumu Üzerine Etkisi

İnci Yiğitler¹, Aynur Altunbaş¹, Belin Şında Demir¹, Seçil Eroğlu¹

¹Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Gaziantep, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, otofaji ile ubiquitin-proteazom sistemi arasındaki bağlantıda rol alan temel adaptör proteinlerden p62'nin, Rac1 aktivitesindeki değişimlere duyarlı olup olmadığı araştırılmıştır.

Gereç-Yöntem: MCF7 insan meme kanseri hücrelerinde Rac1 sinyali yolağı, Rac1 inhibitörü EHT1864 (50 µM) kullanılarak baskılanmıştır. Uygulamadan 24 saat sonra hücrelerde fraksiyonlama yapılarak çözüner proteinleri içeren (soluble) kısım ile çözüner olmayan agregatları içeren (insoluble) kısım ayrıştırılmıştır. Ardından bu fraksiyonlardaki p62 protein düzeyleri western blot yöntemiyle ayrı ayrı analiz edilmiş ve elde edilen değerler Rac1 yolağı baskılanmamış kontrol hücreleriyle karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar: Rac1 inhibisyonu sonrası çözüner fraksiyonda p62 protein seviyesinin anlamlı derecede azaldığı, buna karşılık çözüner olmayan (agregat) fraksiyonda p62 birikiminin belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiştir ($p < 0.001$). Çözüner p62'nin azalması ve agregat formdaki artış, Rac1 inhibisyonunun otofajik akışı bozarak p62'nin lizozomal yıkımını sekteye uğratabileceğini ve bunun sonucunda p62'nin çözünmeyen agregatlar şeklinde birikebileceğini düşündürmektedir.

Tartışma: Bulgular, Rac1 aktivitesinin p62 yıkımını düzenleyerek protein homeostazını etkileyebileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, Rac1 sinyali yolağının hedeflenmesinin yalnızca hücre hareketliliği ve metastazla ilişkili süreçlerin baskılanması açısından değil, aynı zamanda hücre stres yanıtlarının ve protein yıkım yollarının düzenlenmesi yönüyle de değerlendirilebilecek potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini göstermektedir. p62'nin çözüner ve agregat formlarının ayırt edilerek değerlendirilmesi, klasik western blot analizlerinin ötesinde, protein yıkım yollarının detaylı analizi açısından önemli bir yaklaşım sunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, otofaji, p62, ubiquitin-proteozom sistemi

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) – 2209A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı tarafından desteklenmiştir.

SS-09 \ Effect of Rac1 Signaling on p62 Aggregate Formation in Breast Cancer

İnci Yiğitler¹, Aynur Altunbaş¹, Belin Şında Demir¹, Seçil Eroğlu¹

¹Gaziantep Islam Science and Technology University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Gaziantep, Türkiye

Objective: This study aimed to investigate whether p62, one of the key adaptor proteins linking autophagy and the ubiquitin-proteasome system, is sensitive to changes in Rac1 activity.

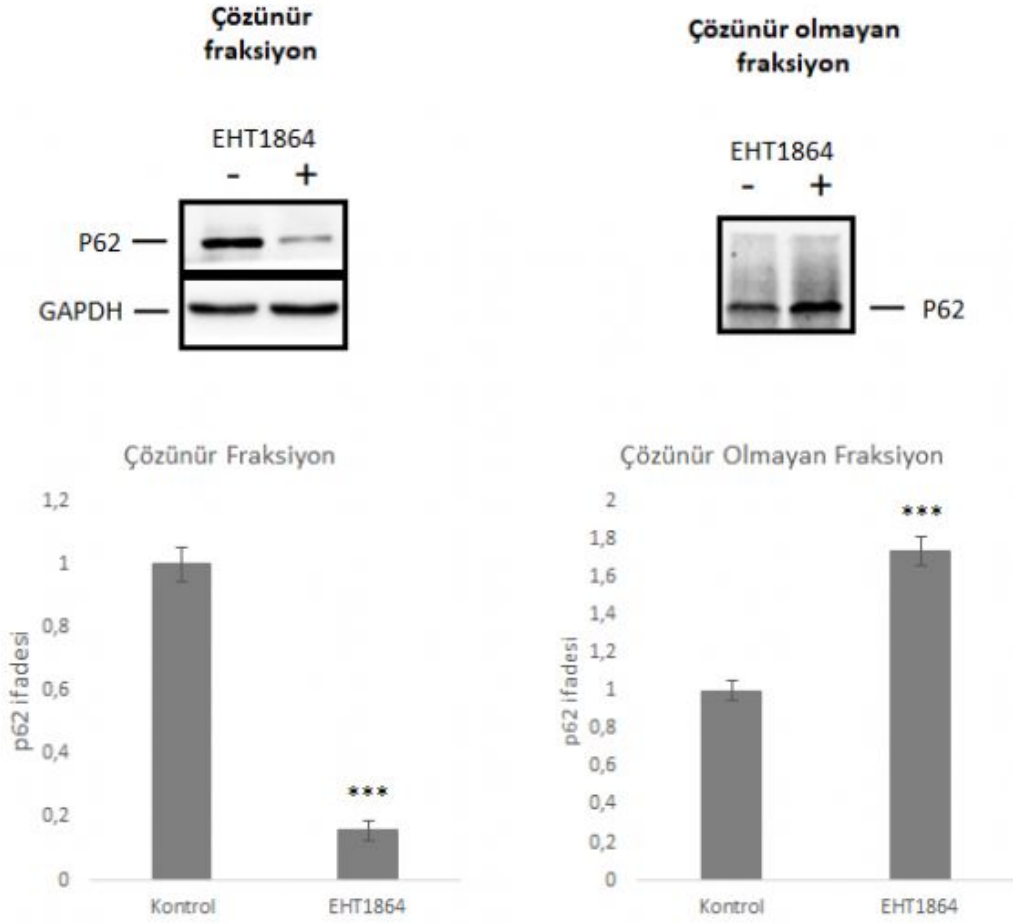
Materials-Methods: Rac1 signaling pathway was inhibited using the Rac1 inhibitor EHT1864 (50 µM) in MCF7 human breast cancer cells. Twenty-four hours after treatment, cellular fractionation was performed to separate the soluble fraction containing soluble proteins from the insoluble fraction containing aggregates. p62 protein levels in these fractions were then analyzed separately by western blot and compared with those in control cells in which Rac1 signaling was not inhibited.

Results: Following Rac1 inhibition, p62 protein levels were significantly decreased in the soluble fraction, whereas p62 accumulation was markedly increased in the insoluble (aggregate) fraction ($p < 0.001$). The reduction of soluble p62 and the concurrent increase in its aggregate form suggests that Rac1 inhibition may impair autophagic flux, thereby blocking lysosomal degradation of p62 and resulting in its accumulation as insoluble aggregates.

Discussion: The findings indicate that Rac1 activity may influence protein homeostasis by regulating p62 degradation. In this context, targeting the Rac1 signaling pathway may represent a potential therapeutic strategy not only for suppressing cell motility and metastasis-related processes but also for modulating cellular stress responses and protein degradation pathways. Moreover, distinguishing between soluble and aggregate forms of p62 provided an important methodological advantage beyond conventional western blot analysis, enabling a more detailed investigation of protein degradation mechanisms.

Keywords: Autophagy, breast cancer, p62, ubiquitin-proteasome system

EHT1864 ile Rac1 inhibisyonunun MCF7 hücrelerinde p62 fraksiyonlarına etkisi Effect of Rac1 Inhibition by EHT1864 on p62 Fractions in MCF7 Cells



Üst panelde çözümlü (sol) ve çözünmeyen (sağ) fraksiyonlardaki p62'nin Western blot analizleri, alt panelde ise bant yoğunluklarının kantitatif analizi gösterilmektedir. EHT1864 uygulaması çözümlü p62'yi azaltırken çözünmeyen p62 agregatlarını artırmıştır ($p < 0.001$). Veriler üç bağımsız deneyin ortalaması \pm standart sapma olarak sunulmuştur.

Western blot analysis of p62 in soluble (left) and insoluble (right) fractions (upper panel) and quantitative band intensity analysis (lower panel). EHT1864 treatment decreased soluble p62 and increased insoluble p62 aggregates ($*p < 0.001$). Data represent mean \pm SD of three independent experiments.

SS-10 \ İnsan Akciğer Kanseri Hücre Hattında Triasetil Resveratrol'ün Epitelyal Mezenkimal Geçiş Üzerine Etkisinin Araştırılması

Nihal Üren¹, Ömer Erdoğan², Ayşegül Burçin Yıldırım³, Seçil Eroğlu¹

¹Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Gaziantep, Türkiye

²Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD Gaziantep, Türkiye

³Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Gaziantep, Türkiye

Amaç: Akciğer kanseri oldukça yaygın görülen bir kanser türüdür. Yapılan çalışmalarda epitelyal mezenkimal geçişin farklı kanser tiplerinde malignite ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte kanser hücrelerinde epitelyal mezenkimal geçiş aktivasyonunun metastaz, nüks ve terapötik dirençte katkıda bulunduğu bildirilmiştir. ¹ Triasetil resveratrol doğal bitkilerde bulunan ve resveratrol'den daha iyi farmakolojik aktiviteye sahip resveratrol türevidir. Doğal bir bileşik olan triasetil resveratrol bileşiğinin prostat ve meme tümörü hücre hatlarında proliferasyonu inhibe ettiği bilinmektedir. ² Buna dayanarak çalışmamızda insan akciğer kanseri hücre hattında triasetil resveratrolün epitelyal mezenkimal geçiş üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: A549 hücre hattına 24 ve 48 saat süreyle farklı konsantrasyonlarda triasetil resveratrol uygulandı. Daha sonra triasetil resveratrolün IC50 konsantrasyonları belirlendi. Belirlenen dozda triasetil resveratrol ile hücreler 24 ve 48 saat kültüre edildikten sonra immünohistokimya ve qPCR yöntemi ile E-kaderin ve vimentin genlerinin ekspresyon seviyeleri analiz edildi.

Sonuçlar: 24 ve 48 saat boyunca triasetil resveratrolün IC50 dozu uygulanan A549 akciğer kanser hücrelerinin morfolojik görüntüleri incelendiğinde kontrol grubuna (triasetil resveratrolün uygulanmayan hücreler) göre hücrelerin intaktının azaldığı ve morfolojilerinin de değişmeye başladığı tespit edilmiştir. 24 saatlik uygulama sonucunda hem E-cadherin hem de vimentin seviyelerinde azalma görülürken 48 saat maruz kalan hücrelerde her iki belirtecin de arttığı görüldü.

Tartışma: Triasetil resveratrolün A549 hücre hatlarında epitelyal mezenkimal geçiş üzerine etkisinin araştırıldığı bu çalışmada zamana bağlı değişiklikler olduğu görülmüştür. Kısa süreli uygulamalarda belirgin anti-proliferatif ve sitotoksik etkiler izlenirken, uzun süreli uygulamalarda bazı hücrelerde direnç gelişimiyle birlikte hücresel yeniden yapılanma ve epitelyal mezenkimal geçiş benzeri süreçlerin tetiklendiği; ancak genel hücre popülasyonunda stres artışı ve apoptoz belirlenmiştir. Elde edilen verilere dayanarak; triasetil resveratrolün terapötik potansiyelinin doz ve maruziyet süresine bağlı olarak değişkenlik gösterdiği söylenebilir.

1.Otsuki, Y.vd. 2018. Prospects for new lung cancer treatments that target EMT signaling. Developmental Dynamics.

2.Pei, Y.vd. 2022. In Silico Studies, Biological Effects and Anti-Lung Cancer Potential of Triacetyl Resveratrol as Natural Phenolic Compound. ChemistrySelect.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, A549 hücre hattı, epitelyal mezenkimal geçiş, triasetil resveratrol

SS-10 \ Investigation of the Effect of Triacetyl Resveratrol on Epithelial Mesenchymal Transition in Human Lung Cancer Cell Line

Nihal Üren¹, Ömer Erdoğan², Ayşegül Burçin Yıldırım³, Seçil Eroğlu¹

¹Gaziantep Islamic Science and Technology University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Gaziantep, Türkiye

²Gaziantep Islamic Science and Technology University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Gaziantep, Türkiye

³Gaziantep Islamic Science and Technology University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Gaziantep, Türkiye

Objective: Lung cancer is a highly prevalent cancer. Studies have shown that epithelial-mesenchymal transition is associated with malignancy in various cancer types. Furthermore, activation of epithelial-mesenchymal transition in cancer cells has been reported to contribute to metastasis, recurrence, and therapeutic resistance. ¹ Triacetyl resveratrol, a natural resveratrol derivative with superior pharmacological activity, is known to inhibit proliferation in prostate and breast tumor cell lines. ² Based on this, our study aimed to investigate the effect of triacetyl resveratrol on epithelial-mesenchymal transition in human lung cancer cell lines.

Materials-Methods: Triacetyl resveratrol was applied to the A549 cell line at different concentrations for 24 and 48 hours. Then, IC50 concentrations of triacetyl resveratrol were determined. After culturing the cells with the determined dose of triacetyl resveratrol for 24 and 48 hours, the expression levels of E-cadherin and vimentin genes were analyzed by immunocytochemistry and qPCR.

Results: When the morphological images of A549 lung cancer cells applied with IC50 dose of triacetyl resveratrol for 24 and 48 hours were examined, it was determined that the intactness of the cells decreased and their morphology began to change compared to the control group (cells to which triacetyl resveratrol was not applied). As a result of 24-hour application, a decrease in both E-cadherin and vimentin levels was observed, while both markers increased in cells exposed for 48 hours.

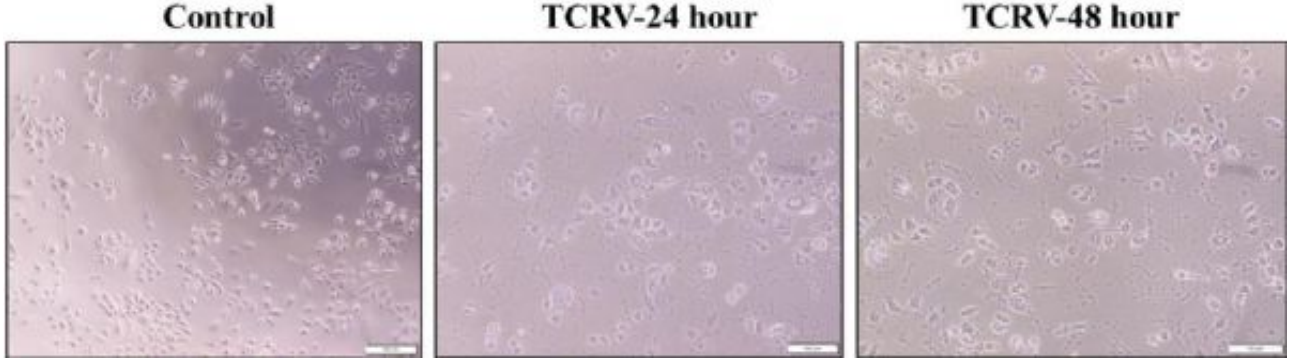
Discussion: In this study investigating the effect of triacetyl resveratrol on epithelial-mesenchymal transition in A549 cell lines, time-dependent changes were observed. Short-term exposure caused strong anti-proliferative and cytotoxic effects, while long-term treatment induced cellular remodeling and epithelial mesenchymal transition-like processes with partial resistance in some cells. Overall, increased cellular stress and apoptosis were observed. These results suggest that the therapeutic potential of triacetyl resveratrol depends on dose and exposure duration.

1.Otsuki, Y.vd. 2018. Prospects for new lung cancer treatments that target EMT signaling. Developmental Dynamics.

2.Pei, Y.vd. 2022. In Silico Studies, Biological Effects and Anti-Lung Cancer Potential of Triacetyl Resveratrol as Natural Phenolic Compound. ChemistrySelect.

Keywords: Lung cancer, A549 cell line, epithelial mesenchymal transition, triacetyl resveratrol

Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Tarafından Proje No: 2024-GAP- TF-0003 ve Proje Türü: Genel Araştırma Projeleri kapsamında desteklenmiştir.

Kontrol grubu, 24 ve 48 saat boyunca triasetil resveratrol'ün IC50 dozu uygulanan hücelere ait inverted mikroskop görüntüleri.**Inverted microscope images of the control group and cells treated with the IC50 dose of triacetyl resveratrol for 24 and 48 hours.**

Triasetil resveratrolün morfolojik etkilerini değerlendirmek için malign hücre hattı olarak A549 insan akciğer kanseri hücre hattı kullanılmıştır. 24 ve 48 saat boyunca triasetil resveratrolün IC50 dozu uygulanan A549 hücrelerinin morfolojik görüntüleri incelendiğinde kontrol grubuna göre hücrelerin intaktının azaldığı ve morfolojilerinin de değişmeye başladığı tespit edilmiştir. Ayrıca özellikle 48 saat boyunca triasetil resveratrol uygulanan hücrelerde hücre boyutunda genişleme ve ayrıca hücre içerisinde apoptotik bir belirteç olan baloncuklar daha fazla oranda tespit edilmiştir.

The A549 human lung cancer cell line was used as a malignant cell line to evaluate the morphological effects of triacetyl resveratrol. Morphological images of A549 cells treated with the IC50 dose of triacetyl resveratrol for 24 and 48 hours revealed decreased intact cells and altered morphology compared to the control group. Furthermore, cells treated with triacetyl resveratrol for 48 hours exhibited increased cell size and a higher incidence of bubbles, an apoptotic marker, within the cells.

SS-11 \ Selinexor ile Exportin-1 İnhibisyonunun Glioblastoma Hücrelerinin Temozolomid Duyarlılığına Etkileri

Beyza Öztürk Sever¹, Asuman Çelebi², Timuçin Aşar²

¹Bahçeşehir Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sinirbilim Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

²Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul, Türkiye

Amaç: Glioblastoma (GBM), en yaygın malignant beyin tümörüdür ve genellikle cerrahi, ardından temozolomid (TMZ) kemoterapisi ve radyoterapi ile tedavi edilir. Ancak, nüks ve TMZ direncinin sık görülmesi yeni tedavilere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. XPO1, çekirdekten sitoplazmaya tümör baskılayıcılar başta olmak üzere bir çok protein ve RNA'nın taşınmasında görevli bir nükleer ihracat proteindir. XPO1'in düzensiz işlevi, kanser progresyonunu ve ilaç direncini artırmaktadır. Ayrıca beyin tümörleri dahil olmak üzere birçok kanserde XPO1'in ifadesinin arttığı gösterilmiştir. GBM'de XPO1'in rolünü anlamak ve inhibisyonunu araştırmak, tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve ilaç direncinin aşılmasına katkı sağlayabilir.

Gereç-Yöntem: GBM kanser modeli olarak U87MG, TMZ'ye dirençli LN18 hücre hattı ve TMZ'ye duyarlı LN229 hücre hattı kullanıldı. Hücre hatlarında XPO1 inhibitörü Selinexor, TMZ ile kombinasyon halinde uygulandı. Bu kombinasyonların hücre canlılığı üzerindeki etkileri değerlendirildi. Etkin kombinasyonların altında yatan mekanizmalar; apoptoz, hücre döngüsü analizi, koloni oluşumu ve ilgili genlerin ekspresyon düzeylerindeki değişiklikler incelenerek aydınlatıldı.

Sonuçlar: XPO1'in Selinexor ile inhibisyonunun, TMZ ile kombinasyon tedavisi şeklinde uygulandığında temozolomid dirençli hücreler dahil olmak üzere hücre canlılığını anlamlı derecede azalttığı ve her iki ilacın tek başına uygulanmasından daha etkili olduğu gözlemlendi. Kombinasyon tedavisinin GBM hücre hatlarında apoptoza ve hücre döngüsü tutulumuna yol açtığı ve DNA hasar onarım genlerini baskıladığı görüldü.

Tartışma: Bu çalışma ile Selinexor ile XPO1'in inhibisyonunun, glioblastoma patolojisinde ve tedavisinde kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir. Selinexor ve TMZ kombinasyon tedavisinin, GBM'de sık gözlenen kemoterapi direnç mekanizmalarını zayıflatarak TMZ'nin terapötik etkinliğini artırdığı gösterilmiştir. Bu etkinin, iki ilacın kanser hücreleri üzerinde sergilediği sinerjik etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir. Dolayısıyla bu yeni tedavi yaklaşımının tümör nüksü ve kemoterapi direnci gelişme riskini anlamlı ölçüde azaltma potansiyeline sahip olduğu değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma, Exportin-1 (XPO1), selinexor, temozolomid direnci, kombinasyon tedavisi

SS-11 \ Effects of Exportin-1 Inhibition with Selinexor on Temozolomide Sensitivity of Glioblastoma Cells

Beyza Öztürk Sever¹, Asuman Çelebi², Timuçin Aşar²

¹Bahçeşehir University, Graduate School, Neuroscience PhD Program, İstanbul, Türkiye

²Bahçeşehir University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İstanbul, Türkiye

Objective: Glioblastoma (GBM) is the most common malignant brain tumor, typically treated with surgery, followed by temozolomide (TMZ) chemotherapy and radiotherapy. However, high recurrence and TMZ resistance numbers are highlighting the need for new therapies. XPO1, a nuclear export protein, translocates numerous tumor suppressors, proteins and RNA from the nucleus to the cytoplasm. Dysregulated nuclear export promotes cancer progression and drug resistance. Understanding XPO1's role in GBM and exploring its inhibition could advance treatment strategies and overcome drug resistance.

Materials-Methods: U87MG, TMZ-resistant cell line LN18 and TMZ sensitive LN229 cell line were used as GBM cancer models. The XPO1 inhibitor Selinexor was administered in combination with TMZ in cancer cells. The effects of these combinations on cell viability were assessed. The mechanisms underlying the effective combinations clarified by investigating apoptosis, cell cycle analysis, colony formation, and alterations in the expression levels of relevant genes.

Results: It was observed that the inhibition of XPO1 by Selinexor significantly reduced cell viability in cancer cells. When applied as combination therapy with TMZ, demonstrated greater efficacy than either drug administered alone including the temozolomide-resistant cell lines. The combination therapy induced apoptosis and cell cycle arrest on GBM cells and suppressed DNA damage repair genes.

Discussion: The inhibition of XPO1 by Selinexor appears to play a crucial role in the treatment of brain tumors. This inhibition is shown to enhance the therapeutic efficacy of TMZ by overcoming chemotherapy resistance mechanisms commonly observed in these tumors. In conclusion, the combination of Selinexor and TMZ could significantly reduce the likelihood of tumor recurrence, suggesting a synergistic effect that warrants further investigation in clinical settings.

Keywords: Exportin-1 (XPO1), selinexor, temozolomide resistance, combination therapy, glioblastoma

SS-12 \ Selinexor ve Temozolomid Kombinasyonunun Meningiom Hücrelerinde Sinerjik Antitümör Etkileri

Beyza Öztürk Sever¹, Asuman Çelebi², Timuçin Avcı²

¹Bahçeşehir Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sinirbilim Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

²Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul, Türkiye

Amaç: Meningiomas en yaygın görülen beyin tümörleridir. Meningiomas için standart bir tedavi ajanı bulunmaması ile birlikte, tedavisi tümörün boyutu, yeri ve büyüme hızına bağlı olarak değişmektedir. Tedavi genellikle görüntüleme ile tümör progresyonunu takip ve sonrasında cerrahi içermekte, cerrahi yapılamayan veya nüks eden olgularda ise radyoterapi uygulanmaktadır. Glioma tedavisinde standart kemoterapi ajanı olan Temozolomid (TMZ) klinik çalışmalarda meningiomlarda etkili bulunmamıştır. Bu nedenle yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır. XPO1, çok sayıda tümör baskılayıcı, protein ve RNA'nın taşınmasını düzenleyen bir nükleer ihracat proteindir. Yapılan çalışmalarda XPO1'in düzensiz işlevinin kanser progresyonuna ve ilaç direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca beyin kanserleri dahil olmak üzere birçok kanser türünde XPO1'in aşırı ifade edildiği bulunmuştur. Meningiomlarda XPO1'in rolünün ve inhibisyon potansiyelinin araştırılması, yeni tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Gereç-Yöntem: Kanser hücre modeli olarak meningiom hücre hattı IOMM-Lee kullanıldı. Hücre hatlarında XPO1 inhibitörü Selinexor, TMZ ile kombinasyon halinde uygulandı. Bu kombinasyonların hücre canlılığı üzerindeki etkileri değerlendirildi. Etkin kombinasyonların mekanizmaları; apoptoz, hücre döngüsü analizleri, koloni oluşumu ve ilgili genlerin ekspresyon düzeylerindeki değişiklikler incelenerek aydınlatıldı.

Sonuçlar: XPO1'in Selinexor ile inhibisyonunun, kombinasyon tedavisi şeklinde uygulandığında meningiom hücre hatlarında hücre canlılığını, her iki ilacın tek başına uygulanmasına kıyasla anlamlı derecede azalttığı gözlemlendi. Ayrıca, sadece TMZ'nin meningiomlarda hücre döngüsünü S fazında durdurduğu, Selinexor ile kombinasyonunun ise hücre döngüsü tutulumunu G1/G0 fazına kaydıracağı bulundu. Son olarak, kombinasyon tedavisinin DNA hasar onarım genlerini baskıladığı tespit edildi.

Tartışma: Bu çalışmada Selinexor ile XPO1'in inhibisyonunun, meningioma tedavisinde kemoterapi ajanlarının etkinliğini artırarak kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu inhibisyonun TMZ ile kombine olarak kullanıldığında, tedavinin terapötik etkisini güçlendirdiği gözlemlenmiştir. Bu yüzden, Selinexor ve TMZ kombinasyonunun tümör nüksü olasılığını önemli ölçüde azaltabileceği düşünülmektedir; bu da klinik ortamda daha ileri araştırmalar gerektiren sinerjik bir etki olduğu hipotezimizi desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Meningiom, Exportin-1 (XPO1), selinexor, temozolomid, kombinasyon tedavisi

SS-12 \ Synergistic Anti-Tumor Effects of Selinexor and Temozolomide Combination in Meningioma Cells

Beyza Öztürk Sever¹, Asuman Çelebi², Timuçin Avcı²

¹Bahçeşehir University, Graduate School, Neuroscience PhD Program, İstanbul, Türkiye

²Bahçeşehir University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İstanbul, Türkiye

Objective: Meningiomas are the most common primary brain tumors, yet no standard therapeutic agent is available. Current management depends on tumor size, location, and growth rate, typically involving surgery and radiotherapy for inoperable or recurrent cases. Temozolomide (TMZ), the standard chemotherapeutic for gliomas, has shown little efficacy in meningiomas. XPO1, a nuclear export protein regulating tumor suppressors and RNA transport, is frequently overexpressed in cancers, including brain tumors, and contributes to tumor progression and drug resistance. Exploring the role and inhibition of XPO1 in meningiomas may support the development of new therapeutic strategies.

Materials-Methods: Meningioma cell line IOMM-Lee was used as a cancer cell model. The XPO1 inhibitor Selinexor was administered in combination with TMZ in cell lines. The effects of these combinations on cell viability were assessed. Mechanisms of effective combinations elucidated by examining apoptosis, cell cycle analyses, colony formation and changes in the expression levels of related genes.

Results: It was observed that the inhibition of XPO1 with Selinexor, when used in combination therapy, significantly reduced cell viability in meningioma cell lines compared to each drug administered alone. Additionally, it was found that TMZ alone halts the cell cycle at the S phase in meningiomas, whereas combining it with Selinexor shifts the cell cycle arrest to the G1/G0 phase. Lastly it was found that combination treatment suppressed DNA damage repair genes.

Discussion: The inhibition of XPO1 by Selinexor appears to play a crucial role in brain cancer treatment by enhancing the efficacy of chemotherapy agents. This inhibition may strengthen the therapeutic impact of these drugs, making treatment more effective. Additionally, the combination of Selinexor and TMZ could significantly reduce the likelihood of tumor recurrence, suggesting a synergistic effect that warrants further investigation in clinical settings.

Keywords: Meningioma, Exportin-1 (XPO1), selinexor, temozolomide, combination therapy

SS-15 \ Kras Sürücüsü Mutasyonlu Pankreas Kanserinde Juglon, Mitokondriyal Dinamiği Fisyon dan Füzyona Dönüştürerek Antikanser Aktivite Gösterir

Dudu Erkoç Kaya¹, Fatma Göktürk¹, Esra Ayhan², Hilal Arıkoğlu¹

¹Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Konya, Türkiye

²Beyhehim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kemoterapi Ünitesi, Konya, Türkiye

Amaç: Ekzokrin bezlerde oluşan pankreas duktal adenokarsinomu (PDAC), en sık görülen pankreas kanseri türüdür ve vakaların yaklaşık %90'ını oluşturur. Kanser Genom Atlası verilerine göre, PDAC'lerin yaklaşık %90'ında KRAS sürücü mutasyonu bulunmaktadır. Mitokondriyal dinamikler (fisyon-füzyon döngüleri), hücrenin enerji ihtiyaçlarına uyum sağlamasına ve hücresel bütünlüğünü ve işlevini korumasına olanak tanıyan işlevsel esneklik sağlar. Bu çalışmada, doğal bir naftokinon olan juglonun, KRAS sürücü mutasyonu olan PANC-1 ve olmayan BxPC-3 pankreas kanseri hücrelerinde sırasıyla mitokondriyal dinamikler ve mitofaji üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda, PANC-1 ve BxPC-3 hücre hatları uygun besiyerlerinde kültüre edildi ve hücrelere farklı juglon konsantrasyonları uygulandı. Uygulama sonrası; mitokondriyal dinamikler, biyogenez, mitofaji ile ilgili anahtar genler ve başlıca düzenleyiciler olarak bilinen *MFN1*, *MFN2*, *DRP1*, *PGC1 α* , *NRF1*, *NRF2*, *PINK1* ve *Parkin* genlerinin ifade düzeyleri qPCR tekniği ile araştırıldı.

Sonuçlar: qPCR analizlerine göre, juglonun KRAS sürücü mutasyonu taşıyan PANC-1 hücrelerinde füzyonu indüklediği ve fisyonu baskıladığı belirlendi. Ayrıca PANC-1 hücrelerinde mitofajinin indüklenmesine dair kanıtlar elde edildi. KRAS mutasyonu bağımsız BxPC-3 hücrelerinde ise juglonun mitokondriyal dinamik ve mitofaji üzerindeki etkileri sınırlıydı. Juglonun mitokondriyal biyogenez üzerindeki etkilerinin ise her iki hücre hattında da arttığı tespit edildi.

Tartışma: Mitokondriler, hücrenin zorlu mikroçevre koşullarına adaptasyonu, metabolik yeniden programlama, biyomoleküllerin sentezi ve hatta kanser gelişimi ve metastazi sırasında kemoterapi/direnç gelişimi de dahil olmak üzere birçok işlevdeki merkezi rolleri nedeniyle bir tedavi hedefi olarak öne çıkmaktadır. Çalışma sonuçlarımız juglonun, özellikle KRAS sürücü mutasyonu olan pankreas kanseri hücrelerinde füzyonu indükleyerek kanser karşıtı etkiler gösterme potansiyeline sahip olduğunu ve bu yönüyle mitokondri hedefli tedavi yaklaşımları için aday olabileceğini işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Juglon, pankreas duktal adenokarsinomu, KRAS sürücü mutasyonu, mitokondriyal dinamikler

SS-15 \ In Pancreatic Cancer With A Kras Driver Mutation, Juglone Exhibits Anticancer Activity By Switching Mitochondrial Dynamics From Fission To Fusion

Dudu Erkoç Kaya¹, Fatma Göktürk¹, Esra Ayhan², Hilal Arıkoğlu¹

¹Selçuk University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Konya, Türkiye

²Beyhehim Training and Research Hospital, Chemotherapy Unit, Konya, Türkiye

Objective: Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), which occurs in the exocrine glands, is the most common type of pancreatic cancer accounting for approximately 90% of cases. According to The Cancer Genome Atlas, approximately 90% of PDACs carry a KRAS driver mutation. Mitochondrial dynamics and fission-fusion cycles provide functional flexibility that allows the cell to adapt to its energy needs and maintain cellular integrity and function. The present study aimed to investigate the effects of juglone, a natural naphthoquinone, on mitochondrial dynamics and mitophagy in PANC-1 and BxPC-3 pancreatic cancer cells with and without KRAS driver mutations, respectively.

Materials-Methods: In our study, PANC-1 and BxPC-3 cells were cultured in appropriate media and the cells were treated with different juglone concentrations. After treatment, expression levels of *MFN1*, *MFN2*, *DRP1*, *PGC1 α* , *NRF1*, *NRF2*, *PINK1* and *Parkin*, known as the key genes and key regulators involved in mitochondrial dynamics, biogenesis and mitophagy, were investigated using qPCR.

Results: Based on qPCR analyses, juglone was found to induce fusion and suppress fission in PANC-1 cells carrying the KRAS driver mutation. Evidence was also obtained for mitophagy induction in PANC-1 cells. In KRAS mutation-independent BxPC-3 cells, the effects of juglone on mitochondrial dynamics and mitophagy were limited. The effects of juglone on mitochondrial biogenesis were found to be enhanced in both cell lines.

Discussion: Mitochondria are emerging as a therapeutic target due to their central roles in numerous functions including cell adaptation to harsh microenvironments, metabolic reprogramming, synthesis of biomolecules and even the development of chemotherapy/resistance during cancer development and metastasis. Our study results indicate that juglone has a potential to exert anticancer effects by inducing fusion, particularly in pancreatic cancer cells with KRAS driver mutations and thus may be a candidate for mitochondria-targeted therapeutic approaches.

Keywords: Juglone, pancreatic ductal adenocarcinoma, KRAS driver mutation, mitochondrial dynamics

SS-16 \ Encorafenib dirençli CD44^{high}CD133⁺ Malign Melanom Kök Benzeri Hücrelerde Encorafenib + Pimasertib ve Curcumin Kombinasyonlarının BRAF İnhibitör Direnç Mekanizması Üzerindeki Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Ceyda Çolakoğlu Bergel¹, Işıl Ezgi Eryılmaz¹, Diğdem Yöyen Ermiş², Batuhan Yağcıoğlu³, Gülşah Çeçener¹, Haluk Barbaros Oral², Ünal Egeli¹
¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Bursa, Türkiye
²Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji AD, Bursa, Türkiye
³Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmünoloji AD, Bursa, Türkiye

Amaç: Malign melanom (MM), insidansı hızla artan ve deri kanserine bağlı ölümlerin başlıca nedeni olan kanser türüdür. Bu yüksek mortalitenin önemli nedenlerinden biri, MM'de BRAF-MEK-ERK ve PI3K-AKT yollarının aktivasyonuna bağlı olarak BRAF/BRAF+MEK inhibitörlerine karşı gelişen dirençtir. Mevcut çalışmada BRAF inhibitörü Encorafenib dirençli A375-MM hücre hatlarında ilaç direnci ile karakterize kanser kök hücre (KKH) benzeri subpopülasyonun tanımlanması ve BRAF inhibitörü Encorafenib'in MEK inhibitörü Pimasertib ve AKT inhibitörü Curcumin ile kombinasyonlarının BRAF inhibitör direnç mekanizması üzerindeki inhibisyon etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Encorafenib dirençli MM (A375-R) hücreleri oluşturulduktan sonra bu hücrelerde CD44^{high}CD133⁺ hücrelerinin KKH özelliklerinin tanımlanmasına ilişkin fonksiyonel analizler gerçekleştirildi. Analizleri takiben Encorafenib direnci ilişkili subpopülasyon CD44^{high}CD133⁺-R olarak tanımlandı ve Encorafenib yanıtında KKH özelliklerine ilişkin regüle edilen sinyal yolları Western Blot ile belirlendi. Ardından aktifleşen yolların ve KKH ilişkili özelliklerin; Encorafenib+Pimasertib, Encorafenib+Curcumin ve Encorafenib+Pimasertib+Curcumin kombinasyonları ile inhibisyonunun değerlendirilmesi amacıyla WST-1, Annexin V ve Western Blot analizleri gerçekleştirildi.

Sonuçlar: A375-R hücrelerinden ayrılan CD44^{high}CD133⁺-R ve parental A375 (A375-S) hücrelerinden ayrılan CD44^{high}CD133⁺-S hücrelerinin Encorafenib yanıtları WST-1 ve Annexin V ile değerlendirildi. Sonuçlar CD44^{high}CD133⁺-R hücrelerinin CD44^{high}CD133⁺-S hücrelerine kıyasla Encorafenib'e daha az yanıt verdiğini gösterdi ($p < 0.01$). CD44^{high}CD133⁺-R hücrelerinde ilaca yanıt olarak AKT ve p-AKT düzeylerinin arttığı, ERK ve p-ERK'in ise düzensiz regüle edildiği görüldü ($p < 0.01$). Buna bağlı olarak Encorafenib, Pimasertib ve Curcumin'in; direncin regüle edilmesinde görevli BRAF-MEK-ERK ve PI3K-AKT yolları üzerindeki inhibe edici etkisi değerlendirildi. CD44^{high}CD133⁺-R hücrelerinde AKT ve MEK inhibitörünün BRAF inhibitörüyle birlikte kullanılmasının, AKT ve MEK inhibitörünün tek başına kullanılmasına kıyasla hücre canlılığını ve KKH benzeri özellikleri artırdığı; Encorafenib+Pimasertib+Curcumin kombinasyonu bu özelliklerin baskılandığı tespit edildi ($p < 0.01$).

Tartışma: Sonuç olarak, Encorafenib direncinde CD44^{high}CD133⁺ KKH benzeri subpopülasyonda Encorafenib+Curcumin+Pimasertib kombinasyonunun direncin tersine çevrilmesinde efektif bir strateji olabileceği gösterilmiştir. Mevcut çalışmadan elde edilen sonuçların, farklı MM modellerinde KKH benzeri hücreleri hedef alan yeni terapötik stratejiler geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: BRAF-MEK-ERK yolu, kanser kök hücresi (KKH), encorafenib direnci, malign melanom, PI3K-AKT yolu

SS-16 \ Evaluation Of The Efficacy Of Encorafenib + Pimasertib and Curcumin combinations on the BRAF İnhibitor Resistance Mechanism in Encorafenib-Resistant CD44^{high}CD133⁺ Melanoma Stem-Like Cells

Ceyda Çolakoğlu Bergel¹, Işıl Ezgi Eryılmaz¹, Diğdem Yöyen Ermiş², Batuhan Yağcıoğlu³, Gülşah Çeçener¹, Haluk Barbaros Oral², Ünal Egeli¹
¹Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Bursa, Türkiye
²Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Immunology, Bursa, Türkiye
³Bursa Uludağ University, Institute of Health Sciences, Department of Immunology, Bursa, Türkiye

Objective: Malignant melanoma (MM) is a highly aggressive skin cancer with rapidly increasing incidence and the highest mortality among skin cancers. A major cause of treatment failure is resistance to BRAF/BRAF+MEK inhibitors, mediated through reactivation of the BRAF-MEK-ERK and PI3K-AKT pathways. This study aimed to identify a cancer stem cell (CSC)-like subpopulation with drug-resistant properties in Encorafenib-resistant A375 cells and to evaluate the efficacy of combining the BRAF inhibitor Encorafenib with the MEK inhibitor Pimasertib and the AKT inhibitor Curcumin in overcoming resistance mechanisms.

Materials-Methods: Encorafenib-resistant MM cells (A375-R) were established, and CSC properties of CD44^{high}CD133⁺ cells were assessed. The resistant subpopulation was defined as CD44^{high}CD133⁺-R. Western blot analyses were performed to determine the signaling pathways regulating CSC features under Encorafenib exposure. To investigate inhibition of resistance pathways, combination treatments (Encorafenib+Pimasertib, Encorafenib+Curcumin, Encorafenib+Pimasertib+Curcumin) were evaluated using WST-1, Annexin V, and Western blot assays.

Results: Drug responses of CD44^{high}CD133⁺-R cells from A375-R and CD44^{high}CD133⁺-S cells from parental A375 (A375-S) were compared. CD44^{high}CD133⁺-R cells displayed lower sensitivity to Encorafenib than CD44^{high}CD133⁺-S cells ($p < 0.01$). In resistant cells, AKT/p-AKT expression increased, while ERK/p-ERK were dysregulated following Encorafenib treatment. Combination analyses showed that dual treatment with AKT and MEK inhibitors alongside Encorafenib reduced cell viability and CSC-like traits more effectively than monotherapy. Importantly, the triple combination of Encorafenib+Pimasertib+Curcumin significantly suppressed resistance-associated features ($p < 0.01$).

Discussion: These findings demonstrate that the triple combination of Encorafenib, Curcumin, and Pimasertib effectively overcomes resistance in the CD44^{high}CD133⁺ CSC-like subpopulation. This approach highlights a promising therapeutic strategy to target CSC-driven resistance mechanisms in malignant melanoma, with potential implications for improving outcomes in resistant MM models.

Keywords: BRAF-MEK-ERK pathway, cancer stem cell (CSC), Encorafenib resistance, malignant melanoma, PI3K-AKT pathway

Mevcut çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi [TGA-2022-1086, TPDD-2025-2202 ve THIZ-2024-1840] ve TÜBİTAK [222S648, 224S586] projeleri ile; ayrıca YÖK 100/2000 Doktora Bursu ve TÜBİTAK 2211-A Doktora Programı kapsamında desteklenmiştir.

SS-17 \ LncRNA MEG3 ve Otofaji Arasındaki İlişkinin Pankreas Kanseri Patogenezindeki Rolü

Lütfiye Özpak¹, Bakiye Göker Bağca², Zeynep Rana Demirci³

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Kahramanmaraş, Türkiye

²Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İzmir, Türkiye

³Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Aydın, Türkiye

Amaç: Pankreas kanseri, tanı anında ileri evre hastalık oranının yüksek olması ve tedaviye dirençli olması nedeniyle, en yıkıcı ve ölümcül malign kanser türlerinden biridir. Uzun kodlamayan RNA (lncRNA)' lar, otofajiyi artırabilir veya azaltabilir ve değişmiş otofaji, tümör büyümesini daha da teşvik edebilir veya engelleyebilir. Bu çalışmada, pankreas kanserinde lncRNA MEG3'ün, otofagozom oluşumu ve otofajinin moleküler mekanizmalarının düzenlenmesindeki potansiyel rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Bu bağlamda, lncRNA MEG3'ün etkileşim kurma potansiyeli taşıdığı mRNA'ların belirlenmesinde sTarBase ENCORI veritabanı kullanılmış ve potansiyel aday genler belirlenmiştir. MEG3'ün siRNA transfeksiyonu ile susturulduğu, insan pankreas hücre hatlarında (PANC1 ve HPNE) otofaji ilişkili BECN1, ATG5, ATG3, ATG7 mRNA seviyeleri, kantitatif PCR (qPCR) yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Pankreas kanseri hücrelerinde (PANC-1), siMEG3 grubunda, kontrol grubuna kıyasla, ATG3 ve ATG7 mRNA seviyelerinde azalma ($p < 0,0001$), ATG5 ve BECN1' de ise artış ($p < 0,05$), gözlemlenmiştir. Bunun aksine, sağlıklı pankreas hücrelerinde (HPNE) ise, siMEG3 grubunda, kontrol grubuna kıyasla ATG7 mRNA seviyesinde artış ($p < 0,0001$), ATG3, ATG5 ve BECN1' de ise önemli oranda azalma ($p < 0,001$), gözlemlenmiştir.

Tartışma: Pankreas kanserinde, lncRNA MEG3'ün, BECN1, ATG5, ATG3, ATG7 üzerinde düzenleyici bir rolü olabileceği belirlenmiştir. Bu durum, lncRNA MEG3'ün otofaji aracılı yeni biyobelirteçlerin ve terapötik hedeflerin geliştirilmesinde önemli bir aday olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Uzun kodlanmayan RNA, MEG3, pankreas kanseri, otofaji

Sayın bilim kurulu üyeleri, bu proje, 124Z782 proje kodu ile, 1002 - Hızlı Destek Programı-A kapsamında desteklenmektedir.

SS-17 \ The Role of the Relationship Between LncRNA MEG3 and Autophagy in Pancreatic Cancer Pathogenesis

Lütfiye Özpak¹, Bakiye Göker Bağca², Zeynep Rana Demirci³

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Kahramanmaraş, Türkiye

²Ege University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İzmir, Türkiye

³Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Aydın, Türkiye

Objective: Pancreatic cancer is one of the most devastating and deadly malignant cancers due to its high rate of advanced disease at diagnosis and resistance to treatment. Long non-coding RNAs (lncRNAs) can increase or decrease autophagy, and altered autophagy can further promote or inhibit tumor growth. This study aimed to determine the potential role of lncRNA MEG3 in pancreatic cancer in regulating autophagosome formation and the molecular mechanisms of autophagy.

Materials-Methods: In this context, the sTarBase ENCORI database was used to identify mRNAs with which lncRNA MEG3 has the potential to interact, and potential candidate genes were identified. The mRNA levels of autophagy-related BECN1, ATG5, ATG3, and ATG7 in human pancreatic cell lines (PANC1 and HPNE) were evaluated by quantitative PCR (qPCR) after silencing MEG3 by siRNA transfection.

Results: In pancreatic cancer cells (PANC-1), compared to the control group, a decrease in ATG3 and ATG7 mRNA levels ($p < 0.0001$) and an increase in ATG5 and BECN1 ($p < 0.05$) were observed in the siMEG3 group. In contrast, in healthy pancreatic cells (HPNE), an increase in ATG7 mRNA levels ($p < 0.0001$) and a significant decrease in ATG3, ATG5, and BECN1 ($p < 0.001$) were observed in the siMEG3 group compared to the control group.

Discussion: In pancreatic cancer, lncRNA MEG3 may play a regulatory role in BECN1, ATG5, ATG3, and ATG7. This suggests that lncRNA MEG3 may be an important candidate for the development of autophagy-mediated novel biomarkers and therapeutic targets.

Keywords: Long non-coding RNA, MEG3, pancreatic cancer, autophagy

SS-18 \ Pediatrik Pre-B ALL Vakalarında JAK/STAT, MAPK, PI3K/AKT/MTOR Yolaklarına Ait Gen İfade Düzeylerinin Risk Gruplarında Karşılaştırılması

Nuseybe Huriyet¹, Gülşah Çeçener², Melike Sezgin Evim³,
Adalet Meral Güneş³

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji AD, Bursa, Türkiye

²Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Bursa, Türkiye

³Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar AD, Çocuk Hematoloji BD, Bursa, Türkiye

Amaç: B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL), pediatrik hematolojik maligniteler arasında en yaygın alt tiptir. Hastalığın gelişiminde hücrese proliferasyon ve farklılaşmayı düzenleyen sinyal yollarındaki bozukluklar kritik rol oynamaktadır. Özellikle JAK/STAT yolunun JAK1/2 mutasyonlarıyla aşırı aktivasyonu lösemogenez hızlandırırken, PI3K/AKT/mTOR yolundaki bozukluklar kemoterapi direnci ve kötü prognoza ilişkilendirilmektedir. Çalışmada pediatrik Pre-B akut lenfoblastik lösemi hastalarında JAK/STAT, MAPK ve PI3K/AKT/mTOR sinyal yollarına ait genlerin ekspresyon düzeylerini belirleyerek risk sınıfları arasındaki farklılıkları ortaya koymak ve hastalığın prognozunda rol oynayan potansiyel moleküler biyobelirteçleri tanımlamak amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı'nda Pre-B ALL tanısı almış toplam 72 pediatrik hasta dahil edildi. Hastaların tanı kemik iliği materyalinden RNA izolasyonu gerçekleştirildi. Ardından RT-qPCR analizi ile orta ve yüksek riskli bireylerde GAPDH, ABL1, ABL2, JAK2, CSF1R, PDGFRB, EPOR, KMT2D, MLLT10, NOTCH1, RUNX1, KDM2A, BAK1, MAP2K1, PIM2, MTOR, STAT3, CDKN2C, AKT3 ve RAS2 genlerinin ekspresyon seviyeleri değerlendirildi.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 72 hastanın 20'si klinik açıdan yüksek riskli, 52'si ise orta riskli grup olarak sınıflandırıldı. Yüksek risk grubundaki iki hasta, Philadelphia kromozomu pozitif B-ALL olarak tanımlandı. Gen ekspresyon analizleri sonucunda, yüksek riskli hastalarda CSF1R gen ekspresyonunun orta riskli hastalara kıyasla 2,77 kat arttığı belirlendi ($p=0,001012$). Benzer şekilde, KDM2A gen ekspresyonunda 1,76 kat ($p=0,010349$) ve STAT3 gen ekspresyonunda 1,88 kat ($p=0,008047$) artış saptandı.

Tartışma: Hematolojik malignitelerde PI3K/mTOR yolağının hedeflenmesi, yeni antikanser stratejilerin geliştirilmesinde önemli bir yaklaşım olarak bildirilmektedir. Mevcut çalışma, B-ALL patogenezinde JAK/STAT, MAPK ve PI3K/AKT/mTOR yolaklarının kritik rolünü desteklemekte ve bu yolakların ekspresyon düzeylerinin değerlendirilmesinin hem biyolojik mekanizmaların anlaşılmasına hem de risk gruplarına özgü biyobelirteçlerin tanımlanmasına katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Elde edilen bulgular, kötü prognoz öngörülmesi ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için bilimsel temel oluşturabilir niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik lösemi, Pre-B ALL, gen ekspresyon profili, RT-qPCR

SS-18 \ Comparison of Gene Expression Levels in JAK/STAT, MAPK, and PI3K/AKT/mTOR Pathways Across Risk Groups in Pediatric Pre-B ALL Cases

Nuseybe Huriyet¹, Gülşah Çeçener², Melike Sezgin Evim³,
Adalet Meral Güneş³

¹Bursa Uludağ University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biology, Bursa,

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

³Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology, Bursa, Türkiye

Objective: B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) is the most common subtype of pediatric hematological malignancies. Dysregulation of signaling pathways that control cellular proliferation and differentiation plays a critical role in disease pathogenesis. In particular, hyperactivation of the JAK/STAT pathway due to JAK1/2 mutations accelerates leukemogenesis, while abnormalities in the PI3K/AKT/mTOR axis are frequently reported in B-ALL and are associated with chemotherapy resistance and poor prognosis. This study aimed to investigate the expression levels of genes related to the JAK/STAT, MAPK, and PI3K/AKT/mTOR pathways in pediatric Pre-B ALL patients, to identify differences between risk groups, and to define potential molecular biomarkers associated with disease prognosis.

Materials-Methods: A total of 72 pediatric patients diagnosed with Pre-B ALL at the Department of Hematology, Faculty of Medicine, Bursa Uludağ University were included in this study. RNA isolation was performed from the diagnostic bone marrow samples of the patients. Subsequently, the expression levels of GAPDH, ABL1, ABL2, JAK2, CSF1R, PDGFRB, EPOR, KMT2D, MLLT10, NOTCH1, RUNX1, KDM2A, BAK1, MAP2K1, PIM2, MTOR, STAT3, CDKN2C, AKT3, and RAS2 genes were evaluated in intermediate- and high-risk individuals using RT-qPCR analysis.

Results: Of the 72 patients, 20 were classified as clinically high-risk and 52 as intermediate-risk; two high-risk cases were identified as Philadelphia chromosome-positive B-ALL. Gene expression analysis revealed that in the high-risk group, CSF1R expression was 2.77-fold higher compared to the intermediate-risk group ($p = 0.001012$). Expression of KDM2A increased 1.76-fold ($p = 0.010349$) and STAT3 increased 1.88-fold ($p = 0.008047$).

Discussion: Targeting the PI3K/mTOR pathway has been proposed as a promising anticancer strategy in hematological malignancies. Our findings highlight the key roles of JAK/STAT, MAPK, and PI3K/AKT/mTOR pathways in B-ALL pathogenesis and show that evaluating their expression may aid in understanding disease mechanisms and identifying risk group-specific biomarkers, providing a foundation for better prognosis prediction and targeted therapies.

Keywords: Pediatric leukemia, Pre-B ALL, gene expression Profile, RT-qPCR

SS-19 \ Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Ekshale Soluk Kondensat Örneklerinde Belirli Mikro-Rna'lar, E-Cadherin ve Vimentin İfadelerinin İncelenmesi

Umur Öztürk¹, Nigar İsmaylova², Haydar Soydaner Karakuş³, Korcan Korba⁴, Ali Veral⁵, Uygur Geniş¹, Levent Pelit⁴, Tuncay Göksel³, Cumhuriyet Gündüz¹, Aslı Tetik Vardarlı¹

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İzmir-Solunum Araştırmaları Merkezi (EgeSAM), İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Onkoloji AD, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İzmir-Solunum Araştırmaları Merkezi (EgeSAM), İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Analitik Kimya AD, İzmir-Solunum Araştırmaları Merkezi (EgeSAM), İzmir, Türkiye

⁵Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD, İzmir-Solunum Araştırmaları Merkezi (EgeSAM), İzmir, Türkiye

Amaç: Akciğer kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı çoğunlukla invaziv biyopsilerle konur ve bu işlemler belirli komplikasyon riskleri taşır. Bu çalışmanın amacı, ekshale soluk havası kondensatı (EBC) ve plazma örneklerinde seçilmiş mikroRNA'ların (hsa-miR-34a, -374a, -27b, -503, -1271, -10b, -346, -23a, -30a, -193b) ekspresyon profillerini E-cadherin ve vimentin düzeyleriyle birlikte değerlendirilerek olası tanısal değerlerini araştırmaktır.

Gereç-Yöntem: İleri evre KHDAK tanılı ve performans durumu uygun 40 hasta ile yaş ve cinsiyeti uyumlu 20 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Katılımcılardan EBC toplama sistemi ile soluk havası örnekleri ve venöz kan örneklerinden plazma elde edildi. Örneklerde E-cadherin ve vimentin düzeyleri ELISA ile ölçüldü. MikroRNA analizleri için toplam RNA izolasyonu, cDNA sentezi ve RT-qPCR uygulandı. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi.

Sonuçlar: KHDAK grubunun yaş ortalaması $63,0 \pm 10,7$ yıl, kontrol grubunun $49,1 \pm 16,8$ yıl olarak saptandı. Plazma örneklerinde KHDAK grubunda vimentin ve E-cadherin düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü; EBC örneklerinde ise bu proteinler açısından anlamlı fark izlenmedi. EBC'de hsa-miR-23a, -346, -27b, -34a, -30a, -193b, -1271 ve -503 ekspresyonları KHDAK grubunda anlamlı artış gösterdi. Plazmada hsa-miR-1271, -503, -346, -27b ve -34a düzeyleri KHDAK grubunda anlamlı biçimde yüksekti.

Tartışma: Bulgular, EBC'nin KHDAK'ta non-invaziv bir biyobelirteç kaynağı olarak kullanılabilirliğini desteklemektedir. Belirli mikroRNA'ların KHDAK grubunda artmış ekspresyonu, bu moleküllerin tanısal biyobelirteç potansiyelini göstermektedir. E-cadherin ve vimentin düzeyleri tek başına güçlü belirteçler olmayabilir; ancak mikroRNA profilleriyle birlikte değerlendirildiklerinde tanısal katkı sağlayabilir. EBC temelli moleküler analizler, KHDAK'ta erken tanı ve izlem için umut verici görünmektedir; bulguların doğrulanması için geniş örneklemli, çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: E-Cadherin, miRNA, KHDAK, vimentin

SS-19 \ Investigation of Expressions Specific Micro-Rnas, E-Cadherin, and Vimentin in Exhaled Breath Condensate Samples of Non-Small Cell Lung Cancer

Umur Öztürk¹, Nigar İsmaylova², Haydar Soydaner Karakuş³, Korcan Korba⁴, Ali Veral⁵, Uygur Geniş¹, Levent Pelit⁴, Tuncay Göksel³, Cumhuriyet Gündüz¹, Aslı Tetik Vardarlı¹

¹Ege University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İzmir-Respiratory Research Center (EgeSAM), İzmir, Türkiye

²Ege University, Institute of Health Sciences, Department of Basic Oncology, İzmir, Türkiye

³Ege University, Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, İzmir-Respiratory Research Center (EgeSAM), İzmir, Türkiye

⁴Ege University, Faculty of Science, Department of Analytical Chemistry, İzmir-Respiratory Research Center (EgeSAM), İzmir, Türkiye

⁵Ege University Faculty of Medicine, Department of Pathology, İzmir-Respiratory Research Center (EgeSAM), İzmir, Türkiye

Objective: Lung cancer remains one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. The diagnosis of non-small cell lung cancer (NSCLC) is most often established via invasive biopsies, which carry procedure-related risks. This study aimed to assess the diagnostic value of selected microRNAs (hsa-miR-34a, -374a, -27b, -503, -1271, -10b, -346, -23a, -30a, -193b) measured in exhaled breath condensate (EBC) and plasma, alongside E-cadherin and vimentin levels.

Materials-Methods: Forty patients with advanced NSCLC and adequate performance status and 20 age- and sex-matched healthy controls were enrolled. EBC samples were collected using a standardized collection system, and plasma was obtained from venous blood. E-cadherin and vimentin levels were quantified by ELISA. For microRNA analyses, total RNA isolation, cDNA synthesis, and RT-qPCR were performed. Data were analyzed using appropriate statistical methods.

Results: The mean age was 63.0 ± 10.7 years in the NSCLC group and 49.1 ± 16.8 years in controls. In plasma, vimentin and E-cadherin levels were significantly lower in the NSCLC group than in healthy controls, whereas no significant differences were observed for these proteins in EBC. In EBC, expression of hsa-miR-23a, -346, -27b, -34a, -30a, -193b, -1271, and -503 was significantly increased in NSCLC. In plasma, hsa-miR-1271, -503, -346, -27b, and -34a were significantly elevated in NSCLC.

Discussion: These findings support EBC as a non-invasive biomaterial for NSCLC diagnostics. The elevated expression of specific microRNAs in the NSCLC group suggests their potential as diagnostic biomarkers. Although E-cadherin and vimentin alone may not be strong markers, their assessment alongside microRNA profiles may enhance diagnostic performance. EBC-based molecular analyses appear promising for early diagnosis and monitoring in NSCLC; validation in larger, multicenter prospective cohorts is warranted.

Keywords: E-Cadherin, miRNA, NSCLC, vimentin

Bu çalışma, Ege Üniversitesi (EÜ) Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP) tarafından 32511 numaralı Genel Araştırma projesi kapsamında desteklenmektedir.

SS-20 \ Glioblastoma ve Menenjiomda circRNA Profilleri: Ortak Onkojenler ve Tümör Tipine Özgü Biyobelirteçler

Arman Rostamlou¹, Leila Sabour Takanlou¹, Maryam Sabour Takanlou¹, Erkin Özgiray², Çığır Biray Avcı¹, Cumhuri Gündüz¹

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, İzmir, Türkiye

Amaç: Halkasal RNA'lar (circRNA), miRNA süngerliği, EMT ve tümör biyolojisinde etkin düzenleyicilerdir; RNazlara dirençleri, biyosıvılarda saptanabilirlikleri ve dokuya özgü ifadeleri onları güçlü biyobelirteç/terapötik adaylar kılar. Glioblastoma en agresif erişkin beyin tümörüdür; menenjiomlar ise en sık primer intrakraniyal tümörlerdir. Bu çalışma, GBM ve menenjiom dokularında seçili altı circRNA'nın ekspresyonunu normal beyinle karşılaştırarak olası biyobelirteçleri tanımlamayı ve klinik uygulanabilirliklerini öngörmeyi ve doğrulamayı amaçlar.

Gereç-Yöntem: Glioblastoma tanılı 17 ve menenjiom tanılı altı hastadan, cerrahi rezeksiyon sırasında elde edilen tümör dokuları ile aynı hastalara ait tümör sınırından alınan peritümöral sağlam beyin dokularından total RNA izole edildi. Lineer transkriptleri uzaklaştırarak circRNA'ları zenginleştirmek amacıyla örnekler RNaz R işlemi uygulandı. Bunu takiben, geri-eklem (back-splice) birleşim bölgelerini hedefleyen diverjan primerlerle gerçek zamanlı reverse transkriptaz kantitatif PCR (RT-qPCR) gerçekleştirildi. Biyolojik üç tekrarlı çalışılan ekspresyon düzeyleri U6 endojen referans genine normalize edilerek 2- $\Delta\Delta$ Ct yöntemiyle hesaplandı. Tüm işlemler Ege Üniversitesi etik kurul onayı kapsamında ve hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınarak yürütüldü.

Sonuçlar: Eşleştirilmiş kontrol beyin dokularına göre, GBM örneklerinde circ-ZNF652, circ-HIPK3, circ-5519 ve circ-0981 ekspresyonu yukarı yönde düzenlenirken; circ-ERBB2 ve circ-2594 aşağı yönde düzenlenmiştir. Menenjiom dokularında circ-ZNF652 ve circ-HIPK3 belirgin artış göstermiş; circ-2594 ve circ-0981'de sınırlı artış izlenmiştir. Buna karşılık circ-ERBB2 ve circ-5519 menenjiomda baskılanmıştır. Bu örüntü, circ-ZNF652 ve circ-HIPK3'ün her iki tümör tipinde ortak onkojenik adaylar olabileceğini; circ-ERBB2'nin ise tümör baskılayıcı potansiyel taşıdığını desteklemektedir. Ayrıca circ-5519, circ-2594 ve circ-0981'in GBM ile menenjiom arasında ters yönlü regülasyon sergilemesi, bu circRNA'ların tümör tipine özgü biyobelirteç adayları olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Tartışma: Seçili circRNA'lar GBM ve menenjiomda farklı yönlerde regülasyon göstermektedir. circ-ZNF652 ve circ-HIPK3 olası ortak onkojenik circRNA olarak, circ-ERBB2 ise olası tümör baskılayıcı circRNA olarak öne çıkmaktadır. Tümör tipine özgü değişim sergileyen circ-5519, circ-2594 ve circ-0981'in, ayırıcı tanı ve hedefe yönelik stratejiler için biyobelirteç potansiyeli bulunmaktadır. İleri çalışmalarda geniş kohortlar ve fonksiyonel doğrulamalarla bu bulguların klinik karşılığını netleştirilmesi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: circRNA, biyobelirteç, glioblastoma, menenjiom

SS-20 \ circRNA Profiles in Glioblastoma and Meningioma: Shared Oncogenes and Tumor-Type-Specific Biomarkers

Arman Rostamlou¹, Leila Sabour Takanlou¹, Maryam Sabour Takanlou¹, Erkin Özgiray², Çığır Biray Avcı¹, Cumhuri Gündüz¹

¹Ege University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İzmir, Türkiye

²Ege University, Faculty of Medicine, Department of Brain and Neurosurgery, İzmir, Türkiye

Objective: Circular RNAs (circRNAs) act as key regulators in miRNA sponging, epithelial-mesenchymal transition (EMT), and tumor biology. Their resistance to RNases, detectability in biofluids, and tissue-specific expression render them strong biomarker/therapeutic candidates. Glioblastoma is the most aggressive adult brain tumor, whereas meningiomas are the most common primary intracranial tumors. This study compares the expression of six selected circRNAs in GBM and meningioma tissues versus normal brain to identify putative biomarkers and assess clinical applicability.

Materials-Methods: Total RNA was isolated from tumor tissues obtained during surgical resection from 17 patients with glioblastoma and 6 with meningioma, alongside patient-matched peritumoral healthy brain tissues. To deplete linear transcripts and enrich circRNAs, samples were treated with RNase R. Reverse transcriptase quantitative real-time PCR (RT-qPCR) was then performed using divergent primers targeting back-splice junctions. Expression levels, assayed in biological triplicates, were normalized to the endogenous reference U6 and calculated by the 2- $\Delta\Delta$ Ct method. All procedures were approved by the Ege University ethics committee, and written informed consent was obtained from all participants.

Results: Relative to matched control brain tissue, GBM samples showed upregulation of circ-ZNF652, circ-HIPK3, circ-5519, and circ-0981, with downregulation of circ-ERBB2 and circ-2594. In meningioma, circ-ZNF652 and circ-HIPK3 were markedly increased, while circ-2594 and circ-0981 exhibited limited increases; circ-ERBB2 and circ-5519 were suppressed. This pattern suggests circ-ZNF652 and circ-HIPK3 as shared oncogenic candidates across both tumor types, whereas circ-ERBB2 may possess tumor-suppressive potential. The opposing regulation of circ-5519, circ-2594, and circ-0981 between GBM and meningioma indicates their promise as tumor-type-specific biomarkers.

Discussion: Selected circRNAs display divergent regulation in GBM and meningioma. circ-ZNF652 and circ-HIPK3 emerge as potential shared oncogenic circRNAs, while circ-ERBB2 appears tumor-suppressive. Tumor-type-specific shifts in circ-5519, circ-2594, and circ-0981 support their utility for differential diagnosis and targeted strategies. Larger cohorts and functional validation are warranted to define clinical translation.

Keywords: circRNA, biomarker, glioblastoma, meningioma

SS-21 \ Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Sıvı Biyopsi Yaklaşımı: Ekshale Soluk Havası Kondensatı Örneklerinde KRAS Mutasyonlarının Digital Droplet PCR ile Araştırılması

Shahin Mammadov¹, Selma Ferda Dalar², Korcan Korba³, Levent Pelit⁴,
Cumhur Gündüz², Aslı Tetik Vardarlı², Tuncay Göksel¹

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İzmir-Solunum Araştırmaları Merkezi (EgeSAM), İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir-Solunum Araştırmaları Merkezi (EgeSAM), İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Kimyasal Teknolojiler Anabilim Dalı, İzmir-Solunum Araştırmaları Merkezi (EgeSAM), İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, İzmir-Solunum Araştırmaları Merkezi (EgeSAM), İzmir, Türkiye

Amaç: Akciğer kanseri, akciğer dokusunda kontrolsüz çoğalan anormal hücrelerden kaynaklanan ve kansere bağlı ölümlerin en sık nedenlerinden biridir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK)–özellikle adenokarsinom alt tipinde–KRAS mutasyonları önemli bir genetik değişikliktir. Ekshale soluk havası kondensatı (EBC), erken tanı, izlem ve tedaviye yön vermede kolay uygulanabilir, non-invaziv bir biyobelirteç kaynağıdır. Bu çalışmada, KHDAK hastalarında klinik açıdan kritik KRAS mutasyonlarının EBC’de saptanabilirliği değerlendirildi ve plazma bulguları ile karşılaştırıldı.

Gereç-Yöntem: KHDAK tanılı 50 hasta çalışmaya alındı; 25’i erken evre, 25’i ileri evre olarak gruplandı. Her hastadan EBC ve plazma örnekleri toplandı. DNA izolasyonunun ardından miktar ve saflık değerlendirildi; yüksek duyarlılığa sahip damlacık dijital PCR (ddPCR) uygulandı. Mutasyon analizi RainSure damlacık dijital PCR sistemiyle gerçekleştirildi; istatistiksel analizler GraphPad Prism 9.0 ile yapıldı.

Sonuçlar: KRAS kodon 12 mutasyonları, erken evre grupta EBC örneklerinin %40’ında, plazma örneklerinin %28’inde; ileri evre grupta EBC’de %32, plazmada %36 oranında saptandı. Erken evre olgularda EBC ve plazma arasındaki ilişki anlamlı değildi ($R^2=0,06$; $p=0,22$). İleri evre olgularda ise çok güçlü ve anlamlı bir korelasyon izlendi ($R^2=0,99$; $p<0,0001$).

Tartışma: Bulgular, KRAS mutasyonlarının hem EBC hem de plazmada gösterilebildiğini ortaya koymaktadır. İleri evrede EBC-plazma uyumunun yüksek olması, dolaşımdaki mutant DNA miktarının tümör yüküyle paralel seyredebileceğini düşündürmektedir. EBC gibi non-invaziv yaklaşımlar KHDAK’ta tanı ve takipte umut vaat etmektedir; ancak bulguların daha geniş, prospektif kohortlarda doğrulanması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: EBC, KHDAK, KRAS

Bu çalışma, Ege Üniversitesi (EÜ) Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP) tarafından 33012 numaralı Genel Araştırma projesi kapsamında desteklenmektedir.

SS-21 \ Liquid Biopsy Approach in Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Investigation of KRAS Mutations in Exhaled Breath Condensate Samples by Digital Droplet PCR

Shahin Mammadov¹, Selma Ferda Dalar², Korcan Korba³, Levent Pelit⁴,
Cumhur Gündüz², Aslı Tetik Vardarlı², Tuncay Göksel¹

¹Ege University Faculty of Medicine, Department of Pulmonary Diseases, İzmir-Translational Pulmonary Research Center (EgeSAM), İzmir, Türkiye

²Ege University Faculty of Medicine Department of Medical Biology, İzmir-Translational Pulmonary Research Center (EgeSAM), İzmir, Türkiye

³Ege University Faculty of Engineering, Department of Chemical Technologies, İzmir-Translational Pulmonary Research Center (EgeSAM), İzmir, Türkiye

⁴Ege University Faculty of Science, Department of Analytical Chemistry, İzmir-Translational Pulmonary Research Center (EgeSAM), İzmir, Türkiye

Objective: Lung cancer arises from uncontrolled proliferation of abnormal cells in lung tissue and is one of the leading causes of cancer-related mortality. In non-small cell lung cancer (NSCLC)–particularly the adenocarcinoma subtype–KRAS mutations represent a major genetic alteration. Exhaled breath condensate (EBC) is an easily applicable, non-invasive source of biomarkers for early diagnosis, monitoring, and treatment guidance. This study evaluated the detectability of clinically critical KRAS mutations in EBC from patients with NSCLC and compared the findings with plasma results.

Materials-Methods: Fifty patients with NSCLC were enrolled and stratified into two groups: 25 early-stage and 25 advanced-stage. EBC and plasma samples were collected from each patient. Following DNA isolation, DNA quantity and purity were assessed, and high-sensitivity droplet digital PCR (ddPCR) was performed. Mutation analysis was conducted using the RainSure Droplet Digital PCR System, and statistical analyses were carried out with GraphPad Prism 9.0.

Results: KRAS codon 12 mutations were detected in 40% of EBC samples and 28% of plasma samples in the early-stage group; in the advanced-stage group, detection rates were 32% in EBC and 36% in plasma. In early-stage cases, the correlation between EBC and plasma was not significant ($R^2 = 0.06$; $p = 0.22$). In advanced-stage cases, a very strong and significant correlation was observed ($R^2 = 0.99$; $p < 0.0001$).

Discussion: Our findings demonstrate that KRAS mutations can be detected in both EBC and plasma. The strong EBC–plasma concordance in advanced disease suggests that circulating mutant DNA levels may parallel tumor burden. Non-invasive approaches such as EBC show promise for diagnosis and follow-up in NSCLC; however, validation in larger, prospective cohorts is required.

Keywords: EBC, KRAS, NSCLC

SS-22 \ Duyu Nöron-Meme Kanseri Hücre Etkileşimlerinin In Vitro Modellerde İncelenmesi

Neşe Aysıt¹, Esra Altıntaş², Fulya Köksalar Alkan³, Esra Nur Yiğit², Emre Vatandaşlar², Hasan Körkaya³, Gürkan Öztürk⁴

¹Istanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilim ve Teknolojileri Araştırma Enstitüsü (SABITA), İstanbul, Türkiye

³Wayne State Üniversitesi, Tümör Biyolojisi ve Mikroçevresi Bölümü, Karmanos Kanseri Enstitüsü, Detroit, Michigan, ABD

⁴Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Bolu, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, periferik nöronların meme kanseri hücreleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiş, özellikle epitel-mezenkimal geçiş (EMT) belirteçleri, STAT3 ekspresyonu ve sitokin profilleri incelenmiştir. Yöntem: MCF-7 ve 4T1 meme kanseri hücreleri mCherry ile enfekte edilerek FACS cihazında sort edilmiş ve stabil hücre hatları elde edilmiştir. Adult Beta-III-Tubulin-GFP transgenik farelerden dorsal root ganglionları (DRG) izole edilerek eksplant olarak kültüre edilmiştir. Rejenerasyon sonrası kanser hücreleri eklenmiş, 48 saat inkübasyon sonunda DRG ganglionları ve kanser hücreleri ayrıştırılmıştır. Nöronlar doğrudan, kanser hücreleri ise tripsin ile elde edilmiştir. Western blot ve qPCR analizleri gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: 4T1 hücreleri nöronlarla birlikte STAT3 ekspresyonunda belirgin artış göstermiştir. Ayrıca E-cadherin ve Vimentin düzeylerinde anlamlı değişiklikler, IL-7'de azalma ve IL-2'de artış gözlenmiştir. Buna karşılık MCF-7 hücrelerinde proliferasyonda değişiklik izlenmemiştir. MCF-7 ko-kültürlerinde STAT3 ekspresyonu hem nöronlarda hem de tümör hücrelerinde azalmış, sitokin düzeylerinde ise belirgin fark saptanmamıştır.

Sonuç ve Tartışma: Veriler, 4T1 hücrelerinin periferik nöronlarla güçlü etkileşim kurarak tümör agresifliğini artırabileceğini, MCF-7 hücrelerinin ise sınırlı yanıt verdiğini göstermektedir. Literatürde pankreas ve prostat kanserlerinde tanımlanan nöral infiltrasyonun agresif fenotip ve düşük sağkalım ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde, bulgularımız nöron-tümör etkileşimlerinin meme kanseri progresyonunda da hücre tipine özgü rol oynayabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, DRG, STAT3, Epitel-mezenkimal geçiş, nöron-tümör etkileşimi

SS-22 \ In Vitro Investigation of Sensory Neuron-Breast Cancer Cell Interactions

Neşe Aysıt¹, Esra Altıntaş², Fulya Köksalar Alkan³, Esra Nur Yiğit², Emre Vatandaşlar², Hasan Körkaya³, Gürkan Öztürk⁴

¹Istanbul Medipol University, School of Medicine, Department of Medical Biology, İstanbul, Türkiye

²Health Science and Technologies Research Institute (SABITA), İstanbul, Türkiye

³Wayne State University, Tumor Biology and Microenvironment, Karmanos Cancer Institute, Detroit, Michigan USA

⁴Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Bolu, Türkiye

Objective: This study aimed to investigate the effects of peripheral neurons on breast cancer cell behavior, focusing on epithelial-mesenchymal transition (EMT) markers, STAT3 expression, and cytokine profiles.

Methods: MCF-7 and 4T1 breast cancer cells were infected with mCherry virus, sorted by FACS, and established as stable cell lines. Dorsal root ganglia (DRGs) were isolated from adult Beta-III-Tubulin-GFP transgenic mice and cultured as explants. Following axonal regeneration, cancer cells were added, and after 48 h of co-culture, DRGs and tumor cells were separated. DRGs were directly collected, while tumor cells were detached using trypsin. Western blotting and qPCR were performed to analyze protein and gene expression profiles.

Results: 4T1 cells exhibited increased STAT3 expression when co-cultured with neurons. EMT markers showed significant alterations: E-cadherin and Vimentin levels were modulated, IL-7 expression decreased, while IL-2 increased. In contrast, MCF-7 cells showed no significant change in proliferation. STAT3 levels were reduced both in MCF-7 cells and co-cultured neurons, with no major changes observed in cytokine expression.

Conclusion and Discussion: The findings suggest that 4T1 cells establish strong bidirectional interactions with peripheral neurons, leading to enhanced tumor aggressiveness, while MCF-7 cells display limited responsiveness. Considering previous studies in pancreatic and prostate cancers where neural infiltration correlates with aggressive phenotypes and poor prognosis, our results highlight that neuron-tumor interactions may also play a critical role in breast cancer progression in a cell type-specific manner.

Keywords: Breast cancer, DRG, STAT3, Epithelial-mesenchymal transition, neuron-tumor interaction

SS-23 \ Fetal Merkezi Sinir Sistemi Anomalileriyle İlişkili Amniyotik Sıvı miRNA'larının In Silico Analizi

Ebru Kılıç¹, Bilge Şadan Özsait Selçuk², Birsen Karaman³

¹İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genetik AD; İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler AD; İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul, Türkiye

Amaç: MikroRNA'lar (miRNA'lar), transkripsiyon sonrası gen düzenlenmesinde kritik rol oynayan ve çeşitli hastalıklar için biyobelirteç yararı gösterilen küçük, kodlamayan RNA'lardır. Çok çeşitli vücut sıvısı örneklerinde varlığı gösterilen miRNA'ların amniyotik sıvıda (AF) gebelik haftasına göre dinamik bir değişim içerisinde olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmanın amacı, fetal merkezi sinir sistemi (MSS) anomalilerinde ön plana çıkan AF hücre dışı miRNA'ların (hd-miRNA) ve ekzozomal miRNA'ların araştırılması ve in-silico analizi ile MSS yapısal bozukluklarında rol oynayan hücreyel yolakların tanımlanmasıdır.

Gereç-Yöntem: Literatür taraması yapıldıktan sonra çalışmaya dahil edilen 40 makalede raporlanan miRNA'lar sistematik olarak analiz edildi ve MSS anomalileriyle ilişkili AF hd miRNA'lar ve ekzozomal miRNA'lar belirlendi. İncelenen yayınlarda bildirilen ve MSS ile ilişkilendirilen AF hd-miRNA'lar (miR-30-5p, hsa-miR-155, hsa-miR-191-5p, miR-133a-3p, hsa-miR-885-5p, hsa-miR-21-5p) ve AF eks-miRNA'lar (hsa-miR-942-5p, hsa-miR-3928-3p, miR-16-5p, miR-30b-5p, miR-200a-3p, hsa-miR-548t, hsa-miR-299-5p ve hsa-miR-10a-5p) bu çalışmada in-silico olarak araştırıldı. In silico analizlerde, hedef mRNA'ları Targetscan v7.1, Pictar ve miRBase v22.1 araçlarıyla araştırıldı. Ardından, mRNA hedefleri belirlenerek hücreyel fonksiyonu ve ilişkili yolları değerlendirildi. Ekzozomal ve hd-miRNA gruplarında saptanan hedef mRNA'lar ve yolları karşılaştırmalı olarak analiz edildi.

Sonuçlar: Ekzozomal miRNA'lar için saptanan mRNA hedeflerinin aktin hücre iskeletinin düzenlenmesi, hücre polaritesinin oluşturulması veya sürdürülmesi, mitokondri organizasyonu, hücre döngüsünün düzenlenmesi, akson yönlendirmesi, JAK-STAT sinyal yolağı gibi yollarla yoğunlaştığı; hd-miRNA'ların ise sinyal iletimi, hücre gelişimi, hücreyel bileşen organizasyonu vezikül aracı taşıma, sinaptik sinyal iletimi, transport gibi yollarla yoğunlaştığı bulunmuştur.

Tartışma: Bu çalışma, MSS anomalilerinde AF ekzozomal ve hd-miRNA'lar arasında ortak miRNA'ların bulunmasına rağmen, miRNA'ların iki grup arasında farklı olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, aynı biyolojik sıvıda ekzozomlar içerisinde ya da serbest durumda bulunan farklı miRNA türlerinin farklı rollerinin olabileceğini vurgulamaktadır. Ancak, çalışma analiz edilen yayınların tespit yöntemleriyle sınırlıdır ve tespit edilen miRNA'ların fonksiyonel çalışmalarla değerlendirilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Amniyotik sıvı, ekzozom, merkezi sinir sistemi anomalileri, miRNA

SS-23 \ In Silico Analysis of Amniotic Fluid miRNAs Associated with Fetal Central Nervous System Anomalies

Ebru Kılıç¹, Bilge Şadan Özsait Selçuk², Birsen Karaman³

¹İstanbul University, Institute of Graduate Studies in Health Sciences, Genetics; İstanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, İstanbul, Türkiye

²İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, İstanbul, Türkiye

³İstanbul University, Institute of Child Health, Department of Pediatric Basic Sciences; İstanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, İstanbul, Türkiye

Objective: MicroRNAs (miRNAs) are small, non-coding RNAs that play a key role in post-transcriptional gene regulation and serve as promising biomarkers for various diseases. It was demonstrated that expression levels of miRNAs exhibit a dynamic range in amniotic fluid (AF) depending on gestational age. This study aims to investigate AF cell-free miRNAs (cf-miRNAs) and exosomal miRNAs, which are prominent in fetal central nervous system (CNS) anomalies, and to identify the cellular pathways involved in CNS anomalies through in-silico analysis.

Materials-Methods: After conducting the literature search, miRNAs reported in 40 included articles were systematically analyzed to identify AF cf-miRNAs and exosomal-miRNAs associated with CNS abnormalities were identified AF cf-miRNAs (miR-30-5p, hsa-miR-155, hsa-miR-191-5p, miR-133a-3p, hsa-miR-885-5p, hsa-miR-21-5p) and AF exosomal-miRNAs (hsa-miR-942-5p, hsa-miR-3928-3p, miR-16-5p, miR-30b-5p, miR-200a-3p, hsa-miR-548t, hsa-miR-299-5p, and hsa-miR-10a-5p) in silico. Target mRNAs were predicted using in-silico analysis tools such as TargetScan v7.1, Pictar, and miRBase v22.1. Subsequently, mRNA targets were identified, and their cellular functions and pathways were analyzed. The detected target mRNAs and pathways in the exosomal and cf-miRNA groups were compared and analyzed.

Results: The mRNA targets detected for exosomal-microRNAs were concentrated in pathways such as actin cytoskeleton regulation, cell polarity establishment or maintenance, mitochondria organization, cell cycle regulation, axon guidance, and the JAK-STAT signaling pathway; meanwhile, cf-miRNAs were associated with processes like signal transduction, cell development, cellular component organization, vesicle-mediated transport, synaptic signal transduction, and transport.

Discussion: This study shows that although common miRNAs are found in both AF exosomal and cf-miRNAs in CNS anomalies, miRNAs may differ between the two groups. This result emphasizes that different miRNAs present in exosomes or cell-free in the same biological fluid may have different roles. However, the study is limited by the detection methods used in the analyzed publications, and the miRNAs detected should be evaluated through functional studies.

Keywords: Amniotic fluid, central nervous system anomalies, exosome, miRNA

SS-24 \ Diabetes Mellitusun neden olduğu testis hasarına karşı Metformin ve Vitamin C kombinasyonunun koruyucu etkileri

Süheyla Esra Özkoçer¹, Gamze Güney Eskiler², Ece Konaç³

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD Ankara, Türkiye

²Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Sakarya, Türkiye

³Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Ankara, Türkiye

Amaç: Bu çalışmanın amacı, metformin (Met) ve Vitamin C (VitC) kombinasyon tedavisinin diabetes mellitus (DM) kaynaklı testis hasarı üzerindeki potansiyel koruyucu etkilerini araştırmaktır. Bu kombinasyonun sperm parametreleri, testis doku morfolojisi ve üreme fonksiyonuyla ilişkili gen ve protein ifadesinin düzenlenmesi dahil olmak üzere temel fertilitite göstergeleri üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi hedefledik.

Gereç-Yöntem: 36 adet C57BL fare 6 gruba ayrıldı: Kontrol, VitC, DM, DM+VitC, DM+Met, DM+ VitC+Met. Streptozotocin ile DM indüklenen farelerde, Met (250 mg/kg/gün) ve VitC (100mg/kg/gün) tedavileri uygulandı. 40 günlük tedavi uygulamasının ardından sperm parametreleri ve serum oksidatif stres belirteçleri değerlendirildi. Sperm canlılığı ve apoptoz, Muse™ Cell Analyzer ile incelendi. Testisteki Dnah7 ve Tomm20 gen ifadenmeleri RT-PCR ile belirlendi. Spermatogenez, Johnsen skoru kullanılarak değerlendirildi. Testisteki kaspaz-3 ve PCNA seviyeleri, Western Blot ve immünohistokimya ile değerlendirildi.

Sonuçlar: DM gruplarında, kontrol grubuna kıyasla kan glikoz seviyesinde artış (Şekil a) ve süperoksit dismutaz seviyesinde azalma (Şekil b) gözlemlendi. DM'in VitC ve Met kombinasyonu ile tedavisi, serum glutatyon seviyelerini artırarak oksidatif stresi azalttığı izlendi (Şekil b). Kombinasyon tedavisi ile tekli tedavilere kıyasla daha yüksek sperm canlılığı (Şekil c), Johnsen skoru (Şekil d), testiküler Tomm20 ve Dnah7 ifadenmesi saptandı (Şekil e). Ek olarak, kombinasyon tedavisinin DM'nin neden olduğu PCNA seviyelerindeki düşüşü ve kaspaz-3 seviyelerindeki artışı etkili bir şekilde tersine çevirdiği bulunmuştur (Şekil f).

Tartışma: VitC ve Met kombinasyonunun, DM'nin testiste moleküler düzeyde neden olduğu hasarın düzeltilmesinde tekil uygulamalara göre daha etkili olduğunu göstermesi gelecekte erkeklerde DM ile ilişkili üreme disfonksiyonunun yönetimi için kullanılabileceğini konusunda umut vermektedir.

Bu proje, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (Proje No: TCD 2022-7448) ve TÜBİTAK (Proje ID: 123S668) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, metformin, testis, vitamin C

SS-24 \ Protective effects of Metformin and Vitamin C on Diabetes-induced testicular dysfunction

Süheyla Esra Özkoçer¹, Gamze Güney Eskiler², Ece Konaç³

¹Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Ankara, Türkiye

²Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Sakarya, Türkiye

³Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Ankara, Türkiye

Objective: The objective of this study was to investigate the potential protective effects of a combined metformin (Met) and Vitamin C (VitC) therapy on diabetes mellitus (DM)-induced testicular damage. We aimed to evaluate the effects of this combination on key fertility indicators, including sperm parameters, testicular tissue morphology, and the regulation of gene and protein expression associated with reproductive function.

Materials-Methods: Thirty-six C57BL mice were divided into six groups: Control, VitC, DM, DM+VitC, DM+Met, and DM+VitC+Met. DM was induced with streptozotocin, and mice were treated with Met (250 mg/kg/day) and VitC (100mg/kg/day). After the 40-day treatment period, sperm parameters and serum oxidative stress markers were evaluated. Sperm viability and apoptosis were assessed using a Muse™ Cell Analyzer. Testicular Dnah7 and Tomm20 gene expressions were determined by RT-PCR. Spermatogenesis was evaluated using the Johnsen score. Testicular caspase-3 and PCNA levels were assessed by Western Blot and immunohistochemistry.

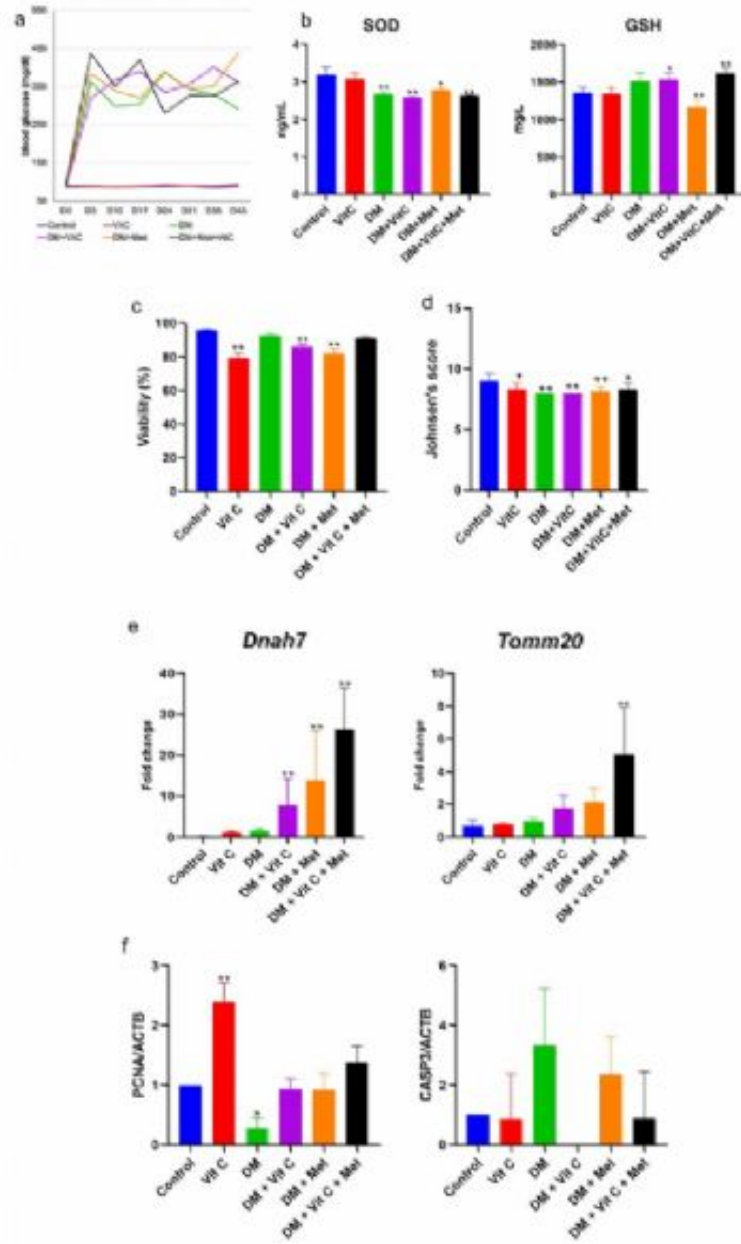
Results: In DM groups, an increase in blood glucose levels (Figure a) and a decrease in superoxide dismutase levels (Figure b) were observed compared to the control group. Treating DM with a combination of VitC and Met increased serum glutathione levels and reduced oxidative stress (Figure b). Combination therapy resulted in higher sperm viability (Figure c), Johnsen scores (Figure d), and testicular Tomm20 and Dnah7 expressions (Figure e) than monotherapies. Additionally, the combination therapy effectively reversed the DM-induced reduction in PCNA and elevation in caspase-3 levels (Figure f).

Discussion: The finding that a combination of VitC and Met is more effective than monotherapies in repairing DM-induced testicular damage at the molecular level is promising. This suggests that the combination could be a future therapeutic strategy for managing DM-associated reproductive dysfunction in males.

This project is supported by Gazi University Scientific Research Projects Coordination Unit Project Number: TCD-2022-7448 and TUBITAK Project ID: 123S668.

Keywords: Diabetes mellitus, metformin, testis, vitamin C

Grafikler \ Graphs



(a) Kan glikoz seviyesinin değişimini gösteren grafik (b) Serum oksidatif stres belirteçlerini gösteren grafikler (c) Sperm canlılığını gösteren grafik (d) Johnsen skorlarını gösteren grafik (e) RT-PCR sonuçlarını gösteren grafik (f) Western Blot sonuçlarını gösteren grafik * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

(a) Graph shows the change in blood glucose level (b) Graph shows serum oxidative stress markers (c) Graph shows sperm viability (d) Graph shows Johnsen scores (e) Graph shows RT-PCR results (f) Graph shows Western Blot results * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

SS-25 \ Sendromik Olmayan Otozomal Resesif İşitme Kayıplarından Sorumlu Genlerin Yeni Nesil Dizileme Yaklaşımı İle Araştırılması

Gamze Zehir Kırkibir¹, Hatice Bengü Yıldız Çobanoğlu², Bayram Toraman³, Ersan Kalay³

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji AD, Trabzon, Türkiye

²Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları AD, Trabzon, Türkiye

³Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Trabzon, Türkiye

Amaç: Konjenital işitme kayıpları 1.000 doğumda bir görülmekte ve ~%50'sinden fazlası genetik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Genetik faktörlerin sorumlu olduğu işitme kayıplarının ~%70'ini sendromik olmayan işitme kayıpları oluşturmaktadır. Sendromik olmayan işitme kayıplarının %70-80'i otozomal resesif kalıtım göstermektedir. Sendromik olmayan otozomal resesif işitme kaybından sorumlu 114 lokus tanımlanmış ve bu lokusların 23'ündeki sorumlu gen henüz bilinmemektedir. Çalışmamızda, sendromik olmayan otozomal resesif işitme kaybının genetik etiolojisinin aydınlatılması sürecine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Bu amaç doğrultusunda, sendromik olmayan otozomal resesif işitme kaybı tanısı konulmuş en az iki etilenmiş bireyin bulunduğu TR-15, TR-33, TR-37, TR-59 numaralı dört ailede sorumlu genetik patoloji tüm ekzom dizileme yaklaşımı ile araştırıldı. Dizileme verilerinin biyoinformatik analizleri, açık erişimli olup kodlama bilgisi gerektirmeyen web tabanlı *Galaxy Europe Platformu* kullanılarak gerçekleştirildi. Tespit edilen varyantların patojeniteleri *in silico* araçlar ve ACMG kriterlerine göre değerlendirilerek, ailedeki segregasyonu ve aday genlerin iç kulakta ifade edilme durumları incelendi.

Sonuçlar: TR-37 ailesinde işitme kaybı ile ilişkilendirilmiş *GPSM2* geni üzerinde daha önce rapor edilmiş olan c.1093C>T (p.Arg365*) varyasyonu; TR-15 ve TR-33 ailelerinde işitme kaybı ile ilişkilendirilmiş olan sırasıyla *TBC1D24* ve *EPS8L2* genleri üzerinde sırasıyla c.889C>T (p.Arg297Cys) ve c.1921delG (p.Ala641Profs*13) olmak üzere iki yeni varyasyon belirlendi. TR-59 ailesinde ise daha önce işitme kaybı ile ilişkilendirilmemiş olan *DLGAP2* geni üzerinde homozigot olarak kalıtılan c.2554G>A (p.Ala852Thr) varyasyonu ailedeki genetik etioloji için en güçlü aday olarak belirlendi.

Tartışma: Elde edilen bulgular; toplumumuzda işitme kaybına neden olan mutasyon profilinin, klinikte kullanılabilecek düzeyde henüz tam olarak aydınlatılmamış olduğunu gösterirken, tanımlanmayı bekleyen yeni genlerin de olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: İşitme kaybı, sendromik olmayan işitme kaybı, tüm ekzom dizileme

Çalışmamıza sağladığı değerli katkılarından dolayı Covid-19 nedeniyle kaybettiğimiz Prof. Dr. Ömer Refik ÇAYLAN'a teşekkür eder, kendisini sevgi ve saygıyla anarız. Bu çalışma YÖK 100/2000 Doktora Burs programı ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TDK-2022-10273 nolu proje ile desteklenmiştir.

SS-25 \ Investigation of Genes Responsible for Non-Syndromic Autosomal Recessive Hearing Loss with Next Generation Sequencing Approach

Gamze Zehir Kırkibir¹, Hatice Bengü Yıldız Çobanoğlu², Bayram Toraman³, Ersan Kalay³

¹Karadeniz Technical University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biology, Trabzon, Türkiye

²Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Trabzon, Türkiye

³Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Trabzon, Türkiye

Objective: Congenital hearing loss occurs in 1/1,000 births, and more than 50% of these are due to genetic factors. Non-syndromic hearing loss accounts for ~70% of hearing loss caused by genetic factors. 70-80% of non-syndromic hearing loss is inherited autosomal recessively. 114 loci responsible for non-syndromic autosomal recessive hearing loss have been identified, and the genes responsible for 23 of these loci are not yet known. Our study aims to contribute to the process of elucidating the genetic etiology of non-syndromic autosomal recessive hearing-loss.

Materials-Methods: For this purpose, the responsible genetic pathology in four Turkish families TR-15, TR-33, TR-37, and TR-59, each with at least two affected individuals diagnosed with non-syndromic autosomal recessive hearing loss were investigated using whole-exome sequencing. Bioinformatic analyses of the sequencing data were performed using the open-access, web-based Galaxy Europe Platform, which does not require coding knowledge. The pathogenicity of the identified variants were assessed *in silico* using ACMG criteria, and their segregation within the family and the expression of candidate genes in the inner ear were examined.

Results: The previously reported c.1093C>T (p.Arg365*) variation on the *GPSM2* gene, which has been associated with hearing loss in family TR-37, was identified; two new variations, c.889C>T (p.Arg297Cys) and c.1921delG (p.Ala641Profs*13), were identified on the *TBC1D24* and *EPS8L2* genes, which have been associated with hearing loss in families TR-15 and TR-33, respectively. In family TR-59, the homozygous c.2554G>A (p.Ala852Thr) variation on the *DLGAP2* gene, which has not been previously associated with hearing loss, was identified as the strongest candidate for the genetic etiology in this family.

Discussion: The findings show that the mutation profile causing hearing loss in our population has not yet been fully elucidated at a level that can be used in the clinic and that there are new genes waiting to be identified.

Keywords: Hearing loss, non-syndromic hearing loss, whole exome sequencing

SS-26 \ Ülsertif Kolitte Anti-miR4661 ve Azatioprin ile Birlikte Pirinç Kepeği Yağı Uygulamalarının TLR-4/NF-κB/IL-6/IL-10/miR-4661 Yolağı Üzerinden İyileştirici Etkileri

Gizem Esenturk¹, Süheyla Esra Ozkocer², Ödül Eğritaş Gürkan³, Ece Konac¹

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyoloji AD, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara, Türkiye

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, DSS ile indüklenen ülsertif kolit (ÜK) modelinde azatioprin (AZA), pirinç kepeği yağı (RBO), AZA ve RBO kombinasyonu ile anti-miR-4661 uygulamalarının TLR4-NF-κB-IL6/IL10-miR4661 sinyal yolağı üzerindeki etkilerinin klinik, histopatolojik ve moleküler düzeyde incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Sekiz-on iki haftalık erkek C57BL/6 farelere %2,5 DSS verilerek ÜK modeli oluşturuldu (n=6/grup). Tedavi grupları şu şekilde ayrılmıştır: AZA, RBO, AZA+RBO, anti-miR-4661 ve tedavisiz ÜK grubu. DAI, kolon uzunluğu, histopatolojik skorlar ve qRT-PCR ile IL-6, IL-10, TLR-4, NF-κB, miR-4661 gen ifade düzeyleri değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde Pfaffl, Mann-Whitney-U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı (p<0,05).

Sonuçlar: Sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında, ÜK grubunda kolon uzunluğu kısalmış, DAI skoru yükselmiş ve histolojik skor yüksek düzeye ulaşmıştır (p<0.001). ÜK grubunda IL-10 ifadesi 2 kat azalırken, IL-6 (6 kat), miR-4661 (8 kat), NF-κB (3 kat) ve TLR-4 (25 kat) artmıştır (p<0.05). Tüm tedavi grupları ÜK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. AZA, RBO, AZA+RBO ve Anti-miR4661 uygulamalarında kolon uzunluğu artmış (p<0.0001), DAI skorları azalmış (p<0.01) ve histolojik iyileşme sağlanmıştır (RBO: p>0.05; diğerleri: p<0.05). Gen ekspresyon analizlerinde, AZA grubu IL-10'u 1.3 kat artırırken (p>0.05), IL-6, miR-4661, NF-κB ve TLR-4'ü sırasıyla 7, 3, 6 ve 9 kat azaltmıştır (p<0.05). RBO, IL-10'u 2 kat artırmış; IL-6 (4 kat; p<0.001), NF-κB (5 kat; p<0.0001), TLR-4 (5 kat; p<0.0001) ve miR-4661'yi (1.5 kat; p>0.05) düşürmüştür. Kombine AZA+RBO tedavisi IL-10'u 3 kat artırmış, IL-6, miR-4661, NF-κB ve TLR-4'ü sırasıyla 9, 9, 12 ve 26 kat baskılamıştır (p<0.001). Anti-miR4661 uygulaması ise IL-10'u 13 kat artırmış, IL-6 (4 kat), NF-κB (6 kat), miR-4661 (77 kat) ve TLR-4'ü (3 kat) azaltmıştır (p<0.001).

Tartışma: AZA ve RBO'nun kombine kullanımının TLR-4/NF-κB/IL-6/IL-10/miR-4661 sinyal yolağı üzerinde farklı etki mekanizmalarını hedefleyerek sinerjik fayda sağladığını ortaya koymaktadır. Anti-miR-4661'nin de aynı yolağı baskıladığı ve hedef gen olarak belirlenen IL-10 üzerinden inflamasyonu sınırladığı görülmüş, bu durum ÜK tedavisinde mikroRNA temelli stratejilerin potansiyelini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Ülsertif kolit, pirinç kepeği yağı, Anti-miR-4661, TLR-4/NF-κB sinyali, IL-10

SS-26 \ Ameliorative Effects of Anti-miR-4661 and Azathioprine in Combination with Rice Bran Oil on the TLR-4/NF-κB/IL-6/IL-10/miR-4661 Pathway in Ulcerative Colitis

Gizem Esenturk¹, Süheyla Esra Ozkocer², Ödül Eğritaş Gürkan³, Ece Konac¹

¹Gazi University Faculty of Medicine, Basic Medical Sciences, Department of Medical Biology, Ankara

²Gazi University Faculty of Medicine, Basic Medical Sciences, Department of Histology and Embryology, Ankara

³Gazi University Faculty of Medicine, Internal Medicine, Child Health and Diseases, Ankara

Objective: This study aimed to investigate the effects of azathioprine (AZA), rice bran oil (RBO), AZA combined with RBO, and anti-miR-4661 administration on the TLR4-NF-κB-IL-6/IL-10-miR-4661 signaling pathway at the clinical, histopathological, and molecular levels in a dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis (UC) model.

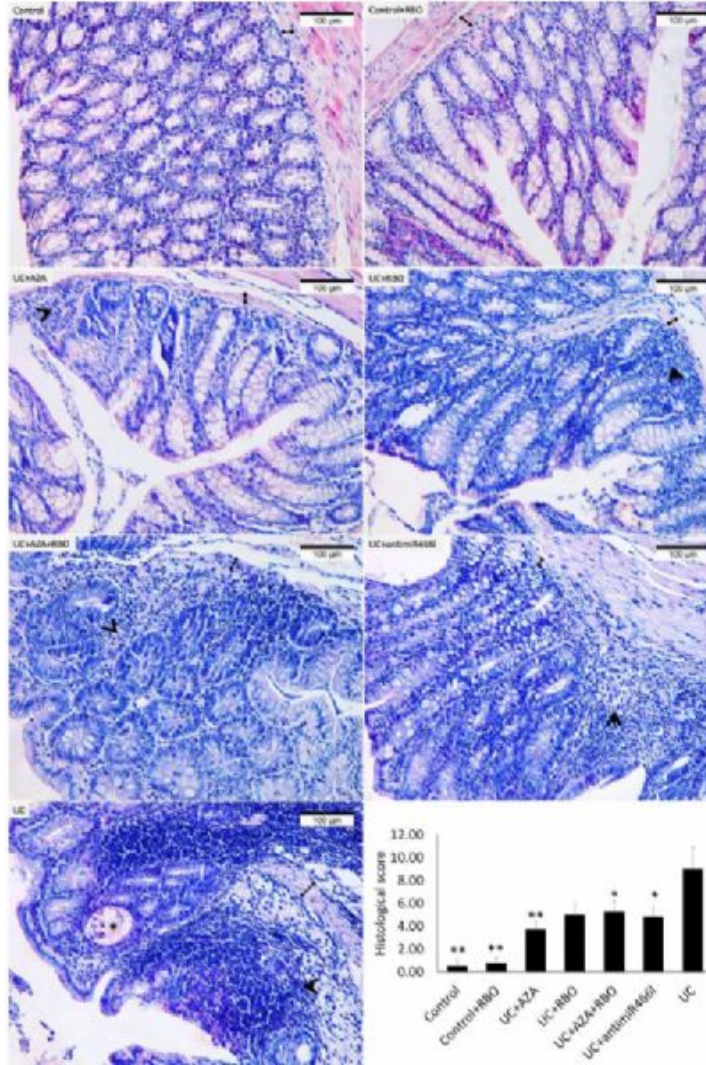
Materials-Methods: Male C57BL/6 mice (8-12 weeks old) were administered 2.5% DSS to induce a UC model (n = 6/group). The treatment groups were as follows: AZA, RBO, AZA+RBO, anti-miR-4661, and untreated UC. Disease activity index (DAI), colon length, histopathological scores, and gene expression levels of IL-6, IL-10, TLR-4, NF-κB, and miR-4661 were evaluated by qRT-PCR. Statistical analyses were performed using the Pfaffl method, Mann-Whitney U, and Kruskal-Wallis tests (p < 0.05).

Results Compared to healthy controls, the UC group showed shortened colon length, elevated DAI and histological scores (p<0.001), with IL-10 reduced twofold and IL-6 (6-fold), miR-4661 (8-fold), NF-κB (3-fold), and TLR-4 (25-fold) upregulated (p < 0.05). All treatments significantly improved outcomes versus UC (p<0.05). AZA, RBO, AZA+RBO, and anti-miR-4661 increased colon length (p<0.0001), lowered DAI (p<0.01), and improved histology (RBO: p>0.05; others: p<0.05). Gene expression analysis showed AZA increased IL-10 (1.3-fold; p>0.05) and decreased IL-6 (7-fold), miR-4661 (3-fold), NF-κB (6-fold), and TLR-4 (9-fold) (p<0.05). RBO elevated IL-10 (2-fold) and reduced IL-6 (4-fold; p<0.001), NF-κB (5-fold; p<0.0001), TLR-4 (5-fold; p<0.0001), and miR-4661 (1.5-fold; p>0.05). AZA+RBO further enhanced IL-10 (3-fold) while strongly suppressing IL-6 (9-fold), miR-4661 (9-fold), NF-κB (12-fold), and TLR-4 (26-fold) (p<0.001). Anti-miR-4661 most effectively increased IL-10 (13-fold) and markedly decreased IL-6 (4-fold), NF-κB (6-fold), miR-4661 (77-fold), and TLR-4 (3-fold) (p<0.001).

Discussion: The findings demonstrate that the combined use of AZA and RBO exerts synergistic benefits on the TLR-4/NF-κB/IL-6/IL-10/miR-4661 signaling pathway by targeting distinct mechanisms. Anti-miR-4661 also suppressed this pathway and limited inflammation primarily through IL-10, its predicted target gene, highlighting the potential of microRNA-based strategies in UC treatment.

Keywords: Ulcerative colitis, rice bran oil, Anti-miR-4661, TLR-4/NF-κB signaling, IL-10

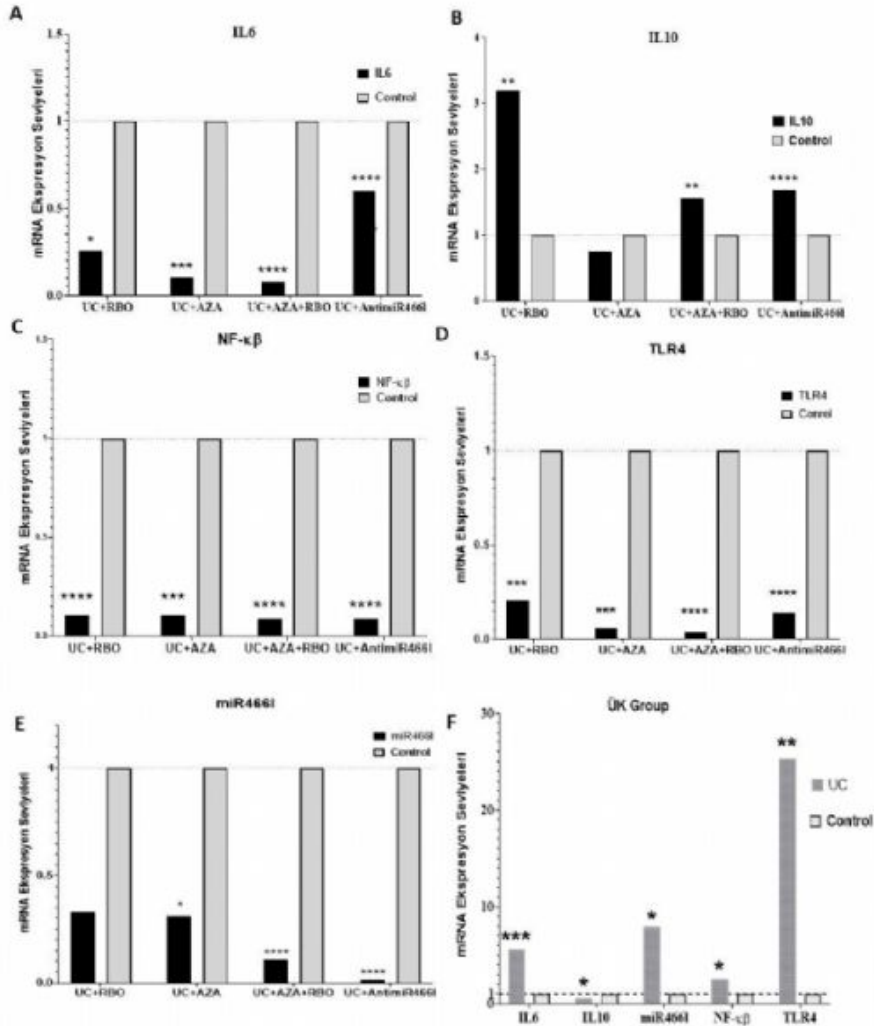
Kolon dokularının histolojik incelemesi (H&E boyası, 100 µm ölçek çubuğu).
Histological examination of colon tissues (H&E stain, 100 µm scale bar)



Kontrol ve Kontrol+RBO gruplarında normal kript yapısı ve sağlam epitel tabakası gözlenmektedir. UC grubunda mukozal bütünlüğün bozulduğu, yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu (ok başı), kript distorsiyonu ve ülserasyon (*) dikkat çekmektedir. UC+AZA ve UC+RBO gruplarında inflamasyon kısmen azalmış, kript yapısı daha düzenli izlenmiştir. UC+AZA+RBO grubunda inflamatuvar hücre infiltrasyonunun belirgin şekilde azaldığı ve mukozal bütünlüğün korunduğu görülmektedir. UC+antimR466l grubunda ise inflamatuvar hücre infiltrasyonu devam etmekte ve histolojik bozulma UC grubuna benzer şekilde gözlenmektedir. Alt panelde gruplara ait histolojik skorlamalar gösterilmiştir; UC grubunda en yüksek skor gözlenirken, tedavi uygulanan gruplarda iyileşme saptanmıştır. Histolojik skoru UC grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olan gruplar "*" ile işaretlenmiştir (* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$).

Normal crypt structure and intact epithelial layer were observed in the Control and Control+RBO groups. In the UC group, disruption of mucosal integrity, dense inflammatory cell infiltration (arrowhead), crypt distortion, and ulceration (*) were noted. Inflammation was partially reduced in the UC+AZA and UC+RBO groups, and the crypt structure was more regular. In the UC+AZA+RBO group, inflammatory cell infiltration was significantly reduced, and mucosal integrity was preserved. In the UC+antimR466l group, inflammatory cell infiltration continued, and histological deterioration was similar to the UC group. Histological scores for each group are shown in the lower panel; the highest score was observed in the UC group, while improvement was observed in the treated groups. Groups with statistically significant differences in histological scores compared to the UC group are marked with "*" (* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$).

Şekil 2. UC gruplarında farklı tedavilerin IL6, IL10, NF- κ B, TLR4 ve miR-466l ekspresyonları üzerine etkileri.
Figure 2. Effects of different treatments on IL6, IL10, NF- κ B, TLR4, and miR-466l expression levels in UC groups.



(A) IL6 ekspresyonu; UC+RBO grubunda anlamlı artış, UC+AZA grubunda ise belirgin azalma göstermiştir. UC+AZA+RBO ve UC+AntimiR466l gruplarında ekspresyon artışı izlenmiştir. (B) IL10 ekspresyonu; UC+RBO grubunda düşük düzeyde artış gözlenirken, UC+AZA, UC+AZA+RBO ve özellikle UC+AntimiR466l gruplarında anlamlı yükselme saptanmıştır. (C) NF- κ B ekspresyonu; tüm tedavi gruplarında baskılanmış, en belirgin azalma UC+AZA+RBO kombinasyonunda izlenmiştir. (D) TLR4 ekspresyonu; UC+RBO ve UC+AZA gruplarında azalma gösterirken, UC+AntimiR466l grubunda anlamlı artış görülmüştür. (E) miR-466l ekspresyonu; UC+RBO grubunda yüksek, UC+AZA grubunda kısmen düşük, UC+AZA+RBO ve UC+AntimiR466l gruplarında ise belirgin baskılanmış düzeydedir. (F) UC grubu, kontrol grubuna göre kıyaslandığında gen ekspresyon karşılaştırması; IL6, IL10, miR-466l ve NF- κ B artmış, TLR4 ekspresyonu ise en yüksek seviyede bulunmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyleri: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

(A) IL6 expression: a significant increase was observed in the UC+RBO group, while a marked decrease was seen in the UC+AZA group. Increased expression was also detected in the UC+AZA+RBO and UC+AntimiR466l groups. (B) IL10 expression: a slight increase was observed in the UC+RBO group, whereas significant elevations were detected in the UC+AZA, UC+AZA+RBO, and especially in the UC+AntimiR466l groups. (C) NF- κ B expression: suppressed in all treatment groups, with the most pronounced decrease observed in the UC+AZA+RBO combination group. (D) TLR4 expression: decreased in the UC+RBO and UC+AZA groups, whereas a significant increase was observed in the UC+AntimiR466l group. (E) miR-466l expression: high in the UC+RBO group, partially decreased in the UC+AZA group, and markedly suppressed in the UC+AZA+RBO and UC+AntimiR466l groups. (F) Comparison of the UC group with the control group: IL6, IL10, miR-466l, and NF- κ B were increased, while TLR4 expression was found at the highest level. Statistical significance levels: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

SS-28 \ UGT1A4 rs2011404:T>C Polimorfizminin Epilepsi Hastalarında Antiepileptik İlaç Direncine Etkisi

Kübra Çiğdem Pekkoç Uyanık¹, Zeynep Gizem Todurga Seven², Erhan Raşit Agay³

¹Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, İstanbul, Türkiye; T.C. Sağlık Bakanlığı, Sinan Sıpa Aile Sağlığı Merkezi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen epilepsi hastalarının yaklaşık %70'inin doğru tanı ve tedavi ile nöbet geçirmeden yaşayabileceği tahmin edilmektedir. Antiepileptik ilaçların (AEİ) farmakokinetiğini modüle eden genetik varyasyonlar, terapötik yanıtları potansiyel olarak etkileyebilir. UGT1A4 ve CYP2C9, AED'lerin metabolizmasında rol oynayan enzimlerdir ve bu enzim genlerindeki polimorfizmler, ilaç etkinliğinde değişikliklere yol açarak tedavi sonuçlarını etkileyebilir.

Gereç-Yöntem: Hedefli yeni nesil dizileme (tNGS) kullanılarak, monoterapi veya politerapi AEİ'lar (valproik asit ve/veya lamotrijin) kullanan 16 epilepsi hastasının genomik DNA'sında UGT1A4 ve CYP2C9 genlerinin moleküler genotipleme analizi gerçekleştirilmiştir. Hastalar, nöbet sıklığına göre sık nöbet geçiren ve nadiren nöbet geçiren olarak iki gruba ayrılmıştır.

Sonuçlar: Epilepsi hastalarında UGT1A4 ve CYP2C9 genlerinde iki sinonim, iki 3' UTR, dört intronik, iki missense ve bir splice polipirimidin varyasyonları dahil olmak üzere 11 polimorfizm tespit ettik. UGT1A4 geni rs2011404:T>C polimorfizminin genotipik modelde (TT vs. CC) dirençli AEİ yanıtı ile ilişkili olduğu bulunmuştur ($p=0,022$). Resesif modelde (TT+TC vs. CC), TT+TC taşıyıcılarında dirençli AEİ yanıtı riskinin arttığı görülmüştür ($p=0,035$). Ayrıca, allelik modelde T alleli, C alleleline kıyasla dirençli AED yanıtı ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur ($p=0,005$) (Şekil 1).

Tartışma: Bulgularımız, UGT1A4 geni rs2011404:T>C polimorfizminin epilepsi hastalarında dirençli AEİ yanıtı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: CYP2C9, farmakogenetik, polimorfizm, UGT1A4, yeni nesil dizileme

SS-28 \ Impact of UGT1A4 rs2011404:T>C Polymorphism on Antiepileptic Drug Resistance in Epilepsy Patients

Kübra Çiğdem Pekkoç Uyanık¹, Zeynep Gizem Todurga Seven², Erhan Raşit Agay³

¹Haliç University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İstanbul, Türkiye

²İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, İstanbul, Türkiye

³İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, İstanbul, Turkey; Republic of Turkey Ministry of Health, Sinan Sıpa Family Health Centre, İstanbul, Türkiye

Objective: Affecting millions of people worldwide, it is estimated that approximately 70% of people with epilepsy can live seizure-free lives with proper diagnosis and treatment. Genetic variations that modulate the pharmacokinetics of antiepileptic drugs (AEDs) can potentially influence therapeutic responses. UGT1A4 and CYP2C9 are enzymes involved in the metabolism of AEDs, and polymorphisms within these genes may lead to altered drug efficacy, thereby impacting treatment outcomes.

Materials-Methods: Targeted next-generation sequencing (tNGS) was used to perform molecular genotyping analysis of the UGT1A4 and CYP2C9 genes in genomic DNA from 16 epilepsy patients using monotherapy or polytherapy AEDs (valproic acid and/or lamotrigine). Based on seizure frequency, patients were categorized into two groups: persistent and rare.

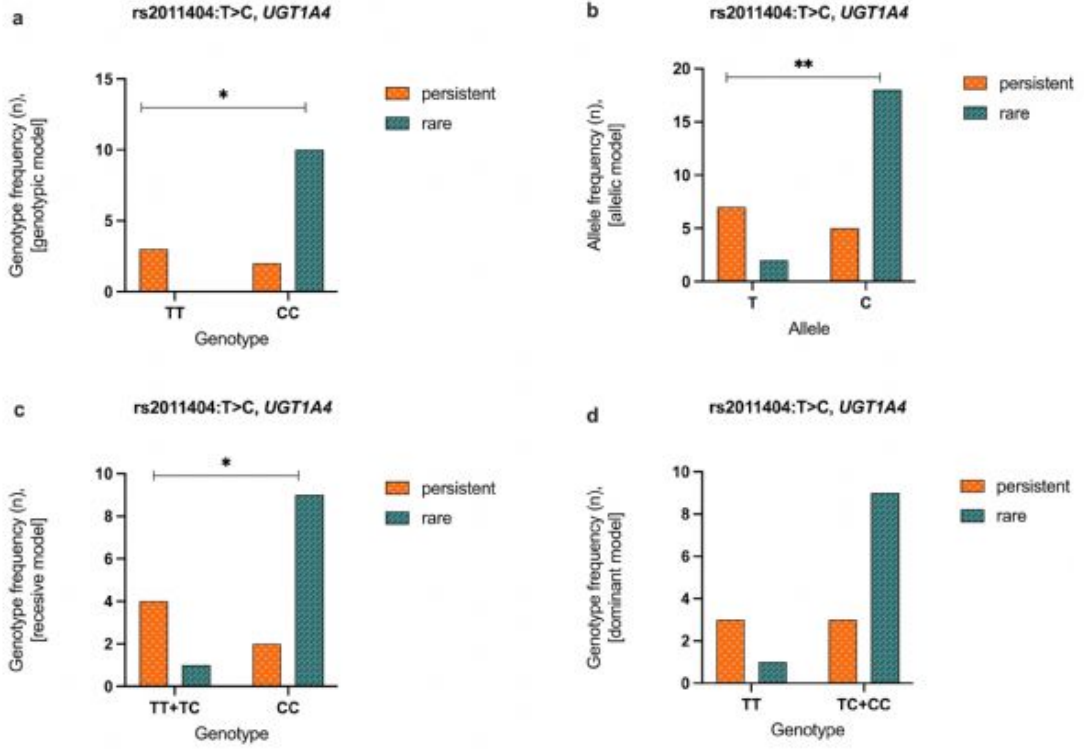
Results: We detected 11 polymorphisms in the UGT1A4 and CYP2C9 genes, including two synonymous, two 3' UTR, four intronic, two missense, and one splice polypyrimidine tract variations in epilepsy patients. UGT1A4 gene rs2011404:T>C polymorphism with the genotypic model (TT vs. CC) demonstrated a significant association with the persistent AEDs response ($p=0.022$). In the recessive model (TT+TC vs. CC), an increased risk of resistant AED response was observed in TT+TC carriers ($p=0.035$). Moreover, the allelic model showed that the T allele was significantly associated with an increased risk of the persistent AEDs response compared to the C allele variant ($p=0.005$) (Figure 1).

Discussion: Our findings suggest that the UGT1A4 gene rs2011404:T>C polymorphism may be associated with resistant AEDs response among epilepsy patients.

Keywords: CYP2C9, pharmacogenetics, next generation sequencing, polymorphism, UGT1A4

Şekil 1. Epilepsi hastalarında ilaç yanıtına göre UGT1A4 geni rs2011404 varyasyonunun genotipik, dominant, resesif ve alelik modelleri.

Figure 1. Genotypic, dominant, recessive, and allelic models of UGT1A4 gene rs2011404 variation according to drug response in epilepsy patients.



SS-29 \ Mardin İlinde Beta Talasemi Majör Profili; Demir Birikiminin Karaciğer Fonksiyonlarına Yansıması

Hasret Ecevit Öztürk¹, Menderes Yusuf Terzi², Erdal Tunç¹, Özhan Orhan³, Gül Şahika Gökdemir⁴

¹Mardin Artuklu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Mardin, Türkiye

²Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Hatay, Türkiye

³Mardin Artuklu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Mardin, Türkiye

⁴Mardin Artuklu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Fizyoloji AD, Mardin, Türkiye

Amaç: Bu çalışmanın amacı, demir birikiminin karaciğer fonksiyon testleri üzerindeki etkilerini inceleyerek Mardin ilindeki beta talasemi majör hastalarının profilini değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Bu çalışma, Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki 22 beta talasemi majör hastasının verilerinin analizine dayanan retrospektif bir araştırmadır. Bu çalışma, Mardin Artuklu Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Başkanlığı'na onaylanmıştır (Etik Kurul Onay No/Tarih: 2025/9-34/09.09.2025). Serum ferritin düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri [aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT)], bilirubin alt parametreleri [total, direkt ve indirekt bilirubin] ile C-reaktif protein (CRP) düzeyleri arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Verilerin analizinde GraphPad Prism 8 paket programı (Version 8.0.2 for Windows, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) kullanılmıştır. **Sonuçlar:** Yapılan analizler neticesinde yüksek ferritin düzeyleri ile serum AST ve ALT düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon gözlenmiştir ($p<0.05$). Ayrıca, AST ve ALT düzeyleri ile CRP düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($p<0.05$).

Tartışma: AST ve ALT, karaciğer hasarının güvenilir biyobelirteçleri olarak kabul edilmekte olup; karaciğer, vücutta başlıca demir deposu olmasının yanı sıra demirin temel taşıyıcı proteini transferrini sentezlemesi ve demir homeostazını düzenleyen hormon hepsidini salgılaması nedeniyle demir kaynaklı toksisitenin başlıca hedef organı konumundadır. Bulgularımız, bozulmuş karaciğer fonksiyon testlerinin inflamatuvar süreçlerle yakından ilişkili olduğunu göstermekte ve kronik transfüzyon tedavisine bağlı demir birikiminin beta talasemi majör hastaları üzerinde olumsuz etkilerini ortaya koymaktadır. Bu durum, demir şelasyon tedavisinin zamanında ve etkin bir şekilde uygulanmasının önemini vurgulamaktadır. İlave klinik parametrelerin incelenmesi ile birlikte, örneklem büyüklüğünün artırılması ve uygun kontrol gruplarıyla karşılaştırmalı analizlerin gerçekleştirilmesi, bulguların klinik anlam ve önemini daha net ortaya konmasına olanak sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Beta talasemi majör, transfüzyon, demir birikimi, karaciğer fonksiyon testleri

SS-29 \ Beta Thalassemia Major Profile in Mardin Province: The Impact of Iron Overload on Liver Functions

Hasret Ecevit Öztürk¹, Menderes Yusuf Terzi², Erdal Tunç¹, Özhan Orhan³, Gül Şahika Gökdemir⁴

¹Mardin Artuklu University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Mardin, Türkiye

²Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Hatay, Türkiye

³Mardin Artuklu University, Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Mardin, Türkiye

⁴Mardin Artuklu University, Faculty of Medicine, Department of Medical Physiology, Mardin, Türkiye

Objective: The aim of this study is to evaluate the profile of beta thalassemia major patients in Mardin province by examining the effects of iron accumulation on liver function tests.

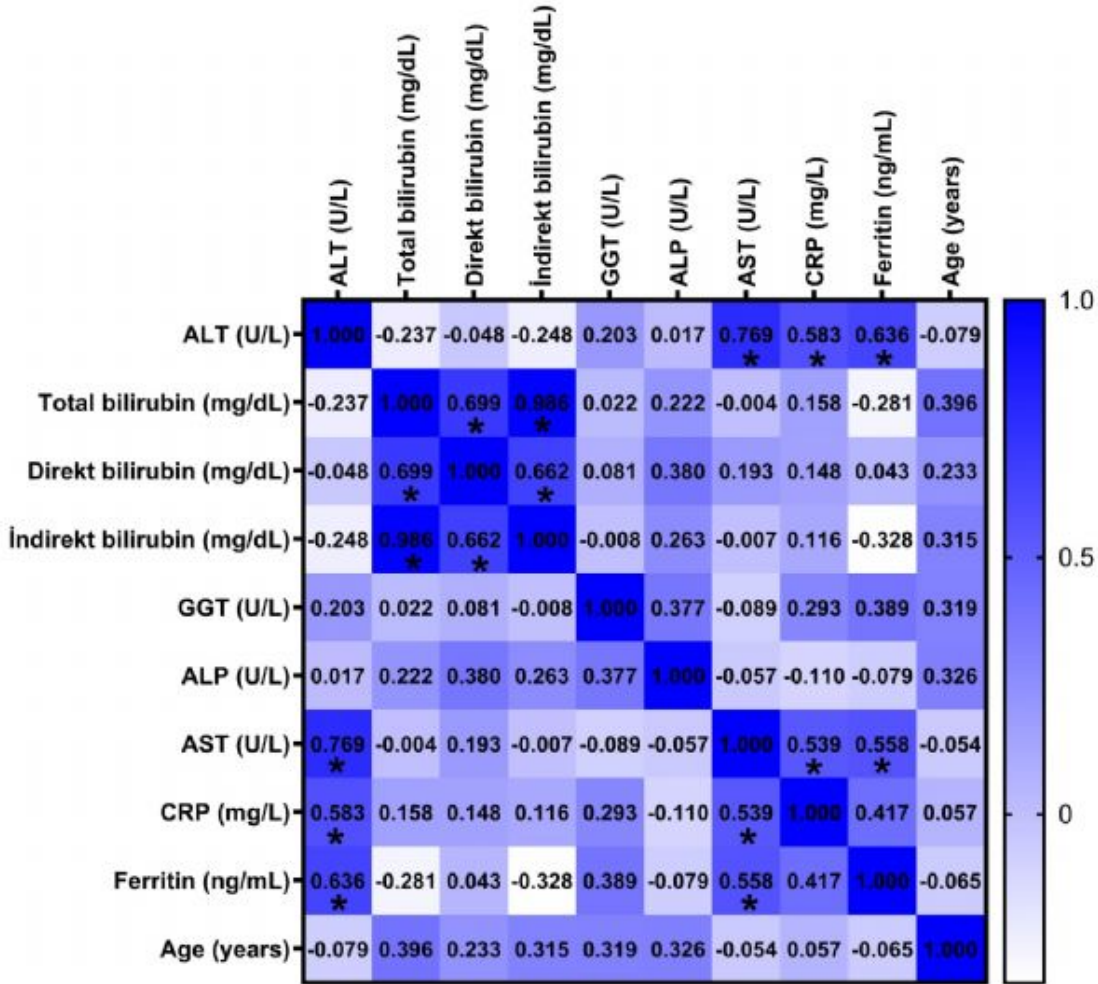
Materials-Methods: This is a retrospective study based on the analysis of data of 22 beta thalassemia major patients in Mardin Training and Research Hospital. The study was approved by the Scientific Research and Publication Ethics Committee of Mardin Artuklu University (Ethics Committee Approval No/Date: 2025/9-34/09.09.2025). The correlation between serum ferritin levels and liver function tests [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT)], bilirubin subparameters [total, direct, and indirect bilirubin], and C-reactive protein (CRP) levels of the patients was evaluated. GraphPad Prism 8 package program (Version 8.0.2 for Windows, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) was used to analyze the data.

Results: A significant positive correlation was observed between high ferritin levels and serum AST and ALT levels ($p<0.05$). Additionally, there was a significant positive correlation of CRP with AST and ALT levels ($p<0.05$).

Discussion: AST and ALT are considered reliable biomarkers of liver damage, and the liver, as the primary storage organ for iron, is also responsible for synthesizing transferrin, the main iron transport protein, and secreting hepcidin, a hormone that regulates iron homeostasis. Therefore, the liver is a key target organ for iron-induced toxicity. Our findings demonstrate that impaired liver function tests are closely associated with inflammatory processes and reveal the negative impact of chronic transfusion therapy-induced iron overload on patients with beta-thalassemia major. This highlights the importance of timely and effective iron chelation therapy. The inclusion of additional clinical parameters, along with larger sample size and comparative analysis with appropriate control groups, will provide clearer insights into the clinical significance and relevance of these findings.

Keywords: Beta thalassemia major, Transfusion, Iron overload, Liver function tests

Şekil 1. \ Figure 1.



Serum ferritin düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri [aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT)], bilirubin alt parametreleri [total, direkt ve indirekt bilirubin] ile C-reaktif protein (CRP) düzeyleri arasındaki korelasyon analizi.

Correlation analysis between serum ferritin levels, liver function tests [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT)], bilirubin subparameters [total, direct, and indirect bilirubin], and C-reactive protein (CRP) levels.

Tablo 1.

Parametre	Beta-talasemi majör (N=21)	Referans aralığı
Cinsiyet (n (%))		
Kadın (K)	10 (47.6)	N/A
Erkek (E)	11 (52.4)	N/A
Yaş (yıl)	9.0 (2.0-17.0)	N/A
Kan grubu (n(%))		
O Rh(+)	9 (42.8)	N/A
O Rh(-)	1 (4.8)	N/A
A Rh(+)	5 (23.8)	N/A
B Rh(+)	3 (14.2)	N/A
B Rh(-)	1 (4.8)	N/A
AB Rh(+)	1 (4.8)	N/A
AB Rh(-)	1 (4.8)	N/A
Ferritin (ng/mL)	1618 (537.4-10258)	10 - 291
CRP (mg/L)	2.7 (0.2-15.6)	0.1 - 5
ALT (U/L)	23.0 (5.0-221.0)	10 - 49
AST (U/L)	43.5 (19.0-157.0)	1 - 49
GGT (U/L)	14.0 (2.0-84.0)	1 - 38
ALP (U/L)	181.0 (87.0-585.0)	191 - 450
Direkt bilirubin (mg/dL)	0.7 (0.2-1.1)	0.01 - 0.3
İndirekt bilirubin (mg/dL)	1.3 (0.4-4.5)	N/A
Total bilirubin (mg/dL)	2.0 (0.7-5.0)	0.3 - 1.2

Pediyatrik beta-talasemi majör hastalarının demografik ve biyokimyasal değerleri

Table 1.

Parameter	Beta-thalassemia major (N=21)	Reference range
Gender (n (%))		
Female (F)	10 (47.6)	N/A
Male (M)	11 (52.4)	N/A
Age (year)	9.0 (2.0-17.0)	N/A
Blood type (n (%))		
O Rh(+)	9 (42.8)	N/A
O Rh(-)	1 (4.8)	N/A
A Rh(+)	5 (23.8)	N/A
B Rh(+)	3 (14.2)	N/A
B Rh(-)	1 (4.8)	N/A
AB Rh(+)	1 (4.8)	N/A
AB Rh(-)	1 (4.8)	N/A
Ferritin (ng/mL)	1618 (537.4-10258)	10 - 291
CRP (mg/L)	2.7 (0.2-15.6)	0.1 - 5
ALT (U/L)	23.0 (5.0-221.0)	10 - 49
AST (U/L)	43.5 (19.0-157.0)	1 - 49
GGT (U/L)	14.0 (2.0-84.0)	1 - 38
ALP (U/L)	181.0 (87.0-585.0)	191 - 450
Direct bilirubin (mg/dL)	0.7 (0.2-1.1)	0.01 - 0.3
Indirect bilirubin (mg/dL)	1.3 (0.4-4.5)	N/A
Total bilirubin (mg/dL)	2.0 (0.7-5.0)	0.3 - 1.2

Demographic and biochemical values of the pediatric beta-thalassemia major.

SS-30 \ HER2 Pozitif Meme Kanseri miR-770-5p'nin HER2/KDM5B Eksenindeki Düzenleyici Rolü: Biyoinformatik ve Deneysel Kanıtlar

Senem Noyan¹, Hakan Gürdal², Alp Can³, Bala Gür Dedeoğlu¹

¹Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü & Sisbiyotek İleri Araştırma Birimi, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara, Türkiye

Amaç: Meme kanseri alt tiplerinin yaklaşık %20'sini oluşturan HER2 pozitif (HER2⁺) meme kanseri, agresif klinik seyri ve kötü prognoz ile karakterizedir. Güncel tedavi stratejileri, HER2'ye yönelik ajanların yeni kombinasyonları ve etkinliğini artırmaya yönelik moleküller üzerine odaklansa da, son dönemde düzensiz mikroRNA (miRNA) ekspresyonları ve gen promotör bölgelerinde görülen anormal metilasyon gibi epigenetik değişimlerin, ilaç direncinin gelişiminde ve tedavi yanıtının belirlenmesinde önemli rol oynadığı ortaya konmuştur.

Yöntem: Bu çalışma, meme kanserinde tümör baskılayıcı olarak bilinen miR-770-5p'nin KDM5B-HER2 sinyal yolunu nasıl düzenlediğini ve trastuzumab direncine nasıl katkı sağladığını araştırmayı amaçlamaktadır. Bu hipotezin test edilmesi amacıyla, hem trastuzumab-duyarlı hem de dirençli HER2 pozitif meme kanseri hücre hatlarında gerçek zamanlı hücre morfolojisi analizleri ve epitel-mezenkimal geçiş (EMT) profillemeleri gerçekleştirilmiştir. Ayrıca miR-770-5p aracılı KDM5B/HER2 ekseninin düzenlenmesi; Western blot, RNA-FISH, lusiferaz analizi ve biyoinformatik yaklaşımlar ile detaylı biçimde incelenmiştir.

Sonuç: HER2 pozitif meme kanseri hücrelerinde miR-770-5p ekspresyonunun anlamlı düzeyde azaldığı, buna karşılık KDM5B ekspresyonunun belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiştir. KDM5B ile HER2 ekspresyonu arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiş; fonksiyonel deneyler, miR-770-5p'nin doğrudan KDM5B'yi hedefleyerek onun ekspresyonunu baskıladığını doğrulamıştır. Ayrıca miR-770-5p'nin, KDM5B/HER2 eksenini modüle ederek trastuzumab-dirençli hücrelerde proliferasyonu azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, hem duyarlı hem de dirençli hücrelerde HER2 ekspresyonunun düzenlenmesinde KDM5B/TCF12/Grb7 sinyal yolunun rolü ortaya konmuştur.

Tartışma: HER2 hedefli tedavilerde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, tedavi stratejilerinin optimize edilmesi ve kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesi hâlâ önemli bir klinik ihtiyaçtır. Direnç mekanizmalarının anlaşılması, tedavi etkinliğinin artırılması, toksisite düzeylerinin azaltılması ve öngörücü biyobelirteçlerin tanımlanması bu bağlamda kritik öneme sahiptir. miR-770-5p ve KDM5B'yi içeren ve HER2 ile Grb7 ekspresyonunu düzenleyen bu eksen, HER2 pozitif meme kanseri alt tipinde gelecek araştırmalar için umut vaat eden bir hedef olarak öne çıkmakta ve daha etkili, kişiye özel tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilecek potansiyel bir hedef sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: HER2+ meme kanseri, KDM5B/HER2 eksenini, miR-770-5p, trastuzumab

SS-30 \ miR-770-5p Regulates the HER2-KDM5B Axis in HER2+ Breast Cancer: Combined In Silico and Experimental Validation

Senem Noyan¹, Hakan Gürdal², Alp Can³, Bala Gür Dedeoğlu¹

¹Ankara University, Biotechnology Institute, Ankara, Türkiye

²Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Ankara, Türkiye

³Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Ankara, Türkiye

Objective: HER2-positive (HER2⁺) breast cancer, which accounts for approximately 20% of all breast malignancies, is characterized by an aggressive clinical course and poor prognosis. While current therapeutic strategies focus on improving efficacy through novel agents and rational combinations of HER2-targeted therapies, emerging evidence highlights the role of dysregulated microRNAs and epigenetic alterations—such as aberrant promoter methylation—in mediating drug resistance and influencing treatment response.

Methods: This study aims to elucidate how miR-770-5p, a known tumor suppressor in breast cancer, modulates the KDM5B-HER2 signaling axis and contributes to trastuzumab resistance. To test this hypothesis, time-lapse imaging-based cell morphology assessments and epithelial-mesenchymal transition (EMT) profiling were performed in both trastuzumab-sensitive and -resistant HER2-positive breast cancer cell lines. The miR-770-5p-mediated regulation of the KDM5B/HER2 axis was further investigated through a combination of Western blotting, RNA fluorescence in situ hybridization (RNA-FISH), luciferase reporter assays, and in silico analyses.

Results: miR-770-5p expression was markedly reduced in HER2-positive breast cancer cells, whereas KDM5B was found to be highly expressed. A negative correlation between KDM5B and HER2 expression was observed, and functional assays confirmed that miR-770-5p directly targets KDM5B, leading to its downregulation. Notably, miR-770-5p attenuated cell proliferation in trastuzumab-resistant cells through modulation of the KDM5B/HER2 regulatory axis. Moreover, the involvement of the KDM5B/TCF12/Grb7 signaling cascade in regulating HER2 expression was demonstrated in both trastuzumab-sensitive and -resistant models.

Discussion: Despite significant progress in HER2-targeted therapies, optimizing treatment strategies and personalizing care remain critical challenges that necessitate continued investigation into resistance mechanisms, therapeutic efficacy, toxicity reduction, and the identification of predictive biomarkers. The regulatory axis involving miR-770-5p and KDM5B, which modulates HER2 and Grb7 expression in HER2-positive breast cancer, represents a promising avenue for future research. This pathway holds potential to guide the development of more personalized and effective therapeutic strategies tailored to this breast cancer subtype.

Keywords: HER2+ breast cancer, KDM5B/HER2 axis, miR-770-5p, trastuzumab

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (DOSAP) tarafından desteklenmiştir (Proje No: TDS-2022-2401).

Acknowledgment: This work was supported by Ankara University Scientific Research Projects Coordination Unit (DOSAP, Project number: TDS-2022-2401).

SS-31 \ Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Taksan Direncinin Kırılmasında Menin-mTOR Ekseninin Hedeflenmesi

İpek Bulut¹, Buse Cevatemre², Neslihan Yuksel Catal³, Hamzah Syed², Tamer Onder², Ceyda Acilan²

¹Koç Üniversitesi, Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

³Koç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

Amaç: Prostat kanseri temel olarak androjenlerle ilişkili bir hastalıktır ve androjen yoksunluk tedavisi (ADT) bu kanser için öncelikli tedavi yöntemidir. Ancak, hastaların çoğu zamanla ADT'ye yanıt vermeyen, kastrasyona dirençli prostat kanserine (CRPC) ilerler. Bu aşamada, yaygın bir seçenek olan taksan bazlı kemoterapi (ör: Doseetaksel-Dtx) sıklıkla direnç geliştirerek tedavi başarısını sınırlar. Bu çalışmada, CRPC'deki Doseetaksel direncini (DtxR) sürdüren epigenetik mekanizmaları araştırdık.

Gereç, Yöntem ve Sonuçlar: Doz artırma stratejisi kullanarak DtxR Du145 ve 22Rv1 hücre modellerini oluşturduk ve fenotiplerini doğruladık. Yaptığımız epigenetik ilaç taraması, MLL-Menin ve MLL-WDR5 inhibitörlerinin, G2/M duraklamasını ve apoptozu tetikleyerek dirençli hücreleri yeniden duyarlı hale getirebildiğini gösterdi. Dirençli DtxR hücrelerinin, Menin'e güçlü bir bağımlılık gösterdiği, ancak ana hücrelerin bu durumdan etkilenmediği saptandı. Menin mutantlarıyla yapılan kurtarma deneyleri, LEDGF'nin dirençli hücreler için kritik bir hayatta kalma faktörü olduğunu ortaya koydu.

Ana hücrelerin ve Menin geninin susturulduğu DtxR hücrelerinin RNA dizilemesi, dirençle ilişkili sinyal yollarını belirledi. Gen kümesi zenginleştirme analizi, DtxR hücrelerinde mTOR sinyal yolunun aktifliğini, bu aktivasyonun Menin kaybıyla tersine döndüğünü gösterdi. Gen susturma deneyleri, direncin sürdürülmesinde mTOR'un esas olduğunu doğruladı. Dahası, Menin geni bulunmayan ana hücrelerin direnç kazanmaya daha az eğilimli olduğu, bunun da Menin'in bu fenotipin oluşmasındaki rolünü vurguladığı görüldü. Mekanistik olarak, Menin'in susturulması mTOR ekspresyonunu azalttı ve mTOR inhibitörü Torin-1 ile Doseetaksel arasındaki sinerjiyi artırdı. Menin'in geri kazandırılması, mTOR ekspresyonunu eski haline getirdi ve bu sinerjiyi ortadan kaldırdı. CUT&RUN yöntemiyle yapılan ChIP-dizileme analizleri, Menin'in mTOR promotörüne bağlandığını doğruladı. In vivo deneylerde, Menin'in yok edilmesi dirençli hücrelerin tümör oluşturma yeteneğini bozdu. Klinik veri setlerinin analizi ise metastatik CRPC'de Menin ve mTOR arasında bir ilişki olduğunu destekledi.

Tartışma: Sonuç olarak, Menin'in CRPC'de Doseetaksel direncine karşı merkezi bir epigenetik düzenleyici olduğu ve mTOR'un yukarı regülasyonu (ekspresyonunun artması) yoluyla dirençli hücrelerin hayatta kalmasını desteklediği ortaya çıkmıştır. Bulgularımız, ileri evre prostat kanserinde taksan direncini aşmak için yeni terapötik hedefler sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, doseetaksel direnci, epigenetik düzenleme, menin, mTOR Sinyal Yolu

SS-31 \ Targeting the Menin-mTOR Axis to Overcome Taxane Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer

İpek Bulut¹, Buse Cevatemre², Neslihan Yuksel Catal³, Hamzah Syed², Tamer Onder², Ceyda Acilan²

¹Koç University, Research Center for Translational Medicine, İstanbul, Türkiye

²Koç University, Faculty of Medicine, İstanbul, Türkiye

³Koç University, Graduate School of Health Sciences, İstanbul, Türkiye

Objective: Prostate cancer (PC) is primarily driven by androgens, with androgen deprivation therapy (ADT) as the frontline treatment. Nevertheless, most patients ultimately progress to castration-resistant prostate cancer (CRPC), a stage in which tumors become unresponsive to ADT. Although taxane-based chemotherapy, such as Docetaxel (Dtx), remains a standard option, resistance frequently develops and limits therapeutic benefit. Here, we investigated epigenetic mechanisms that sustain Docetaxel resistance (DtxR) in CRPC.

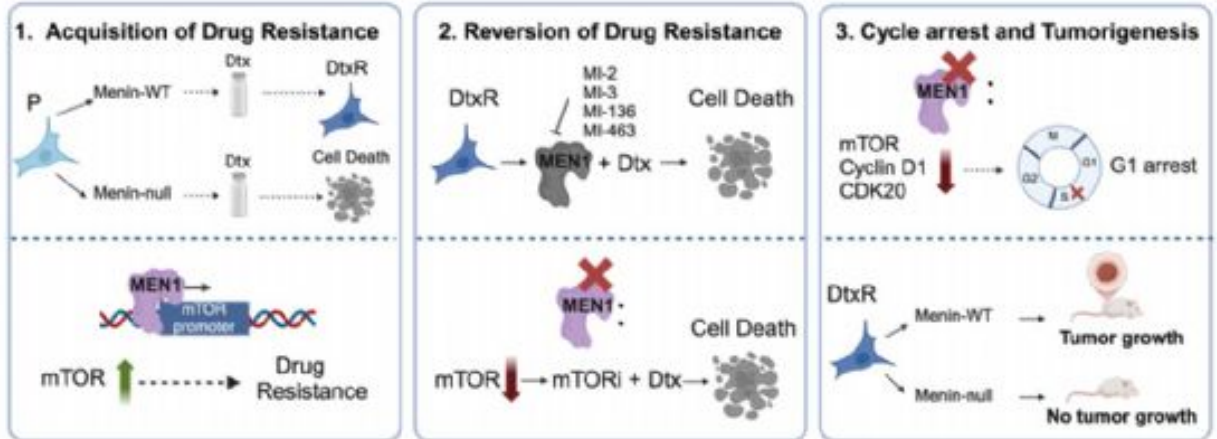
Materials-Methods: Using a dose-escalation strategy, we established DtxR Du145 and 22Rv1 cell models and confirmed their phenotype. An epigenetic drug screen identified MLL-Menin and MLL-WDR5 inhibitors as compounds capable of resensitizing resistant cells by inducing G2/M arrest and apoptosis. DtxR cells showed strong dependence on Menin, while parental cells were unaffected. Rescue experiments with Menin mutants further revealed LEDGF as a critical survival factor in resistant cells.

Results: RNA sequencing of parental and DtxR cells with Menin knockout highlighted pathways linked to resistance. Gene set enrichment analysis showed mTOR pathway activation in DtxR cells, reversed upon Menin loss. Silencing experiments confirmed that mTOR is essential for maintaining resistance. Moreover, parental cells lacking Menin were less prone to acquire resistance, underscoring its role in establishing this phenotype. Mechanistically, Menin knockout reduced mTOR expression and enhanced synergy between the mTOR inhibitor Torin-1 and Docetaxel. Restoring Menin reinstated mTOR expression and abrogated this synergy. ChIP-sequencing assays with the CUT&RUN method confirmed Menin binding to the mTOR promoter. In vivo, Menin depletion impaired the tumorigenicity of resistant cells, and analysis of clinical datasets supported a correlation between Menin and mTOR in metastatic CRPC.

Discussion: In conclusion, Menin emerges as a central epigenetic regulator of Docetaxel resistance in CRPC, supporting resistant cell survival through mTOR upregulation. Together, our findings highlight novel therapeutic targets to overcome taxane resistance in advanced prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer, docetaxel resistance, epigenetic regulation, menin, mTOR Signaling

Grafiksel Özet \ Graphical Abstract



P: Parental cell
 Dtx: Docetaxel
 DtxR: Docetaxel Resistant cell
 MEN1: Menin

SS-32 \ Erkek İnfertilitesinde Spermatozoal miR-574 Ekspresyonunun Değişimi

Sezgin Gunes¹, Neslihan Hekim¹, Ramazan Asci²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Samsun, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Samsun, Türkiye

Amaç: İdiyopatik erkek infertilitesinin patofizyolojisi geniş ölçüde araştırılmış olsa da epigenetik mekanizmaların katkısı büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır. Post-transkripsiyonel gen ekspresyonunu düzenleyen mikroRNA'ların spermatogenez ve kromatin organizasyonunda kritik rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, idiyopatik infertil erkeklerde sperm miR-574 ekspresyonunu fertil normospermik kontroller ile karşılaştırmak ve semen kalitesi ile kromatin bütünlüğüyle olan ilişkisini incelemektir.

Materyal-Metod: Bu vaka-kontrol çalışmasına 14 idiyopatik infertil hasta ve normal semen parametrelerine sahip 15 fertil kontrol olmak üzere toplam 29 erkek dâhil edilmiştir. Analizlerden önce spermatozoal RNA saflığını sağlamak amacıyla somatik hücreler uzaklaştırılmıştır. Semen analizi Dünya Sağlık Örgütü (2021) kriterlerine göre yapılmıştır. Kromatin kondensasyon analizi anilin mavisi boyamasıyla değerlendirilmiş, spermatozoal miR-574 ekspresyonu ise kantitatif revers transkripsiyon PCR (qRT-PCR) ile belirlenmiştir. Rölatif ekspresyon düzeyleri $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemiyle hesaplanmıştır.

Bulgular: İdiyopatik infertil erkeklerde sperm miR-574 ekspresyonu fertil kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($P=0,031$) ve 1,71 kat artış göstermiştir. Ayrıca, anilin mavisi pozitifliği ile gösterilen histonca zengin spermatozoa oranının infertil grupta kontrollere göre fazla olduğu belirlenmiştir ($P=0,002$). Korelasyon analizinde miR-574 ekspresyonu ile morfolojik olarak normal sperm yüzdesi arasında negatif bir ilişki saptanmıştır ($\rho = -0,465$, $P=0,022$).

Tartışma: Bulgular, miR-574'ün idiyopatik infertilite olgularında spermatogenezin bozulması ve kromatin yeniden şekillenmesinin değişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte miR-574'ün belirli infertilite alt gruplarını tanımlamada potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilmesi ve gelecekte terapötik araştırmalar için hedef oluşturabilmesi için ileri araştırmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: miR-574, idiyopatik erkek infertilitesi, sperm kromatin kondensasyonu, sperm epigenetiği

SS-32 \ Altered Spermatozoal miR-574 Expression in Male Infertility

Sezgin Gunes¹, Neslihan Hekim¹, Ramazan Asci²

¹Onokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Samsun, Türkiye

²Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Urology, Samsun, Türkiye

Aim: Although the pathophysiology of idiopathic male infertility has been widely investigated, the contribution of epigenetic mechanisms remains largely unclear. MicroRNAs, which regulate post-transcriptional gene expression, may play a critical role in spermatogenesis and chromatin organization. This study aimed to investigate sperm miR-574 expression in idiopathic infertile men compared with fertile normospermic controls, and to explore its association with semen quality and chromatin integrity.

Materials-Methods: A total of 29 men were enrolled in this case-control study, including 14 idiopathic infertile patients and 15 fertile controls with normal semen parameters. Prior to analysis, somatic cells were removed to ensure the purity of spermatozoal RNA. Semen analysis was performed according to the World Health Organization (2021) guidelines. Chromatin condensation status was evaluated using aniline blue staining, while spermatozoal miR-574 expression was quantified by quantitative reverse transcription PCR (qRT-PCR). Relative expression levels were calculated using the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method.

Results: Idiopathic infertile men showed significantly higher sperm miR-574 expression compared to fertile controls ($P=0.031$), corresponding to a 1.71-fold increase. Furthermore, a significantly greater proportion of spermatozoa with retained histones, as indicated by aniline blue positivity, was observed in the idiopathic group compared to controls ($P=0.002$). Correlation analysis revealed a negative association between miR-574 expression and the percentage of morphologically normal spermatozoa ($\rho = -0.465$, $P=0.022$).

Discussion: These findings suggest that aberrant expression of miR-574 may contribute to impaired spermatogenesis and altered chromatin remodeling in idiopathic infertility. However, further research is required to evaluate miR-574 as a potential biomarker in identifying specific infertility subgroups and to constitute a target for future therapeutic research.

Keywords: miR-574, idiopathic male infertility, sperm chromatin condensation, sperm epigenetics

SS-33 \ Açıklanamayan İnfertilitenin Arkaplanında Sperm Kromatin Organizasyonundaki Bozulmaların Rolü

Ayşegül Şavlı¹, Dudu Erkoç Kaya¹, Fatma Göktürk¹, Duygu Dursunoğlu², Murat Gül³, Hilal Arıkoğlu¹

¹Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Konya, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji AD, Konya, Türkiye

³Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Konya, Türkiye

Amaç: Spermatogenezin olgunlaşma adımı olan spermiogenez süreci birçok morfolojik ve moleküler olayın gerçekleştiği, arka planında çok sayıda faktör ve mekanizmanın iş gördüğü önemli bir aşamadır. Bu aşamanın en çarpıcı süreçlerinden biri sperme özgü olan histon-protamin yerdeğişimi ile gerçekleşen kromatin yeniden modellenmesidir. Çalışmamızda Türk toplumunda Protamin (PRM) 1 ve 2 gen ifade düzeylerinin ve gen ifade oranının erkek infertilitesi, açıklanamayan infertilite ve ilgili fenotiplerle ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Androloji Laboratuvarı'na rutin semen analizi için başvuran 17-45 yaş arası toplam 50 erkek birey dahil edildi. Bireylerin fertilitate durumları değerlendirildi ve spermiyogram analizleri yapıldı. Bu değerlendirmeler sonucunda bireyler fertilitate durumlarına göre 3 gruba ayrıldı; fertil grup (n=13), infertil grup (n=28) ve açıklanamayan infertilite (n=18). Bireylerin ejakulat örneklerinin plazmaları ayrılarak sperm hücreleri elde edildi. Sperm hücrelerinden qPCR yöntemi ile Protamin 1 ve 2 gen ifade düzeyleri analiz edildi.

Sonuçlar: Çalışmamızda bireylerin fertilitate durumlarına göre oluşturulan gruplar arasında PRM1 ve PRM2 gen ifade düzeylerinin CT ve Δ CT değerlerinin ve Δ CTPRM1/PRM2 oranlarının farklılıkları karşılaştırıldı. PRM1 gen ifadesinin fertilitate durumları üzerine herhangi bir etkisi tespit edilmezken PRM2 gen ifadesinin ve PRM1/PRM2 oranlarının fertil gruba ile hem infertil, hem de açıklanamayan infertil grupları arasında istatistik olarak anlamlı ilişkisi belirlendi ($p < 0,05$).

Tartışma: Çalışmamız ile ilk kez Türk erkeklerinde Protamin gen ifade düzeyleri araştırılmış ve infertiliteyle ilişkisi gösterilmiştir. Bulgularımız sperm genomunun bütünlüğünün korunmasında ve spermin fertilizasyon kabiliyetini kazanmasında kritik öneme sahip bir aşama olan kromatin yeniden modellenme aşamasında özellikle PRM2 gen ifadesinin belirleyici olduğunu desteklemektedir. Protaminler spermiogenezin en önemli moleküler oyuncuları olmakla beraber histon-protamin yerdeğişiminde ve sperm morfogenezinde birçok molekül ve mekanizma yer aldığından bu süreçlerin aydınlatılması, özellikle açıklanamayan infertilite durumlarını anlamaya ve yeni tedavi stratejileri geliştirmeye yardımcı olacaktır

Anahtar Kelimeler: Protamin 1, protamin 2, epigenetik, spermatogenez, açıklanamayan infertilite

SS-33 \ The Role of Altered Sperm Chromatin Organization in Unexplained Infertility

Ayşegül Şavlı¹, Dudu Erkoç Kaya¹, Fatma Göktürk¹, Duygu Dursunoğlu², Murat Gül³, Hilal Arıkoğlu¹

¹Selçuk University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Konya, Türkiye

²Selçuk University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Konya, Türkiye

³Selçuk University, Faculty of Medicine, Department of Urology, Konya, Türkiye

Objective: Spermiogenesis, the maturation stage of spermatogenesis, is a key process marked by extensive morphological and molecular changes regulated by diverse mechanisms. One of the most distinctive events is chromatin remodeling, characterized by the replacement of histones with protamines, unique to sperm. This study aimed to evaluate the expression levels and ratios of Protamine (PRM)1 and PRM2 genes in the Turkish population and to explore their association with male infertility, unexplained infertility, and related phenotypes.

Materials-Methods: Fifty men aged 17–45 who applied to Selçuk University Andrology Laboratory for routine semen analysis were included. Fertility status was assessed, and spermogram analyses were performed. Participants were divided into three groups: fertile (n=13), infertile (n=28), and unexplained infertility (n=18). Sperm cells were isolated from the ejaculate after plasma removal, and PRM1 and PRM2 gene expression levels were measured using qPCR.

Results: Differences in PRM1 and PRM2 expression – including CT, Δ CT values, and PRM1/PRM2 ratios – were compared between groups. PRM1 expression showed no significant relationship with fertility status, whereas PRM2 expression and the PRM1/PRM2 ratio were significantly different when comparing the fertile group with the infertile and unexplained infertility groups ($p < 0.05$).

Discussion: This study is the first to examine protamine gene expression in Turkish men and demonstrate its association with infertility. Findings suggest PRM2 expression plays a particularly critical role in chromatin remodeling, a key process for sperm genome integrity and fertilization capacity. Although protamines are major regulators of spermiogenesis, numerous additional molecules and pathways contribute to histone-to-protamine exchange and sperm morphogenesis. Further elucidation of these mechanisms may improve understanding of unexplained infertility and guide the development of novel therapeutic approaches.

Keywords: Protamine 1, Protamine 2, Epigenetic, Spermatogenesis, Unexplained Infertility

SS-34 \ Kuersetin/Polietilenimin Modifiye Altın Nanopartiküllerin DRG Duyusal Nöronlarda Oksidatif Stres ve Apoptoza Karşı Koruyucu Etkilerinin Araştırılması

İlyas Özççek¹, Gülsena Baydaş², Ümit Can Erim³, Ünsal Veli Üstündağ⁴

¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul, Türkiye; İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilim ve Teknolojileri Araştırma Enstitüsü (SABİTA), İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, İstanbul, Türkiye; İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilim ve Teknolojileri Araştırma Enstitüsü (SABİTA), İstanbul, Türkiye

³İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya AD, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Atlas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, İstanbul, Türkiye

Amaç: Çoğu nörolojik sendrom hücrelerde serbest radikal moleküllerinin birikmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bitkisel kaynaklı bir bioflavonoid molekül olan kuersetin (Q) oksidatif dengeyi koruyarak güçlü bir antioksidan etki göstermektedir. Düşük çözünürlüğü, hidrofobik yapısı, instabilitesi, sınırlı doku bariyeri penetrasyonu ve zayıf oral biyoyararlanımı nedeniyle Q'nin klinik kullanımında birçok zorluk bulunmaktadır. Q'nin altın nanopartiküllerle (AuNP'ler) kompleks şekilde sinerjik kullanımı bu sorunların üstesinden gelebilir. Bu çalışmanın amacı, polietilenimin (PEI) ve Q ile modifiye edilmiş iki farklı boyuttaki altın nanopartikülün (AuNP₂₀ ve AuNP₅₀) sentezlenmesi ve elde edilen nano konjugatların farelerden izole edilmiş arka kök gangliyonu (DRG) duyu nöronlarında uygulanan in vitro oksidatif stres modeli üzerindeki potansiyel nöroprotektif etkilerini araştırmaktır.

Gereç-Yöntem: AuNP sentezi için, hafifçe değiştirilmiş bir Turkevich sentez yöntemi ve çekirdek-büyütme yöntemi kullanıldı. Q ve PEI yüzey modifikasyonu sonrasında, sentezlenen tüm AuNP gruplarının fizikokimyasal karakterizasyonları gerçekleştirildi. SEM görüntüleri elde edildi. Nöronlarda H₂O₂ kullanılarak hücre oksidatif stres modeli oluşturuldu. Hücre canlılığı, apoptoz çalışmaları ve intraselüler ROS ölçümü analizleri uygulandı. Nöral hücre iskeleti elemanları için immünohistokimyasal floresan analizler ve konfokal görüntülemeler gerçekleştirildi.

Sonuçlar: Boyut ve yüzey yükü/kimyası farklı olan Q/PEI kaplı AuNP'ler başarıyla sentezlendi. AuNP'lerin boyutu, yüzey kaplamalarına bağlı olarak artmıştır. AuNP gruplarında SPR tepe dalga boyundaki değişimler, yüzey modifikasyonlarına bağlı olarak meydana gelmiştir. AuNP'lerin Q ve PEI modifikasyonları, FTIR/DLS analizleri ve SEM görüntülemelerle doğrulandı. Q'nin antioksidan ve anti-apoptotik etkisi, AuNP'lerle konjugasyondan sonra devam etti. PEI yüzey modifikasyonu, AuNP'lerin biyoyoumluluğunu ve stabilitesini artırdı.

Tartışma: Bu çalışma, farklı boyutlarda sentezlenen altın-nano konjugatların (AuNPs-Q-PEI) nörodegeneratif hastalıkların tedavisi için yararlı bir potansiyel nanoplatform olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma ayrıca, Q kaplanmamış AuNP'lerin kendilerinin, ideal seviyede olmasa da ROS temizleme yeteneğine sahip olduğunu gösterdi. Q kaplı AuNP'ler üzerindeki PEI yüzey modifikasyonu, yalnızca nanopartiküllerin terapötik etkinliğini artırmakla kalmaz, aynı zamanda potansiyel olarak ek yüzey fonksiyonelleştirmesine de olanak tanıdı.

Anahtar Kelimeler: Altın nanopartikül, apoptoz, DRG duyu nöronları, kuersetin, oksidatif stres

SS-34 \ Investigation of the Protective Effects of Quercetin/Polyethyleneimine Modified Gold Nanoparticles Against Oxidative Stress and Apoptosis in DRG Sensory Neurons

İlyas Özççek¹, Gülsena Baydaş², Ümit Can Erim³, Ünsal Veli Üstündağ⁴

¹İstanbul Medipol University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İstanbul, Türkiye; İstanbul Medipol University, Research Institute for Health Sciences and Technologies (SABITA), İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, İstanbul, Türkiye; İstanbul Medipol University, Research Institute for Health Sciences and Technologies (SABITA), İstanbul, Türkiye

³İstanbul Medipol University, School of Pharmacy, Department of Analytical Chemistry, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Atlas University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, İstanbul, Türkiye

Objective: Many neurological syndromes arise from the accumulation of free-radical-molecules in neural cells. Quercetin (Q), a plant-derived bioflavonoid molecule, exhibits a potent antioxidant effect by maintaining oxidative balance. Several challenges exist in the clinical use of Q due to its low solubility, hydrophobic structure, instability, limited tissue-barrier-penetration, and poor-oral-bioavailability. The synergistic use of Q in complex with gold nanoparticles (AuNPs) may overcome these problems. The aim of this study was to synthesize two different sized AuNPs (AuNP₂₀ and AuNP₅₀) modified with polyethyleneimine-(PEI)/Q and to investigate the potential neuroprotective effects of the resulting nanoconjugates on a cellular oxidative-stress-model applied to isolated DRG sensory neurons from the mice.

Materials-Methods: A slightly modified Turkevich-synthesis-method and a seeding-growth-method were used for AuNP synthesis. After Q/PEI surface modification, physicochemical characterizations of all synthesized AuNP-groups were performed. SEM images were obtained. A cellular oxidative-stress-model was induced on the neurons using H₂O₂. Cell viability, apoptosis studies, and intracellular ROS measurement were performed. Immunocytochemical-fluorescence-analyses and confocal imaging were performed for neural cytoskeletal proteins.

Results: The Q/PEI-coated AuNPs with varying sizes and surface charge/chemistry were successfully synthesized. The size of the AuNPs increased depending on the surface coating. Changes in the SPR-peak-wavelengths of the AuNP groups occurred due to the surface modifications. The Q-PEI modifications of AuNPs were confirmed by FTIR/DLS analyses and SEM imaging. The antioxidant and anti-apoptotic effects of Q maintained after conjugation with AuNPs. PEI modification increased the biocompatibility and stability of AuNPs.

Discussion: This study demonstrates that gold-nanoconjugates (AuNPs-Q-PEI) synthesized in various sizes may be a potential useful nanoplatform for the treatment of neurodegenerative diseases. This study also demonstrated that the uncoated AuNPs themselves possess ROS-scavenging-ability, although not at an ideal level. Surface modification of PEI on Q-coated AuNPs not only enhances the therapeutic efficacy of the nanoparticles but also potentially allows for additional surface-functionalization.

Keywords: Apoptosis, DRG sensory neurons, gold nanoparticle, oxidative stress, quercetin

SS-35 \ Nonketotik Hiperglisnemi İlişkili miRNA'ların Belirlenmesi

Harun Bayrak¹, Harun Bayrak², Parisa Sharafi¹, Parisa Sharafi³, Ahmet Çağlar Özketen⁴, Mustafa Kılıç⁵

¹TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp AD, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma AD, Ankara

³TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Ankara, Türkiye

⁴Yakın Doğu Üniversitesi, DESAM Araştırma Enstitüsü, Lefkoşa, KKTC

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Kliniği, Ankara, Türkiye

Amaç: Nonketotik hiperglisnemi (NKH), glisin ensefalopatisi olarak bilinen otozomal resesif (OR) geçişli bir amino asit metabolizma bozukluğudur. Glisin yıkımında rol alan enzimin bozukluğu sonucu klinik bulgular ortaya çıkar. NKH'nin prognozunu değiştirecek uygun ve etkin bir tedavi metodu henüz kesin olmamakla birlikte, mevcut tedavilerde vücutta glisin birikiminin önlenmesi ve atılması hedeflenmektedir. miRNA'lar, yaklaşık 19-25 nükleotid uzunluğunda, saç tokası şeklinde, DNA'dan üretilen kısa kodlanmayan RNA molekülleridir. Gen ifadesini düzenleyerek mesajcı RNA (mRNA) stabilitesini ve transkripsiyonunu etkileyerek hücrel diferansiyasyon, proliferasyon, anjiyogenez ve apoptoz gibi geniş bir biyolojik süreç yelpazesine etki ederler. mRNA'lar üzerindeki düzenleyici rolleri nedeniyle hastalıkların tanı ve tedavisinde yeni bakış açıları sağlayabilirler. miRNA terapötiklerinin keşfi ve geliştirilmesinin yolculuğu, hedef belirleme ve hasta örneklerinin analizi yoluyla hastalık ile ilişkili olan miRNA'nın keşfi ile başlar. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile miRNA'lar pek çok hastalığın tanı ve tedavisinde etkili olarak kullanılmaktadır ve günümüzde yeni miRNA bazlı tedavi metotları giderek artmaktadır.

Gereç-Yöntem: Oldukça nadir görülen bu hastalıkta çalışmaya beş NKH hastası, onüç kontrol birey dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol bireylere sırasıyla RNA izolasyonu, small RNA sekans analizi, biyoinformatik analiz ve qRT-PCR analizi yapılmıştır. Small RNA sekans analizi sonucu, 1532 miRNA tespit edilmiştir. Sekans analizinde iki grup arasında anlamlı farklılık gösteren miRNA'lara biyoinformatik yöntemlerle yolak analizi yapılmıştır. Hastalık ve ilgili yollarla anlamlı korelasyon gösteren miRNA'lar tespit edildi.

Sonuçlar: Çalışmamızda NKH ile ilişkili olduğu biyoinformatik yöntemlerle 16 miRNA NKH yolağı ile ilişkilendirilmiştir. RT-PCR verileri sonucunda hsa-miR-4503 için hem sekans analizi hem de RT-PCR sonuçları birbiri ile uyumluydu ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tartışma: Çalışmamız sonucunda hsa-miR-4503 NKH hastalarında downregüle olduğu ve NKH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamız literatürdeki ilk NKH-miRNA çalışmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Nonketotik hiperglisnemi, glisin, miRNA, GLDC, AMT

SS-35 \ Identification of Nonketotic Hyperglycemia-Related miRNAs

Harun Bayrak¹, Harun Bayrak², Parisa Sharafi¹, Parisa Sharafi³, Ahmet Çağlar Özketen⁴, Mustafa Kılıç⁵

¹TOBB University of Economics and Technology, Graduate School of Health Sciences, Department of Molecular Medicine, Ankara, Türkiye

²Gazi University Faculty Medicine, Department of Pediatric Metabolic Disorders, Ankara, Türkiye

³TOBB University of Economics and Technology, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Ankara, Türkiye

⁴Near East University, DESAM Research Institute, Nicosia, Cyprus

⁵University of Health Sciences, Ankara Etlik City Hospital, Department of Pediatric Metabolic Diseases, Ankara, Türkiye

Objective: Nonketotic hyperglycemia (NKH), also known as glycine encephalopathy, is an autosomal recessive (AR) inherited amino acid metabolism disorder. The clinical symptoms arise from a defect in the enzyme responsible for glycine degradation. Although there is currently no definitive and effective treatment to alter the prognosis of NKH, existing therapies aim to prevent and eliminate the accumulation of glycine in the body. MicroRNAs (miRNAs) are short, non-coding RNA molecules, approximately 19-25 nucleotides in length, produced from DNA in a hairpin shape. They regulate gene expression by affecting the stability and translation of messenger RNA (mRNA), thereby influencing a wide range of biological processes, including cellular differentiation, proliferation, angiogenesis, and apoptosis. Their regulatory role on mRNAs suggests they could provide new perspectives for disease diagnosis and treatment. The journey of discovering and developing miRNA therapeutics begins with the identification of disease-related miRNAs through target identification and patient sample analysis. Recent studies have shown that miRNAs are effectively used in the diagnosis and treatment of many diseases, and the number of new miRNA-based treatment methods is increasing.

Materials-Methods: Five NKH patients and thirteen control individuals. RNA isolation, small RNA sequencing analysis, bioinformatic analysis, and qRT-PCR analysis were performed on the patient and control groups, respectively. The small RNA sequencing analysis identified 1532 miRNAs. Bioinformatic pathway analysis was conducted on the miRNAs that showed a significant difference between the two groups in the sequencing analysis. miRNAs showing a significant correlation with the disease and its related pathways were identified.

Results: Using bioinformatic methods, our study linked 16 miRNAs to the NKH pathway. The RT-PCR data for hsa-miR-4503 was consistent with the sequencing analysis, and the results were statistically significant.

Discussion: Our study demonstrated that hsa-miR-4503 is downregulated in NKH patients and is associated with the disease. This is the first NKH-miRNA study in the literature.

Keywords: Nonketotic hyperglycemia, glycine, miRNA, GLDC, AMT

Tablo 1

miRNA	Artmış/ Azalmış ifade profili	Fonksiyonel Database	Yolak	Hastalık Database	Hastalık	Gen	FDR
hsa-miR-133a-3p	Artmış	KEGG	Metabolik	GLAD4U	Kalıtsal metabolik hastalık	AMT GLDC	<0,05
hsa-miR-152-5p	Artmış	KEGG	Metabolik	GLAD4U	Kalıtsal metabolik hastalık	GLDC	<0,05
hsa-miR-219b-5p	Artmış			GLAD4U Disgenet	Kalıtsal metabolik hastalık Metabolik	GLDC	<0,05
hsa-miR-433-3p	Artmış	KEGG	Metabolik	GLAD4U	Metabolik	GLDC	<0,05
hsa-miR-504-5p	Artmış	KEGG	Metabolik	GLAD4U	Beyin	GLDC	<0,05
hsa-miR-627-5p	Azalmış			GLAD4U	Metabolik Kalıtsal metabolik hastalık	GLDC	<0,05
hsa-miR-671-3p	Artmış	KEGG Reactome	Metabolik Gliksalat metabolizması ve glisin degregasyonu	GLAD4U	Kalıtsal metabolik hastalık Metabolik Beslenme ve metabolik	AMT	<0,05
hsa-miR-4503	Azalmış	Panther Wikipathway	Serin glisin biyosentezi			AMT GLDC	<0,05
hsa-miR-4669	Artmış	Panther	Serin glisin biyosentezi	GLAD4U	Metabolik	AMT	<0,05
hsa-miR-4707-3p	Azalmış	KEGG	Metabolik	Disgenet	Kalıtsal aminoasit metabolizması	AMT	<0,05
hsa-miR-5189-3p	Azalmış	Wikipathway KEGG	One-karbon metabolizması Metabolik	GLAD4U	Kalıtsal metabolik hastalık Metabolik Beslenme ve metabolik	GLDC	<0,05

Biyoinformatik analiz sonrası NKH ilişkili olduğu belirlenen onbir bilinen miRNA

Table 1

miRNA	Increased/Decreased Expression Profile	Functional Database	Pathway	Disease Database	Disease	Gene	FDR
hsa-miR-133a-3p	Increased	KEGG	Metabolic	GLAD4U	Inherited metabolic disorder	AMT GLDC	<0,05
hsa-miR-152-5p	Increased	KEGG	Metabolic	GLAD4U	Inherited metabolic disorder	GLDC	<0,05
hsa-miR-219b-5p	Increased			GLAD4U Disgenet	Inherited metabolic disorder Metabolic	GLDC	<0,05
hsa-miR-433-3p	Increased	KEGG	Metabolic	GLAD4U	Metabolic	GLDC	<0,05
hsa-miR-504-5p	Increased	KEGG	Metabolic	GLAD4U	Brain	GLDC	<0,05
hsa-miR-627-5p	Decreased			GLAD4U	Metabolic nherited metabolic disorder	GLDC	<0,05
hsa-miR-671-3p	Increased	KEGG Reactome	Metabolic Glyoxylate metabolism and glycine degradation	GLAD4U	Inherited metabolic disorder Metabolic Nutrition and metabolism	AMT	<0,05
hsa-miR-4503	Decreased	Panther Wikipathway	Biosynthesis of serine glycine			AMT GLDC	<0,05
hsa-miR-4669	Increased	Panther	Biosynthesis of serine glycine	GLAD4U	Metabolic	AMT	<0,05
hsa-miR-4707-3p	Decreased	KEGG	Metabolic	Disgenet	Inherited metabolic disorder	AMT	<0,05
hsa-miR-5189-3p	Decreased	Wikipathway KEGG	One-carbon metabolism Metabolic	GLAD4U	Inherited metabolic disorder Metabolic	GLDC	<0,05

Eleven known miRNAs identified as associated with NKH following bioinformatics analysis

SS-36 \ PCED1B-AS1/miR-433-3p/MS4A6A Aksı Üzerinden MS4A6A'nın Glioblastoma Ve Tümörigenez Üzerindeki Rolünün İncelenmesi

Sara Moghaddam¹, Asuman Çelebi², Timuçin Avşar²

¹Bahçeşehir Üniversitesi, Nörobilim Yüksek Lisans Programı, İstanbul, Türkiye

²Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul, Türkiye

Amaç: Glioblastoma multiforme, yetişkinlerde görülen en agresif beyin tümörü tipidir. Tıbbi müdahalelerin geliştirilmesine rağmen, glioblastoma patogenezinde rol oynayan moleküler mekanizmaların yeterince anlaşılabilmesi nedeniyle, medyan sağkalım oranı yaklaşık 15 ay civarında kalmaktadır. 2011 yılında, "Competing endogenous RNA" başlığı altında, ncRNA'ların işlevine dair bir teori öne sürülmüş; uzun kodlamayan RNA'ların, endojen miRNA'ların hedef mRNA'lara bağlanabilirliğini kontrol ettiği bildirilmiştir. MS4A6A geni, glioblastomada belirgin şekilde aşırı eksprese edilmekte olup, hastaların daha kısa sağkalım süresiyle yakından ilişkilidir. PCED1B-AS1 ve miR-433-3p düzensizliği, MS4A6A regülasyonu yoluyla glioblastoma patogenezinde temel rol oynamaktadır. "PCED1B-AS1/miR-433-3p/MS4A6A" aksının glioblastoma gelişimini ve hücre invazyonunu kontrol etmedeki kritik rolünün anlaşılması, hedefe yönelik tedaviler için yeni yollar açabilir.

Gereç-Yöntem: LN18 ve HUVEC hücreleri, yalnızca miR-433-3p mimic (50 nM), siPCED1B-AS1 (10 nM) ve bunların kombinasyonu ile transfecte edilmiştir. Hücre canlılığı, göreceli gen ekspresyonu ve migrasyon testleri yapılarak endojen mRNA hedeflerinin hücreler üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: miR-433-3p mimic ve siPCED1B-AS1 transfüksiyonu sırasıyla %65 ve %60 oranında MS4A6A ekspresyonunu baskılamıştır. Dikkat çekici olarak, siPCED1B-AS1 ve miR-433-3p mimic birlikte uygulandığında %85 oranında baskılanma elde edilmiştir, bu da sinerjistik bir etkiyi düşündürmektedir. MTT analizleri, siPCED1B-AS1 ve miR-433-3p mimic'in birlikte uygulanmasının, tedavi edilmiş kontrollere kıyasla LN18 hücre canlılığını anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir; bu etkinin 48 saat sonrasında daha belirgin hale gelmesi, hücre sağkalımında zamana bağlı bir azalmaya işaret etmektedir. Benzer şekilde, yara iyileşme (scratch) testlerinde miR-433-3p mimic ve siPCED1B-AS1'in tek başına yara kapanmasını yavaşlattığı, birlikte uygulanmasının ise hücre migrasyonu üzerinde en güçlü baskılayıcı etkiyi gösterdiği bulunmuştur.

Tartışma: Bu çalışmanın sonuçları, seçilen aksın MS4A6A ile güçlü bir bağlanma ilişkisine sahip olduğunu, glioblastoma tümör gelişimi ve progresyonunda rol oynadığını ve ekspresyonunu etkin biçimde düzenleyerek immünsupresyonu azalttığını ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma, hsa-miR-433-3p, MS4A6A, PCED1B-AS1

SS-36 \ Evaluation of the Role of MS4A6A in Tumorigenesis and Glioblastoma by Focusing on the lncRNA PCED1B-AS1/miR-433-3p/MS4A6A Axis

SaraMoghaddam¹, Asuman Çelebi², Timuçin Avşar²

¹Bahçeşehir University, Neuroscience Graduate Program, İstanbul, Türkiye

²Bahçeşehir University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İstanbul, Türkiye

Objective: Glioblastoma multiforme is the most aggressive type of brain tumors in adults. Despite the development of medical interventions, the median survival rate has remained around 15 months, probably due to the lack of deep understanding of the molecular mechanisms involved in pathogenesis of glioblastoma. In 2011, a theory for how ncRNAs function was proposed under the title of "Competing endogenous RNA", long-noncoding RNAs control the availability of endogenous miRNAs to bind to their target mRNAs. MS4A6A is remarkably upregulated in glioblastoma and closely associated with shorter survival time of patients. PCED1B-AS1 and miR-433-3p dysregulation are reported to play essential role in glioblastoma pathogenesis, through dysregulation of MS4A6A. Understanding the critical role of "PCED1B-AS1/miR-433-3p/MS4A6A" axis in controlling glioblastoma and cell invasion, might unveil new avenues for targeted therapy.

Materials-Methods: LN18 and HUVEC cells were transfected with miR-433-3p mimic (50nM), siPCED1B-AS1 (10nM) solely and combination of them. Cell viability, relative gene expression and migration assays were performed to demonstrate the efficacy of the endogenous mRNA targets on cells.

Results: Transfection of miR-433-3p mimic, siPCED1B-AS1 resulted in 65% and 60% inhibition of MS4A6A expression, respectively. Notably, co-transfection of siPCED1B-AS1 and miR-433-3p mimic led to an 85% inhibition of MS4A6A, suggesting a synergistic effect. MTT assay results demonstrated that co-transfection of siPCED1B-AS1 and miR-433-3p mimic significantly reduced LN18 cell viability compared to untreated controls, with the effect becoming more pronounced after 48 hours, indicating a time-dependent reduction in cell survival. Similarly, scratch assays revealed that miR-433-3p mimic and siPCED1B-AS1 individually slowed wound closure, whereas co-transfection exhibited the most significant inhibitory effect on cell migration.

Discussion: The results of this study show that the selected axis has a strong binding relationship with MS4A6A, glioblastoma tumorigenesis and progression, can efficiently regulate its expression, by decreasing immunosuppression.

Keywords: Glioblastoma, hsa-miR-433-3p, MS4A6A, PCED1B-AS1

SS-37 \ Obsesif Kompulsif Bozukluk'ta Valproik Asidin Terapotik Etkinliğinin Nörotransmitter Ağ ve TRPC3/6 Sinyalizasyonu Üzerinden Araştırılması

Mustafa Sezer Bulan¹, Nalan Kaya Tektemur², Ebru Etem Önalın¹

¹Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Elazığ, Türkiye

Amaç: Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB), günlük işlevsellikte ciddi bozulmaya yol açan kronik bir nöropsikiyatrik hastalıktır. Nörobiyolojik temelleri tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, son kanıtlar iyon kanalları ve nörotrofik faktör sinyal yollarının rolüne işaret etmektedir. Bu çalışmanın amacı, BALB/c farelerinde kinuprirol (QNP) ile oluşturulan OKB modelinde TRPC3/6, Netrin-1/DCC ve PPAR/NFATc1 sinyal aksının rolünü incelemek ve valproik asidin (VPA) olası terapötik etkilerini değerlendirmektir.

Gereç-Yöntem: Toplam 24 erkek BALB/c fare rastgele olarak dört gruba ayrılmıştır (Kontrol, VPA, QNP, QNP+VPA; n = 6). OKB benzeri davranış, 19 gün boyunca subkutan QNP (0,2 mg/kg/gün) uygulanarak indüklenmiştir. Deneyin 12-19. günleri arasında ilgili gruplara VPA (400 mg/kg/gün, oral gava) verilmiştir. Davranışsal değerlendirmeler açık alan testi, yükseltilmiş artı labirent, mermer gömme testi, sakaroz tercihi testi ve yeni nesne tanıma testini içermiştir. Moleküler analizlerde kortikal, striatal ve hipokampal dokularda TRPC3/6, Netrin-1/DCC ve PPAR/NFATc1 mRNA ekspresyonu qRT-PCR ile incelenmiş; hipokampus ve striatuma TRPC3/6 immünohistokimyasal analizi yapılmış; ayrıca beyin dopamin (DA), serotonin (5-HT), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) düzeyleri ELISA ile ölçülmüştür.

Sonuçlar: QNP uygulaması kompulsif, anksiyete ve depresyon benzeri davranışlara yol açmış; bu süreç artmış DA ve BDNF düzeyleri, DDR2 baskılanması, Netrin-1/DCC sinyalinde azalma ve bölgeye özgü TRPC3/6 azalması ile ilişkili bulunmuştur. VPA tedavisi kısmen davranışsal bozuklukları düzeltmiş, dopaminergic dengeyi sağlamış, BDNF/GDNF düzeylerini artırmış ve NFATc1 ekspresyonunu baskılamıştır. Hem QNP hem de VPA'nın, olası DDR2 aracılı mekanizmalarla otonomik parametreleri etkilediği görülmüştür. TRPC3 düzeyleri ile nörotrofik faktörler arasındaki paralel değişiklikler ise pozitif geri besleme mekanizmasına işaret etmektedir.

Tartışma: Sonuç olarak, BALB/c farelerde QNP ile oluşturulan OKB modeli yüksek geçerlilik göstermekte ve eşlik eden somatik-otonomik belirtilerin araştırılmasında değerli bir araç sunmaktadır. VPA'nın TRPC3/6-Netrin-1/DCC-NFATc1 aksı üzerinden kısmi terapötik etkiler göstermesi, bu yolların OKB tedavisine yönelik yeni hedefler olabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kinpirol duyarlılık modeli (QSM), geçici reseptör potansiyeli kanonik 3 (TRPC3), TRPC6, Netrin1, DCC

SS-37 \ Investigation of the Therapeutic Efficacy of Valproic Acid in Obsessive Compulsive Disorder via Neurotransmitter Network and TRPC3/6 Signaling

Mustafa Sezer Bulan¹, Nalan Kaya Tektemur², Ebru Etem Önalın¹

¹Fırat University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Elazığ, Türkiye

²Fırat University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Elazığ, Türkiye

Objective: Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is a chronic neuropsychiatric condition associated with significant impairment in daily functioning. Although its neurobiological underpinnings are not fully elucidated, recent evidence suggests a role for ion channel and neurotrophin signaling pathways. This study aimed to investigate the involvement of the TRPC3/6, Netrin-1/DCC, and PPAR/NFATc1 signaling axis in a quinpirole (QNP)-induced OCD model in BALB/c mice, and to evaluate the potential therapeutic effects of valproic acid (VPA).

Materials-Methods: A total of 24 male BALB/c mice were randomly assigned to four groups (Control, VPA, QNP, QNP+VPA; n = 6). OCD-like behavior was induced by subcutaneous administration of QNP (0.2 mg/kg/day) for 19 days. From days 12 to 19, VPA (400 mg/kg/day, oral gavage) was administered to the relevant groups. Behavioral assessments included the open field test, elevated plus maze, marble burying test, sucrose preference test, and novel object recognition test. Molecular analyses involved qRT-PCR for TRPC3/6, Netrin-1/DCC, and PPAR/NFATc1 in cortical, striatal, and hippocampal tissues; immunohistochemistry of TRPC3/6; and ELISA-based quantification of dopamine, serotonin, BDNF, and GDNF.

Results: QNP administration produced compulsive, anxiety-, and depression-like behaviors, accompanied by elevated dopamine and BDNF levels, suppression of DDR2, attenuation of Netrin-1/DCC signaling, and region-specific reductions in TRPC3/6. VPA partially ameliorated behavioral deficits, restored dopaminergic balance, increased BDNF/GDNF levels, and suppressed NFATc1 expression, suggesting potential anti-inflammatory actions. Both QNP and VPA also influenced autonomic parameters, possibly via DDR2-related mechanisms. Parallel changes between TRPC3 and neurotrophins indicate a potential feedback mechanism in neurotrophin regulation.

Discussion: In conclusion, the QNP-induced OCD model in BALB/c mice demonstrates strong validity and utility for investigating comorbid somatic and autonomic features. VPA exerts partial therapeutic effects through modulation of the TRPC3/6-Netrin-1/DCC-NFATc1 axis, highlighting this pathway as a promising target for novel treatment strategies in OCD.

Keywords: Quinpirole sensitization model (QSM), transient receptor potential canonical 3 (TRPC3), TRPC6, Netrin1, DCC

SS-38 \ İnflamatuvar Gen Ekspresyon Profiline Erken Evre MS Tanısında Biyobelirteç Olma Potansiyeli

Yeliz Altınok¹, Furkan Sarıdaş², Gülşah Çeçener³

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji AD, Bursa, Türkiye

²Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Bursa, Türkiye

³Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Bursa, Türkiye

Amaç: Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sistemini etkileyen kronik bir inflamatuvar hastalıktır ve patolojik olarak demiyelinizasyon, gliozis, aksonal hasar ve kalıcı inflamasyonla karakterizedir. Klinik İzole Sendrom (CIS), MS'yi düşündüren en erken klinik tabloyu yansıtır; ancak her CIS vakası mutlaka kesin MS tanısına dönüşmemektedir. MS alt tipleri arasında en sık görüleni, relapsing-remitting MS (RRMS)'tir. CIS'i RRMS'ten ayırt edebilecek güvenilir, erken ve invaziv olmayan biyobelirteçlerin geliştirilmesi, hızlı tanı, etkin risk sınıflaması ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada, CIS ve RRMS tanılı hastaların periferik kan örneklerinde inflamatuvar yanıtla ilişkili genlerin ekspresyon profilleri incelenmiştir.

Gereç-Yöntem: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'na başvuran ve CIS veya RRMS tanılı 11 hastadan (n=7 RRMS, n=4 CIS) periferik kan örnekleri toplandı. Kanlar, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayıyla (2024-13/30), bilgilendirilmiş onam prosedürleri uygulanarak EDTA'lı tüplere alındı. Tam kandan RNA izolasyonu ticari kit kullanılarak gerçekleştirildi ve internal kontrol olarak *GAPDH*'ye göre normalize edilmiş *TNF- α* , *IL-1 β* , *ICAM-1*, *IL-8*, *IL-6*, *IL-18*, ve *VCAM-1* ekspresyonunu değerlendirmek için RT-qPCR uygulandı. İstatistiksel analiz, RT² Profiler PCR Data Analysis (Qiagen, Germany) kullanılarak gerçekleştirildi.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $31,83 \pm 6,69$ 'du. Cinsiyet ve grup dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p > 0,05$). Gen ekspresyon analizleri sonucunda CIS grubunda, RRMS grubuna kıyasla anlamlı farklılıklar saptanmıştır (Tablo 1). *IL-1 β* geninde 9,27 ($p=0,0058^{**}$), *IL6* geninde 10,83 ($p=0,0006^{***}$) ve *ICAM* geninde 2,82 kat artış ($p=0,0015^{***}$); *VCAM* geninde 3,95 kat azalma ($p=0,0106^{**}$) belirlenmiştir (Şekil 1).

Tartışma: *IL1 β* , *IL6* ve *ICAM* gen ekspresyonundaki artış ile *VCAM*'daki azalışın CIS'i RRMS'den ayırt etmede bir biyobelirteç olarak kullanılmaya potansiyeli için daha geniş gruplarda doğrulamaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, pilot çalışmamızın bulguları *IL1 β* , *IL6*, *ICAM* ve *VCAM* ekspresyon düzeylerinin CIS ile RRMS arasındaki klinik ayırma için potansiyel biyobelirteçler olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Klinik izole sendrom (CIS), relapsing-remitting MS (RRMS), inflamatuvar genler, gen ekspresyonu, biyobelirteç

SS-38 \ The Potential of Inflammatory Gene Expression Profiles as Biomarkers for Early-Stage MS Diagnosis

Yeliz Altınok¹, Furkan Sarıdaş², Gülşah Çeçener³

¹Graduate School of Health Sciences, Department of Medical Biology, Bursa, Türkiye

²Bursa Uludag University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Bursa, Türkiye

³Bursa Uludag University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Bursa, Türkiye

Objective: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system, pathologically characterized by demyelination, gliosis, axonal damage, and persistent inflammation. Clinically Isolated Syndrome (CIS) represents the earliest clinical manifestation suggestive of MS; however, not all CIS cases necessarily progress to a definitive MS diagnosis. Among MS subtypes, the most common form is relapsing-remitting MS (RRMS). Developing reliable, early, and non-invasive biomarkers to distinguish CIS from RRMS is essential for rapid diagnosis, effective risk stratification, and optimization of therapeutic strategies. This study aimed to investigate the expression profiles of inflammation-related genes in peripheral blood samples of patients diagnosed with CIS and RRMS.

Materials-Methods: Peripheral blood was collected from 11 patients (n=7 RRMS, n=4 CIS) diagnosed at Bursa Uludag University Faculty of Medicine, Department of Neurology. Samples were obtained in EDTA tubes with informed consent and ethics approval (No: 2024-13/30). Total RNA was isolated using a commercial kit, and cDNA synthesis was followed by RT-qPCR to assess the expression of *TNF- α* , *IL-1 β* , *ICAM-1*, *IL-8*, *IL-6*, *IL-18*, and *VCAM-1*, normalized to *GAPDH*. Data were analyzed with RT² Profiler PCR Data Analysis software (Qiagen, Hilden, Germany).

Results: The mean age of participants was 31.83 ± 6.69 years. No significant association was found between sex and group ($p > 0.05$). Compared to RRMS, CIS patients showed significant upregulation of *IL1 β* (9.27-fold, $p=0.0058$), *IL6* (10.83-fold, $p=0.0006$), and *ICAM* (2.82-fold, $p=0.0015$), while *VCAM* was downregulated (-3.95-fold, $p=0.0106$). No significant changes were observed in *TNF α* , *IL8*, or *IL18*.

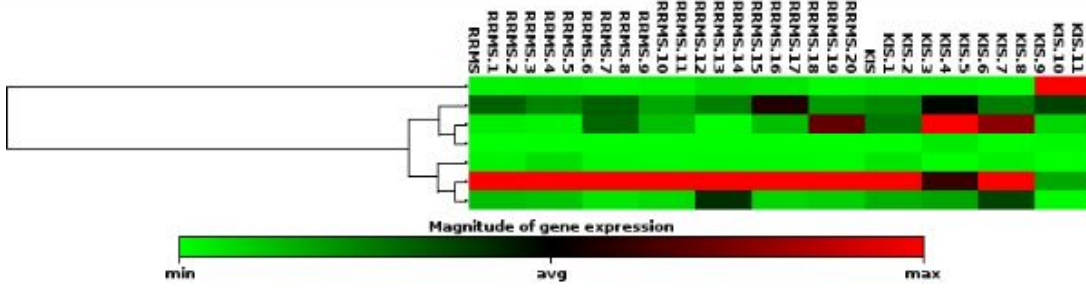
Conclusion: Although validation in larger cohorts is required to confirm the potential of increased *IL1 β* , *IL6*, and *ICAM* expression together with decreased *VCAM* expression as biomarkers for distinguishing CIS from RRMS, the findings of this pilot study suggest that *IL1 β* , *IL6*, *ICAM*, and *VCAM* expression levels may represent potential biomarkers for the clinical differentiation between these two forms of MS.

Keywords: Clinically isolated syndrome (CIS), relapsing-remitting MS (RRMS), inflammatory genes, gene expression, biomarker

CIS ve RRMS gruplarında

incelenen genlerin ekspresyon profillerini gösteren hiyerarşik kümeleme ısı haritası.

Hierarchical clustering heat-map showing the expression profiles of the genes examined in the CIS and RRMS groups.



Yeşil düşük, kırmızı yüksek gen ekspresyonunu temsil etmektedir.

Green represents low and red represents high gene expression.

RRMS'e Göre CIS Hastalarında Diferansiyel Gen Ekspresyon Değişimleri

	Kat Değişimi	p Değeri
GAPDH	1.00	-
IL1-B	9.27	0.005836
IL-8	1.74	0.010544
TNF-a	-1.21	0.049756
IL-6	10.83	0.000642
ICAM	2.82	0.001517
VCAM	-3.95	0.010575
IL-18	1.51	0.011736

Differential Gene Expression Changes in CIS Patients Relative to RRMS

	Fold Change	p Value
GAPDH	1.00	-
IL1-B	9.27	0.005836
IL-8	1.74	0.010544
TNF-a	-1.21	0.010544
IL-6	10.83	0.000642
ICAM	2.82	0.001517
VCAM	-3.95	0.010575
IL-18	1.51	0.011736

SS-39 \ Multipl Sklerozda İmmün Yanıt ve Remyelinizasyonun Modülasyonu: Niraparib ile İlaç Yeniden Konumlandırma Çalışması

Timuçin Avsar¹, Müge Didem Orhan⁴, Lalehan Oktay³, Serdar Durdağı²

¹Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Bahçeşehir Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

²Biyofizik Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Bahçeşehir Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

³HITMER, Tıp Fakültesi, Bahçeşehir Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

⁴Sinirbilim Doktora Programı, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Bahçeşehir Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin kronik, otoimmün ve demiyelinizan bir hastalıdır. IL-17A sitokini, mikroglia ve astrosit aktivasyonu yoluyla inflamatuvar yanıtları güçlendirmekte ve kan-beyin bariyerinin bozulmasına katkıda bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, FDA onaylı ilaçların yeniden konumlandırılması yoluyla IL-17A/IL-17RA etkileşimini hedeflemek ve MS tedavisi için yeni terapötik stratejiler geliştirmektir.

Gereç-Yöntem: Çalışma üç aşamada yürütülmüştür: in silico, in vitro ve in vivo. Protein Data Bank'tan elde edilen IL-17A (PDB: 4HR9) ve IL-17RA (PDB: 4HSA) yapıları kritik amino asitler açısından incelenmiş; 2300'den fazla FDA onaylı ilaç bağlanma bölgeleri, afinite skorları, MM/GBSA değerleri ve terapötik aktiviteleri üzerinden taranmıştır. Uyumlu moleküller in vitro olarak IL-17R aşırı eksprese eden HEK hücrelerinde NF- κ B ve AP-1 aktivasyonu ölçülerek test edilmiştir. In vivo etkinlik ise kuprizon ile indüklenen demiyelinizasyon modelinde Niraparib uygulanarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: In silico tarama sonucunda on iki ilaç potansiyel IL-17A inhibitörü olarak belirlenmiş, bunlardan dokuzu IL-17A/IL-17RA etkileşimini farklı IC₅₀ değerleriyle (0,7-80 μ M) inhibe etmiştir. In vivo deneylerde Niraparib, sitotoksik/regülatör T hücre dengesini modüle etmiş; histolojik incelemelerde (LFB, MBP, GFAP, NeuN) demiyelinizasyonun azaldığı ve remiyelinizasyonun arttığı gözlenmiştir.

Sonuç: Repurposing stratejisiyle belirlenen FDA onaylı ilaçların IL-17A inhibitörleri olarak yeniden konumlandırılabilceği gösterilmiştir. Özellikle Niraparib'in demiyelinizasyonu azaltması, oligodendrosit rejenerasyonunu artırması, astrogliozu baskılaması ve düzenleyici T hücreler aracılığıyla inflamasyonu kontrol etmesi, Niraparib'i MS ve nöroinflamasyon modellerinde güçlü bir terapötik aday olarak öne çıkarmaktadır.

Tartışma : İlaç yeniden konumlandırma, MS'de yenilikçi tedavilerin keşfinde önemli bir çalışma alanı olarak ön plana çıkmaktadır. Anti-kanser bir ajan olan Niraparib'in MS'de nöroinflamasyonu baskılamadaki rolü gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Niraparib, IL-17A, ilaç yeniden konumlandırma, kuprizon, multipl skleroz

SS-39 \ Modulation of Immune Response and Remyelination in Multiple Sclerosis via Niraparib-Mediated IL-17A Inhibition

Timuçin Avsar¹, Müge Didem Orhan⁴, Lalehan Oktay³, Serdar Durdağı²

¹Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Bahçeşehir University, İstanbul, Türkiye

²Department of Biophysics, Faculty of Pharmacy, Bahçeşehir University, İstanbul, Türkiye

³HITMER, Faculty of Medicine, Bahçeşehir University, İstanbul, Türkiye

⁴Neuroscience Graduate Program, Graduate School, Bahçeşehir University, İstanbul

Objective: Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune demyelinating disorder of the central nervous system. The cytokine IL-17A enhances inflammatory responses via microglial and astrocytic activation and contributes to blood-brain barrier disruption. This study aimed to identify FDA-approved drugs for repurposing to target the IL-17A/IL-17RA interaction and to explore novel therapeutic strategies for MS.

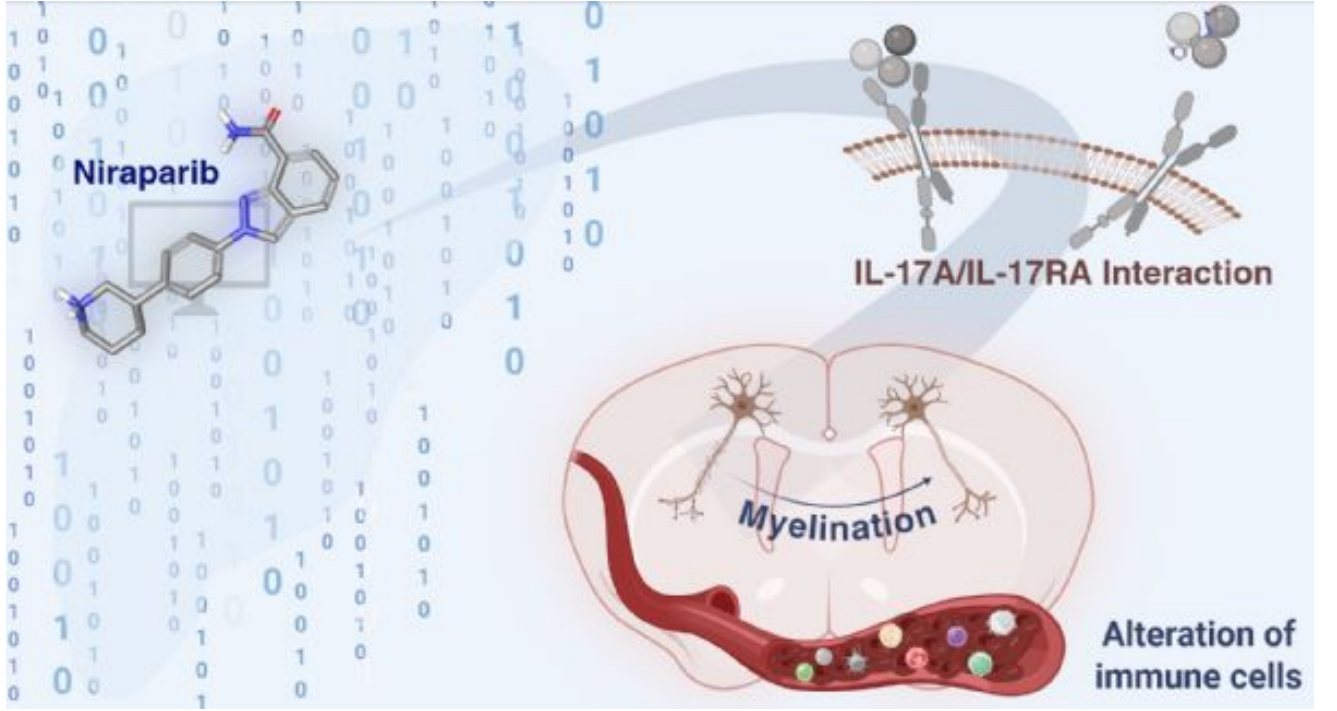
Materials-Methods: The study was conducted in three stages: in silico, in vitro, and in vivo. IL-17A (PDB: 4HR9) and IL-17RA (PDB: 4HSA) structures from the Protein Data Bank were analyzed for critical residues. More than 2,300 FDA-approved drugs were screened based on binding sites, affinity scores, MM/GBSA values, and therapeutic relevance. Candidate molecules were further assessed in vitro using IL-17R-overexpressing HEK cells by measuring NF- κ B and AP-1 activation. In vivo efficacy was evaluated in the cuprizone-induced demyelination mouse model, where Niraparib was administered.

Results: In silico screening identified twelve potential IL-17A inhibitors, nine of which inhibited the IL-17A/IL-17RA interaction with IC₅₀ values ranging from 0.7 to 80 μ M. In vivo experiments demonstrated that Niraparib modulated the cytotoxic/regulatory T cell balance. Histological analyses (LFB, MBP, GFAP, NeuN) revealed reduced demyelination and enhanced remyelination after treatment.

Conclusion: These findings suggest that FDA-approved drugs identified through repurposing can be repositioned as IL-17A inhibitors. Particularly, Niraparib demonstrated strong therapeutic potential by reducing demyelination, enhancing oligodendrocyte regeneration, attenuating astrogliosis, and controlling inflammation via regulatory T cells. These properties highlight Niraparib as a promising candidate for demyelination and neuroinflammation models in MS.

Discussion: Drug repurposing has emerged as an important field of research in the discovery of innovative therapies for MS. The role of Niraparib, an anti-cancer agent, in suppressing neuroinflammation in MS has been demonstrated.

Keywords: Niraparib, IL-17A, drug repurposing, cuprizone, multiple sclerosis

Özet Grafik \ Graphical Abstract

Çalışmanın özet grafiği

SS-40 \ Tüm Kalp Boyutunda Sinir İnnervasyonlarının Uzun QT Sendromu Tip 1 Transgenik Fare Modelinde Haritalanması

Behnaz Karadoğan¹, Aylin Karataş², Esra Çağavi¹

¹Istanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ve Biyoteknoloji AD, Yüksek Lisans Programı, İstanbul, Türkiye

Amaç: Kalbin otonom sinir sistemi tarafından innerve edilmesi, kardiyak homeostaz için kritik öneme sahiptir. Literatürde kardiyak innervasyondaki bozukluklar ritim bozuklukları, iskemik hasar ve kalp yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir. Tüm kalbin innervasyon haritası hakkında kısıtlı bilgi mevcut olup, Uzun QT Sendromu (UQTS) gibi kalıtsal kalp hastalıklarının kalbin innervasyonuna olan olası etkisi ise bilinmemektedir. Bu eksikliği gidermek amacıyla, Kcnq1^{A340E/A340E} mutasyonu taşıyan LQTS Tip1 transgenik fareler ile sağlıklı yabancıl tip (WT) farelerde kalbin global innervasyonu ve akson liflerinin dağılımı karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

Gereç-Yöntem: WT ve Kcnq1^{A340E/A340E} fare kalpleri pan-nöronal belirteç TUJ1 ile immün boyaması gerçekleştirildi ve Lightsheet 7 mikroskobu ile görüntüldü. Tüm fare kalplerine ait görüntüler binarize edildi ve sinir lifi yoğunluğu ile akson lifi çapı kalbin dorsal ve ventral yüzlerinde analiz edildi. Ayrıca sinir ağı dallanma sayısı, uzunluğu ve bağlantı noktaları deneysel gruplar arasında değerlendirilerek karşılaştırmalı istatistiksel analizi yapıldı.

Sonuçlar: Sağlıklı ve UQTS Tip1 modeli transgenik fare kalplerinin TUJ1 immünreaktivitesine ait global innervasyon görüntüleri, benzer floresan yoğunluğu gösterdi. Ancak, çapları < 2.5 µm olan sinir liflerinin prevalansı WT kalplere kıyasla Kcnq1^{A340E/A340E} kalplerinde dorsal ve ventral yüzlerde daha düşük düzeyde bulunmuştur. Global kardiyak innervasyonun toplam dallanma sayısı, dalların uzunluğu veya bağlantı noktalarının sayısı deney grupları arasında değişiklik tespit edilmedi. WT ve Kcnq1^{A340E/A340E} fare kalplerinin innervasyon görüntülerinin üst üste getirilerek incelenmesi, her kalpte parmak izi benzeri "kalp-izini" andıran bireysel nöral paternler olduğunu göstermiştir.

Tartışma: Bulgularımız, kalıtsal UQTS Tip 1 modeli fare kalplerinde küçük çaplı sinir liflerinin WT kalplerden farklılık gösterdiğini, ancak innervasyon paternlerinin her bir kalbe özgü olduğunu ortaya koymuştur. Kalpte innervasyon paternlerindeki farklılıkların fonksiyonel sonuçlarını ortaya koyacak ileri çalışmalar için özgün veriler elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Uzun QT Sendromu tip 1, bütün organ görüntüleme, kalp innervasyonu, kardiyak patoloji, transgenik fare modelleri

Bu çalışma TÜBİTAK 1001 programı kapsamında 123S526 nolu proje ile desteklenmiştir.

SS-40 \ Whole Heart Imaging for Cardiac Innervations in the Long QT Syndrome Type1 Transgenic Mouse Model

Behnaz Karadoğan¹, Aylin Karataş², Esra Çağavi¹

¹Istanbul Medipol University, Medical Biology, School of Medicine, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Medipol University, Molecular Medicine and Biotechnology Graduate Program, Institute of Health Sciences, İstanbul, Türkiye

Objective: The innervation of the heart by the autonomous nervous system is critical for cardiac homeostasis. Aberrations in cardiac innervation have been associated with rhythm disorders, ischemic damage, and heart failure. Little is known about the whole heart innervation patterns, and in the case of congenital heart diseases, such as long QT syndrome (LQTS), is completely unknown. Given this, we comparatively analyzed the global innervation of the heart and prevalence of axon fibers in wild-type (WT) and LQTS Type 1 transgenic mice bearing Kcnq1^{A340E/A340E} mutation.

Materials-Methods: The hearts from WT and Kcnq1^{A340E/A340E} mice were immunostained with a pan-neuronal marker, TUJ1, followed by imaging with the Lightsheet 7 microscopy. The images of the whole murine hearts were analyzed and binarized to measure nerve fiber density and axon fiber diameter on the dorsal and ventral sides of the heart. Inclusion of branch number, branch length, and junction points were measured and comparatively analyzed.

Results: The global innervation of nerve fibers of the WT and Kcnq1^{A340E/A340E} transgenic mice hearts were imaged for TUJ1 immunoreactivity, displaying similar prevalence of fluorescence intensity independent of the genetic background. Notably, nerve fibers < 2.5 µm were less prevalent in Kcnq1^{A340E/A340E} hearts at the dorsal and ventral sides, compared to WT hearts. Total branches, branch length, or number of junctions of the global heart innervation were unchanged between the experimental groups. The superimposition of innervation patterns in WT and Kcnq1^{A340E/A340E} mice hearts showed unique patterns in all cases, suggesting individual innervation patterns resembling a "heart-print."

Discussion: Overall, our data indicated that the hearts of congenital LQTS Type 1 model mice diverged in small-diameter nerve fibers from WT hearts, while innervation patterns were unique to each heart. The functional consequences of alterations in the innervation patterns in healthy and congenital arrhythmias await further investigation.

Keywords: Long QT Syndrome type 1, whole organ imaging, heart innervation, cardiac pathology, transgenic mouse models

XIX. TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ

27-30 Ekim 2025

POSTER BİLDİRİLER

PS-01 \ Yağlı Karaciğerle İlişkili Transkriptomik Farklılıkların Analizi: Hepatoselüler Karsinoma Gelişiminde Önemli Yollar ve Biyobelirteç Adayları

Yaren Şahin¹, Neşe Atabey², Yasemin Öztumur Islakoğlu³

¹İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir, Türkiye; İzmir Ekonomi Üniversitesi, İzmir, Türkiye

²İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir, Türkiye; Türkiye Üniversitesi, Galen Araştırma Merkez, İzmir, Türkiye; İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İzmir, Türkiye

³İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, hepatoselüler karsinoma (HCC) gelişim riski taşıyan hastalarda basit steatoz (NAFL) ve non-alkolik steatohepatit (NASH) arasındaki transkriptomik farklılıklar incelenerek, erken tanıda kullanılabilecek biyobelirteç adaylarının ve ortak biyolojik yolların belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: GEO veri tabanından beş bağımsız dataset (GSE193066, GSE193080, GSE192959, GSE130970, GSE89632) analiz edilmiştir. Örnekler NAFLD Activity Score (NAS) değerine göre sınıflandırılmış; düşük (0-2, NAFL) ve yüksek (5-8, NASH) gruplar karşılaştırılmıştır. Ara skorlar (3-4) biyolojik heterojenite nedeniyle dışlanmıştır. Her dataset için anlamlı up- ve down-regüle genler belirlenmiş, bu genlerden yola çıkarak KEGG yolak zenginleştirme analizleri yapılmıştır. Analiz, gen düzeyinde kesişim yerine yolak düzeyinde örtüşmeyi vurgulamaya yönelik tasarlanmıştır.

Sonuçlar: Up-regüle genlerde immün ve proliferatif yolların (IL-17 sinyal yolu, sitokin-sitokin reseptör etkileşimi, kemokin sinyal ağı, PI3K-Akt ve hücre döngüsü) belirgin olarak zenginleştiği saptandı. Bu grupta özellikle IL1B, CXCL8, CXCL10, MKI67, TOP2A gibi inflamasyon ve hücre döngüsü belirteçleri öne çıktı. Down-regüle genlerde ise lipid ve steroid biyosentezi, terpenoid iskeleti biyosentezi, yağ asidi metabolizması ve hücre iskelet düzenlenmesi gibi metabolik ve yapısal yolların baskılandığı görüldü; özellikle HMGCR, HSD17B7, CYP51A1, MSMO1, FLNC, ITGA8 gibi genlerin azaldığı dikkat çekti. Bu karşıt değişim, NASH dokusunda inflamasyon ve hücre proliferasyonunun artışı ile birlikte metabolik homeostazın kaybolduğunu ortaya koymaktadır.

Tartışma: Çalışmamız, NAFL (düşük NAS) ile NASH (yüksek NAS) gruplarının karşılaştırmalı transkriptom analizlerinde ortak yolların tekrar tekrar öne çıktığını göstermektedir. Up-regüle inflamatuvar ve onkogenik sinyaller ile down-regüle metabolik ve yapısal süreçlerin birlikte gözlenmesi, NASH'ın ilerleyici doğasında HCC gelişimine giden moleküler köprüleri yansıtmaktadır. Bu bulgular, yolak düzeyinde sistem biyolojisi entegrasyonunun erken tanı ve risk sınıflandırmasında translaşyonel potansiyele sahip olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler karsinoma, non-alkolik steatohepatit (NASH), transkriptom, biyobelirteç keşfi

PS-01 \ Transcriptomic Differences Associated with Fatty Liver: Key Pathways and Biomarker Candidates in Hepatocellular Carcinoma Development

Yare Şahin¹, Neşe Atabey², Yasemin Öztumur Islakoğlu³

¹İzmir Biomedicine and Genome Center, İzmir, Türkiye; İzmir University of Economics, İzmir, Türkiye

²İzmir Biomedicine and Genome Center, İzmir, Türkiye; İzmir Tınaztepe University, Galen Research Center, İzmir, Türkiye; İzmir Tınaztepe University, Faculty of Medicine, Medical Biology, İzmir, Türkiye

³İzmir Biomedicine and Genome Center, İzmir, Türkiye

Objective: This study aimed to explore transcriptomic differences between non-alcoholic fatty liver (NAFL) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients at risk of hepatocellular carcinoma (HCC), to identify potential biomarkers and recurrent biological pathways for early diagnosis.

Materials-Methods: Five independent transcriptomic datasets (GSE193066, GSE193080, GSE192959, GSE130970, GSE89632) were retrieved from the GEO database. Patients were classified based on the NAFLD Activity Score (NAS): low scores (0-2, NAFL) and high scores (5-8, NASH) were compared, while intermediate scores (3-4) were excluded due to biological heterogeneity. Differentially up- and down-regulated genes were identified separately in each dataset, followed by KEGG pathway enrichment. The analysis was designed to emphasize pathway-level overlap rather than individual gene intersections.

Results: Up-regulated genes were enriched in immune and proliferative pathways, including IL-17 signaling, cytokine-cytokine receptor interaction, chemokine signaling, PI3K-Akt, and cell cycle regulation. Notably, IL1B, CXCL8, CXCL10, MKI67, and TOP2A were among the key up-regulated genes. Down-regulated genes were enriched in lipid and steroid biosynthesis, terpenoid backbone biosynthesis, fatty acid metabolism, and cytoskeletal/adhesion pathways, with prominent decreases in HMGCR, HSD17B7, CYP51A1, MSMO1, FLNC, and ITGA8. These contrasting patterns indicate that NASH tissue is characterized by enhanced inflammation and proliferative signals concomitant with the loss of metabolic homeostasis.

Discussion: Our findings demonstrate that recurrent pathway-level alterations consistently distinguish NAFL from NASH across independent cohorts. The simultaneous up-regulation of inflammatory/oncogenic pathways and down-regulation of metabolic/structural processes highlight the molecular bridges driving HCC development in progressive NASH. This systems biology approach underscores the translational potential of pathway-based integration for early detection and risk stratification.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), transcriptomics, biomarker discovery

PS-03 \ Temozolomid, eEF2K-siRNA ve Flavopiridol Kombinasyonunun Glioblastoma Hücrelerinde Hücre Proliferasyonu Üzerindeki Etkisi

Ahsen Güler¹, Doğa Karıpcin², Zühal Hamurcu³

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Elazığ, Türkiye; Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi, Gevher Nesibe Genom ve Kök Hücre Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik AD, Kayseri, Türkiye

³Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Kayseri; Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri, Türkiye

Amaç: Glioblastoma (GBM), merkezi sinir sisteminin yetişkinlerde görülen en yaygın, agresif primer malign tümördür. GBM'de standart tedavi; cerrahi rezeksiyon, ardından radyoterapi ve alkileyici ajan temozolomid (TMZ) kemoterapiyi içermektedir. GBM'de TMZ tedavisi, kemodirenç nedeniyle yeterince etkili olamamaktadır. GBM hızlı yayılması, yoğun anjiyogenezle radyoterapi, kemoterapi gibi agresif tedavilere karşı direnç geliştirmesi ve hastalığın yüksek oranda nüks etmesiyle bilinmektedir. Kanser tedavisinde ortaya çıkan ökaryotik uzama faktörü 2 kinazı (eEF2K), kanser çoğalmasına, hücre sağkalımına, tümör oluşumuna ve istilasına, hastalık ilerlemesine, ilaç direncine katkıda bulunur. eEF2K'nin; GBM gibi katı kanserlerde yüksek oranda ekspresye edildiği, artan eEF2K ekspresyonu, daha kısa hasta sağkalım oranları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Flavopiridol (FP), Hint bitkisinden türetilmiş alkaloidin yarı sentetik flavon analogudur, siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür. Bu verilere dayanarak çalışmamızda kemoterapi ajanı TMZ, eEF2K siRNA ve FP'nin üçlü kombinasyonunun GBM hücresi olan U87-MG hücrelerinin canlılığına olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Bunun için, U87-MG hücreleri, inkübasyonlarının 72. saatinde; 40 µM TMZ, 50 nM eEF2K genini baskılayan iki farklı eEF2K-siRNA (eEF2K#1 ve eEF2K#2) ve 50 nM FP ayrı ayrı ve ikili, üçlü kombinasyonları ile muamele edildi. Daha sonra U87-MG hücrelerinin canlılığına etkisini test etmek için MTS analizi ve koloni oluşumunu test etmek için koloni formasyon analizi yapıldı.

Sonuçlar: Analiz sonuçlarımıza göre, 40 µM TMZ, 50 nM eEF2K siRNA ve 50 nM FP'nin U87-MG hücrelerinde ayrı ayrı ve ikili kombinasyonlara kıyasla üçlü kombinasyonlarda hücre canlılığını ve koloni oluşumunu anlamlı şekilde baskıladığı bulundu (p < 0,0001).

Tartışma: TMZ, eEF2K siRNA ve FP, üçlü kombinasyonun GBM tedavisinde bir alternatif olabileceğini göstermektedir. Ancak terapötik potansiyelini iyi anlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: eEF2K-siRNA, flavopiridol, glioblastoma, temozolomid

PS-03 \ Effect of the combination of Temozolomide, eEF2K-siRNA, and Flavopiridol on cell proliferation in Glioblastoma cells

Ahsen Güler¹, Doğa Karıpcin², Zühal Hamurcu³

¹Fırat University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Elazığ, Türkiye; Erciyes University Genome and Stem Cell Center, Kayseri, Türkiye

²Erciyes University, Gevher Nesibe Genom and Stem Cell Institute, Department of Molecular Biology and Genetics, Kayseri, Türkiye

³Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Kayseri, Türkiye; Erciyes University Genome and Stem Cell Center, Kayseri, Türkiye

Objective: Glioblastoma (GBM) is the most common and aggressive primary malignant tumor of the central nervous system in adults. Standard treatment for GBM includes surgical resection followed by radiotherapy and chemotherapy with the alkylating agent temozolomide (TMZ). TMZ treatment in GBM is not sufficiently effective due to chemoresistance. GBM is known for its rapid spread, intense angiogenesis, resistance to aggressive treatments such as radiotherapy and chemotherapy, and high recurrence rate. Eukaryotic elongation factor 2 kinase (eEF2K), which emerges in cancer treatment, contributes to cancer proliferation, cell survival, tumor formation and invasion, disease progression, and drug resistance. It has been reported that eEF2K is highly expressed in solid cancers such as GBM, and increased eEF2K expression is associated with shorter patient survival rates. Flavopiridol (FP) is a semi-synthetic flavone analog derived from an Indian plant alkaloid and is a cyclin-dependent kinase inhibitor. Based on these data, our study aimed to investigate the effect of the triple combination of the chemotherapy agent TMZ, eEF2K siRNA, and FP on the viability of U87-MG cells, which are GBM cells.

Materials-Methods: For this purpose, U87-MG cells were treated with 40 µM TMZ, two different eEF2K-siRNAs (eEF2K#1, eEF2K#2) that suppress the eEF2K gene at 50 nM, and 50 nM FP separately and in dual and triple combinations at the 72-hour incubation point. Subsequently, MTS analysis was performed to assess the effect on U87-MG cell viability, and colony formation analysis was conducted to evaluate colony formation.

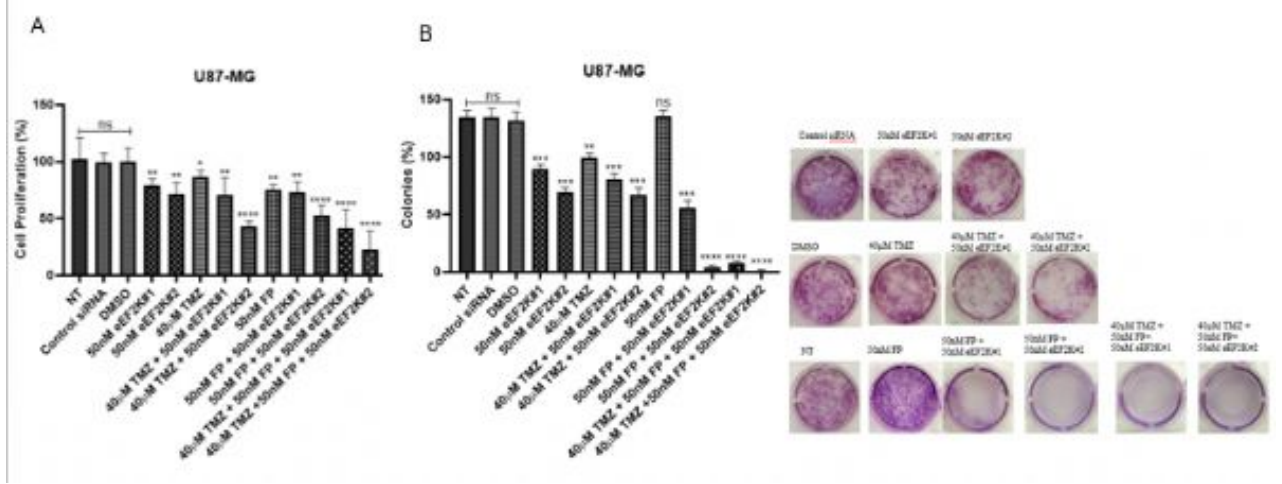
Results: According to our analysis results, the triple combination of 40µM TMZ, 50nM eEF2K siRNA, and 50nM FP significantly suppressed cell viability and colony formation in U87-MG cells compared to the separate and dual combinations (p < 0.0001).

Discussion: TMZ, eEF2K siRNA, and FP show that the triple combination may be an alternative for GBM treatment. However, further studies are needed to fully understand its therapeutic potential.

Keywords: eEF2K-siRNA, flavopiridol, glioblastoma, temozolomid

Temozolomid, eEF2K-siRNA ve Flavopiridol kombinasyonunun glioblastoma hücrelerinde hücre canlılığı ve klon oluşumu üzerindeki etkisi

Effect of the combination of temozolomide, eEF2K-siRNA, and flavopiridol on cell viability and colony formation in glioblastoma cells



MTS testi sonuçları, TMZ (40 µM), eEF2K genini baskılayan iki farklı eEF2K siRNA (eEF2K#1 ve eEF2K#2 (50nM)) ve FP (50nM) ile yapılan tek başına ve ikili tedavilerin, U87-MG hücrelerinin canlılığını kontrol grubuna kıyasla azalttığını göstermiştir. Ancak TMZ, eEF2K siRNA ve FP'nin üçlü kombinasyonu, hücre canlılığında daha belirgin bir azalma meydana getirerek sinerjistik bir antiproliferatif etki ortaya koymuştur (Şekil 1, A). Koloni oluşum testi, TMZ, eEF2K siRNA ve FP tek başına ve ikili tedavilerin kontrol grubuna göre koloni sayısını ve boyutunu azalttığını göstermiştir. Özellikle TMZ, eEF2K siRNA ve FP üçlü kombinasyon tedavisi, tek başına uygulamalara kıyasla koloni oluşumunu anlamlı derecede baskılamıştır (Şekil 1, B).

MTS assay results showed that single and dual treatments with TMZ (40 µM), two different eEF2K siRNAs (eEF2K#1 and eEF2K#2 (50 nM)) that suppress the eEF2K gene, and FP (50 nM) reduced the viability of U87-MG cells compared to the control group. However, the triple combination of TMZ, eEF2K siRNA, and FP produced a more pronounced decrease in cell viability, demonstrating a synergistic antiproliferative effect (Figure 1, A). The colony formation assay demonstrated that TMZ, eEF2K siRNA, and FP alone and in combination reduced colony number and size compared to the control group. In particular, the triple combination therapy of TMZ, eEF2K siRNA, and FP significantly suppressed colony formation compared to monotherapy (Figure 1, B)

PS-05 \ Hepatosellüler Karsinomada Peroksizom İlişkili Genlerin Ekspresyon Profillerinin İncelenmesi

Sema Şabançelebi¹, Fatma Kübra Tombultürk², Metehan Karataş¹, Hüseyin Enes Derya³, Merve Eskici Göç¹, Tuğba Soydaş⁴, Matem Tunçdemir¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul, Türkiye

²İstinye Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye

³İstinye Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Moleküler Onkoloji AD, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul, Türkiye

Amaç: Hepatosellüler karsinom (HCC), yaygın bir karaciğer kanseri türüdür ve dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Kanser hücreleri büyümesini ve hayatta kalmasını etkileyen organeller olan peroksizomlar, HCC patogenezinde rol oynayabilir. Bu çalışma, peroksizomla ilişkili genlerin gen ekspresyon profillerini inceleyerek peroksizom yolları ile HCC arasındaki ilişkiyi araştırmaktadır.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmada, HCC hücre hattı (HepG2) ve sağlıklı kontrol hücre hattı (HUVEC) örneklerinden öncelikle total RNA izolasyonu ve ardından cDNA dönüşümleri gerçekleştirilmiştir. Ekspresyon seviyeleri 3 deney tekrarı olmak üzere SYBR Green kullanılarak QRT-PCR aracılığıyla 2- $\Delta\Delta Ct$ yöntemi kullanılarak incelendi.

Sonuçlar: PEX ve DHRS genlerinin ACTB genine kıyasla ekspresyon profilleri incelenmesi amacıyla yapılan analiz sonucunda; hem PEX16 geninin hem de DHRS4 geninin HCC'de ekspresyonu, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artmıştır. Bu çalışma, HCC'de peroksizom ilişkili PEX16 ve DHRS4 genlerinin ekspresyon düzeylerinin önemli ölçüde artmış olduğunu göstermektedir.

Tartışma: PEX16 ve DHRS4 genlerinin ekspresyon profilleri, HCC patogenezinde önemli bir rol oynayabilir ve bu genler, HCC'nin biyolojik davranışını anlamak ve potansiyel terapötik hedefler geliştirmek için gelecekteki çalışmalarda araştırılması gereken adaylar olarak değerlendirilebilir.

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 37431

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinoma, peroksizom, gen ekspresyonu

PS-05 \ Investigation of Expression Profiles of Peroxisome-Related Genes in Hepatocellular Carcinoma

Sema Şabançelebi¹, Fatma Kübra Tombultürk², Metehan Karataş¹, Hüseyin Enes Derya³, Merve Eskici Göç¹, Tuğba Soydaş⁴, Matem Tunçdemir¹

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

²Istinye University, School of Health Services, İstanbul, Türkiye

³Istinye University, Graduate School, Department of Molecular Oncology, İstanbul, Türkiye

⁴Istanbul Aydın University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İstanbul, Türkiye

Objective: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common type of liver cancer and one of the leading causes of cancer-related deaths worldwide. Peroxisomes, organelles that affect cancer cell growth and survival, may play a role in HCC pathogenesis. This study investigates the relationship between peroxisome pathways and HCC by examining the gene expression profiles of peroxisome-associated genes.

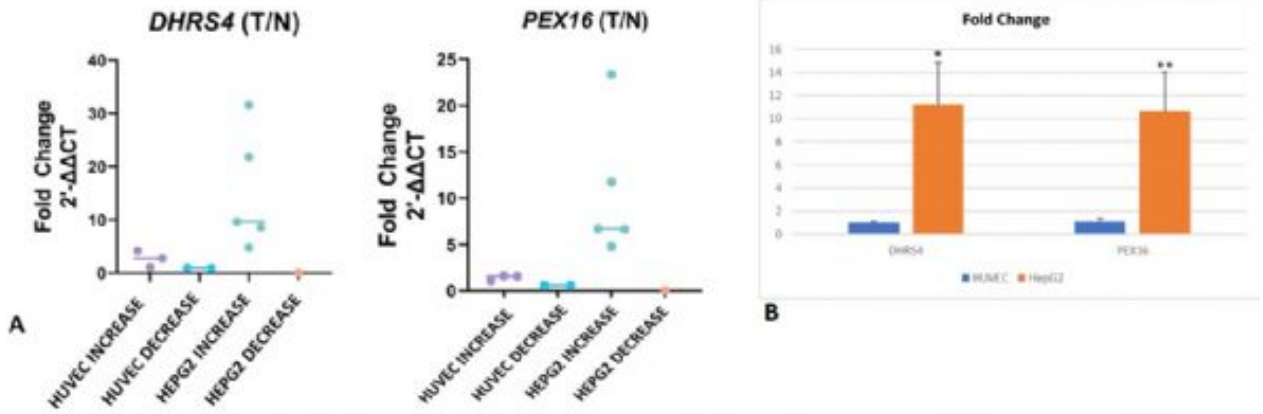
Materials-Methods: In this study, total RNA was isolated from hepatocellular carcinoma (HepG2) and healthy control (HUVEC) cell lines, followed by cDNA synthesis. Gene expression levels were quantified by qRT-PCR using SYBR Green in three independent replicates, and relative fold changes were determined by the 2^{- $\Delta\Delta Ct$} method.

Results: Analysis of the expression profiles of the PEX16 and DHRS4 genes relative to ACTB demonstrated that both genes were significantly upregulated in HCC compared with the control group. These findings indicate that the expression levels of the peroxisome-associated genes PEX16 and DHRS4 are markedly increased in HCC.

Discussion: The expression profiles of the PEX16 and DHRS4 genes may play an important role in HCC pathogenesis, and these genes may be considered as candidates for future studies to understand the biological behaviour of HCC and develop potential therapeutic targets.

This study was supported by the Scientific Research Projects Coordination Unit at Istanbul University-Cerrahpaşa. Project number: 37431

Keywords: Hepatocellular carcinoma, peroxisome, gene expression

Resim: \ Figure:

A: DHRS4 ve PEX16 geni için Tümör ve sağlıklı kontrole ait örneklerinin karşılaştırılması B: İki grup arasında PEX16 ve DHRS4 genlerinin kat değişiminin karşılaştırılması (*; $p=0,038$) / (**; $p=0,0021$)

A: Comparison of tumour and healthy control samples for the DHRS4 and PEX16 genes B: Comparison of the allelic variation of the PEX16 and DHRS4 genes between the two groups (*; $p=0.038$) / (**; $p=0.0021$)

PS-06 \ Tazemetostat, Hepatoselüler Karsinom Hücrelerinde NF-κB Aktivitesini Düzenleyerek Antikanser Etki Gösterir

Merve Eşkici Göç¹, Tuğba Soydaş², Metehan Karataş¹,
Hüseyin Enes Derya³, Matem Tunçdemir¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul, Türkiye

³İstinye Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Moleküler Onkoloji AD, İstanbul, Türkiye

Amaç: Primer karaciğer kanseri, dünya genelinde altıncı sıklıkta ve üçüncü ölüm nedeni olarak kabul edilir, hepatoselüler karsinom (HCC) bu vakaların yaklaşık %75'ini oluşturur. Bu çalışmada, karsinogenezde rol alan ve birbiriyle etkileşim gösterdiği bilinen yollar NF-κB ve EZH2 ile bir EZH2 inhibitörü olan Tazemetostat'ın HCC tedavisinde kullanım potansiyeli için etkileri araştırıldı.

Gereç-Yöntem: Çalışmada HCC modeli olarak HepG2 hücre hattı kullanıldı. 0 μM (kontrol), 5 μM, 12 μM, 30 μM, 60 μM ve 100 μM olmak üzere 6 Tazemetostat dozu 5 gün boyunca uygulandı. MTT yöntemiyle hücre proliferasyon analizi yapıldı. NF-κB (p65) DNA bağlanma aktivitesi, nükleer ekstraksiyonla elde edilen nükleer proteinlerden ELISA yöntemiyle ölçüldü. MMP2 ve MMP9 mRNA ekspresyon düzeyleri qRT-PCR yöntemiyle, protein ekspresyonları ise immünohistokimya yöntemiyle belirlendi.

Sonuçlar: MTT analizine göre HepG2 hücrelerinde 30 μM, 60 μM ve 100 μM Tazemetostat uygulaması, kontrol grubuna kıyasla proliferasyonu anlamlı derecede azalttı. NF-κB p65'in DNA bağlanma aktivitesi, 60 μM ve 100 μM dozlarında kontrol grubuna göre belirgin şekilde azaldı (p<0.05). MMP2 gen ekspresyonu 100 μM Tazemetostat dozunda anlamlı azalma gösterirken, MMP9 gen ekspresyonu 60 μM ve 100 μM dozlarında anlamlı şekilde azaldı (p<0.05). Protein düzeyinde ise MMP2 ekspresyonu tüm dozlarda anlamlı azalma gösterdi; MMP9 protein ekspresyonu ise yalnızca 100 μM dozunda anlamlı olarak düştü (p<0.05).

Tartışma: EZH2 inhibitörü olan Tazemetostat, NF-κB (p65) DNA bağlanma aktivitesini azaltarak ve MMP-2 ile MMP-9 ekspresyonunu baskılayarak hepatoselüler karsinom hücrelerinde proliferasyon, invazyon ve metastaz yollarında potansiyel bir antikanser etki gösterebilir.

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 37584

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler karsinom, tazemetostat, NF-κB, MMP2, MMP9

PS-06 \ Tazemetostat Exhibits Anticancer Effects by Regulating NF-κB Activity in Hepatocellular Carcinoma Cells

Merve Eşkici Göç¹, Tuğba Soydaş², Metehan Karataş¹,
Hüseyin Enes Derya³, Matem Tunçdemir¹

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

²Istanbul Aydın University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İstanbul, Türkiye

³Istinye University, Graduate School, Department of Molecular Oncology, İstanbul, Türkiye

Objective: Primary liver cancer is the sixth most common cancer and the third leading cause of death worldwide, hepatocellular carcinoma (HCC) accounting for 75% of cases. This study investigates the effects of Tazemetostat, an EZH2 inhibitor, on the potential use of the NF-κB and EZH2 pathways, which are known to interact with each other and play a role in carcinogenesis.

Materials-Methods: HepG2 cell line was used as the HCC model in the study. Six doses of Tazemetostat, 0 μM (control), 5 μM, 12 μM, 30 μM, 60 μM, and 100 μM, were administered for 5 days. Cell proliferation analysis was performed using MTT assay. NF-κB p65 DNA binding activity was measured using the ELISA method. MMP2 and MMP9 mRNA expression levels were determined using the qRT-PCR, and protein expression levels using the immunocytochemistry method.

Results: According to MTT, the application of 30 μM, 60 μM, and 100 μM Tazemetostat significantly reduced proliferation. The DNA-binding activity of NF-κB (p65) was significantly reduced at 60 μM and 100 μM doses (p<0.05). MMP2 gene expression showed a significant decrease at the 100 μM Tazemetostat dose, while MMP9 gene expression decreased significantly at 60 μM and 100 μM doses (p<0.05). At the protein level, MMP2 expression showed a significant decrease at all doses; MMP9 protein expression decreased significantly only at the 100 μM dose (p<0.05).

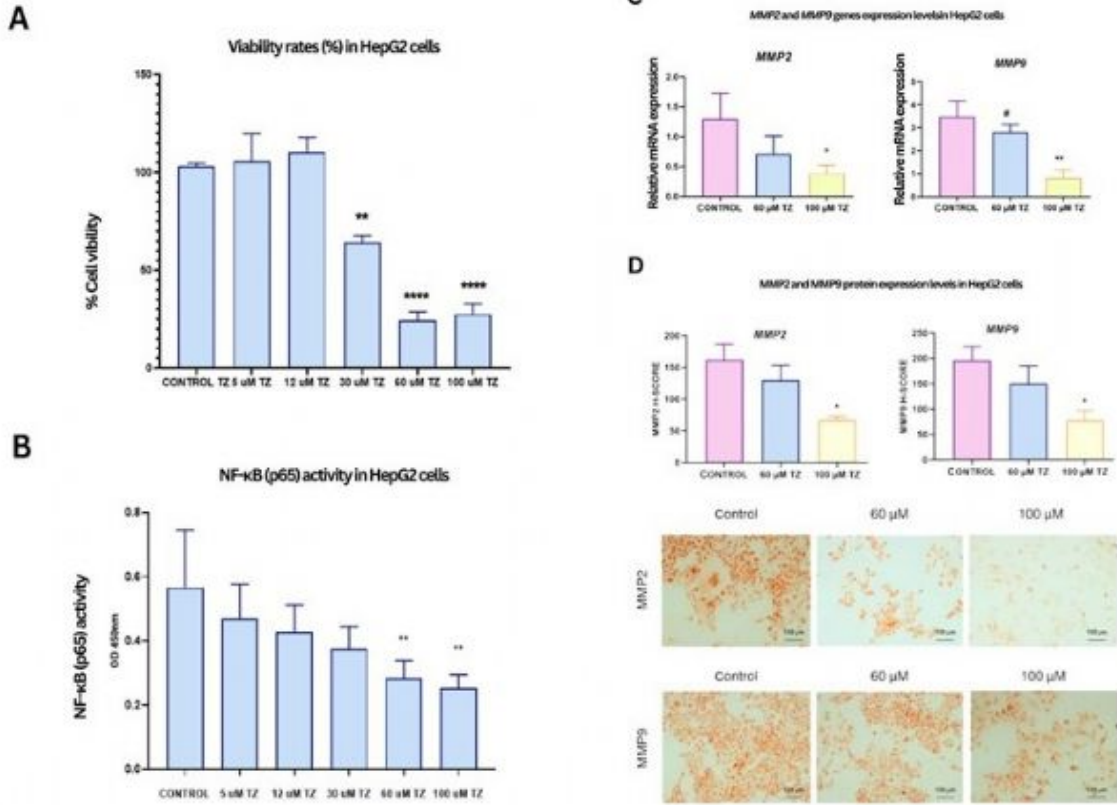
Discussion: Tazemetostat, an EZH2 inhibitor, may exhibit potential anticancer effects in hepatocellular carcinoma cells.

This study was supported by the Scientific Research Projects Coordination Unit at Istanbul University-Cerrahpaşa. Project number: 37584

Keywords: Hepatocellular carcinoma, tazemetostat, NF-κB, MMP2, MMP9

Resim 1: \ Figure

Hata!



A. HepG2 hücrelerinde farklı ilaç dozlarına karşı MTT yöntemi ile belirlenen canlılık oranları (%). MTT proliferasyon sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesi (** $p = 0,0057$, **** $p = <0,0001$) B. HepG2 hücrelerinde farklı konsantrasyonlarda Tazemetostat uygulamasının NF- κ B (p65) aktivitesi üzerindeki etkisinin istatistiksel değerlendirmesi. NF- κ B (p65) aktivitesi üzerindeki etkisinin istatistiksel değerlendirmesi (** $p < 0,05$) C. HepG2 hücrelerinde MMP2 ve MMP9 gen ekspresyon düzeylerinin göreceli değerlendirmesi. qRT-PCR sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesi (* $p = 0,0281$, # $p = 0,006$, ** $p = 0,0014$) D. HepG2 hücrelerinde MMP2 ve MMP9 protein ekspresyon düzeylerinin değerlendirilmesi. ICC sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesi (* $p = p < 0,0001$)

A. Viability rates (%) determined by the MTT method in HepG2 cells against different drug doses. Statistical evaluation of MTT proliferation results (** $p = 0.0057$, **** $p = <0.0001$) B. Statistical evaluation of the effect of Tazemetostat application at different concentrations on NF- κ B (p65) activity in HepG2 cells. Statistical evaluation of its effect on NF- κ B (p65) activity (** $p < 0.05$) C. Relative assessment of MMP2 and MMP9 genes expression levels in the HepG2 cells. Statistical evaluation of qRT-PCR results (* $p = 0.0281$, # $p = 0.006$, ** $p = 0.0014$) D. Evaluation of MMP2 and MMP9 protein expression levels in the HepG2 cells. Statistical evaluation of ICC results (* $p = p < 0.0001$)

PS-07 \ Mesane Kanseri Hücre Hattı HT-1376'da Tangeretin Antikanser Potansiyeli: Sitotoksikite ve Klonojenik Etkiler

Ayşegül Dalmızrak

Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Balıkesir, Türkiye

Amaç: Bu çalışmanın amacı, doğal bir flavonoid olan tangeretin mesane kanseri hücre hattı HT-1376'da hücre canlılığı ve klonojenik büyüme üzerine etkilerini inceleyerek, bu bileşiğin olası antikanser potansiyelini ortaya koymaktır.

Gereç-Yöntem: HT-1376 hücreleri tangeretin farklı dozları (50, 25, 12.5, 6.25 ve 3.125 μM) ile 24, 48 ve 72 saat süreyle muamele edilmiştir. Hücre canlılığı WST testi ile değerlendirilmiş, IC_{50} dozu hesaplanmıştır. Ayrıca, tangeretin belirlenmiş IC_{50} dozu ile birlikte bir alt ve bir üst konsantrasyonlarının koloni oluşturma potansiyeli üzerine etkileri klonojenik test ile incelenmiştir.

Sonuçlar: Tangeretin HT-1376 hücre hattında IC_{50} değerinin 24. saatte 35 μM olduğu belirlenmiştir. Koloni oluşumu deneylerinde ise tangeretin 20, 35 ve 50 μM dozlarının, kendi aralarında anlamlı fark göstermemekle birlikte, kontrol grubuna kıyasla koloni sayısını yaklaşık %50 oranında azalttığı saptanmıştır. Bu bulgu, tangeretin proliferatif kapasiteyi baskılayıcı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Tartışma: Elde edilen sonuçlar, tangeretin mesane kanseri hücrelerinde hem sitotoksik etki hem de klonojenik büyümeyi inhibe etme potansiyeli taşıdığını ortaya koymaktadır. Bu veriler, tangeretin mesane kanseri tedavisinde kemoterapiye destek olabilecek yenilikçi terapötik stratejilerde adjuvan ajan olarak değerlendirilmesine zemin hazırlamaktadır. Ayrıca, doğal kaynaklı biyolojik ajanların kanser tedavisine entegrasyonu açısından yeni perspektifler sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koloni oluşumu, Mesane kanseri, Sitotoksikite, Tangeretin

PS-07 \ Anticancer Potential of Tangeretin in HT-1376 Bladder Cancer Cells: Cytotoxicity And Clonogenic Effects

Ayşegül Dalmızrak

Balıkesir University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Balıkesir, Türkiye

Objective: This study aimed to evaluate the effects of tangeretin, a natural flavonoid, on cell viability and clonogenic growth in the HT-1376 bladder cancer cell line to elucidate its potential anticancer activity.

Materials-Methods: HT-1376 cells were exposed to tangeretin at concentrations of 50, 25, 12.5, 6.25, and 3.125 μM for 24, 48, and 72 hours. Cell viability was measured using the WST assay, and the IC_{50} value was calculated. Furthermore, clonogenic assays were performed using the IC_{50} concentration along with one lower and one higher dose to determine the impact of tangeretin on colony-forming ability.

Results: The IC_{50} value of tangeretin was found to be 35 μM at 24 hours. Clonogenic assays demonstrated that treatment with 20, 35, and 50 μM tangeretin reduced colony formation by approximately 50% compared with the control group, although no significant differences were observed among the tested concentrations. These results suggest that tangeretin effectively suppresses the proliferative potential of HT-1376 cells.

Discussion: Tangeretin exhibits both cytotoxic and clonogenic growth-inhibitory effects in HT-1376 bladder cancer cells. These findings indicate that tangeretin may represent a promising adjuvant candidate for the development of innovative therapeutic strategies in bladder cancer. The study further underscores the relevance of natural bioactive compounds as complementary agents in cancer therapy.

Keywords: Bladder cancer, clonogenic assay, cytotoxicity, tangeretin

PS-08 \ Ajoen, K562'de Ponatinib Dozunu Düşürürken Etkinliği Korur

Zehra Dağ¹, Ayla Solmaz Avcıkurt¹, Ayşegül Dalmızrak¹, Çağla Kayabaşı¹
¹Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Balıkesir, Türkiye

Amaç: Kronik miyeloid lösemi (KML), BCR-ABL1 füzyon proteini ile karakterize bir hematolojik malignitedir ve tedavisinde tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) standart kabul edilir. Ponatinib, BCR-ABL1'e bağlı tedavi direncini aşabilen etkili bir TKİ olmakla birlikte, toksisite nedeniyle doz kısıtlaması gerektirir. Allium türlerinde bulunan organosülfür bileşikler antitümör, antimikrobiyal, antikarsinojenik ve antiinflamatuar başta olmak üzere çoklu biyolojik etkilere sahiptir. Bu çalışmada, sarımsak kökenli bir organosülfür bileşiği olan ajoenin, K562 hücrelerinde tek başına ve ponatinib ile kombinasyon halinde sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: K562 hücrelerinde ajoen (200-3,125 µM; 24, 48, 72 saat) ve ponatinibin (8-0,125 nM) doza/zamana bağımlı sitotoksik etkileri WST-8 testi (Cell Counting Kit-8) ile değerlendirildi ve IC₅₀ değerleri belirlendi. Belirlenen IC₅₀ değerleri referans alınarak, kombinasyonun (sabit kombinasyon oranı ponatinib:ajoen = 1:25000) doza/zamana bağımlı sitotoksik etkileri WST-8 testi ile değerlendirildi. Hücrelerin %50'sini öldüren kombinasyon ED₅₀ dozları ve bu dozlara ait kombinasyon indeksi (CI) ve doz azaltma indeksi (DRI) Calcsyn (Biosoft) yazılımı kullanılarak hesaplandı.

Sonuçlar: Ajoenin IC₅₀ değerleri 24, 48 ve 72 saatte sırasıyla 145,72; 22,30; 17,45 µM; ponatinibin IC₅₀ değerleri 48 ve 72 saatte 3,77; 0,72 nM olarak bulundu. Kombinasyonda 48 saatte ED₅₀ = 0,75457 nM ponatinib + 18,864 µM ajoen, CI = 1,046 (additif) ve DRI (ponatinib) = 4,993; 72 saatte ED₅₀ = 0,40063 nM ponatinib + 10,016 µM ajoen, CI = 1,127 (ılımlı antagonizm) ve DRI (ponatinib) = 1,808 saptandı. Her iki sürede de kombinasyondaki ponatinib dozu tek-ajan IC₅₀ eşliğinin altındaydı. CI değerleri sinerji göstermemekle birlikte, eşdeğer sitotoksiste korunurken ponatinib dozunun 48 saatte ~5 kat, 72 saatte ~1,8 kat azaltılabildiğini ortaya koydu.

Tartışma: Ajoen ponatinib kombinasyonu; KML hücrelerinde ponatinib maruziyeti azaltıp etkinliği korumayı hedefleyen fitokimyasal-TKİ kombinasyonu olarak potansiyele sahiptir. Bu bulgular, ponatinibe bağlı toksisiteyi sınırlama ve klinik geliştirme sürecine aday bir doz tasarrufu stratejisi olarak dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ajoen, kombinasyon, kronik miyeloid lösemi, ponatinib

Çalışma Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, Yüksek Lisans Projesi, Proje No: 2025/029 tarafından desteklenmiştir. Proje Adı: Ajoene ve Ponatinib Kombinasyonunun K562 Hücreleri Üzerindeki Antilösemik Etkileri

PS-08 \ Ajoene Maintains Efficacy While Reducing Ponatinib Dose in K562 Cells

Zehra Dağ¹, Ayla Solmaz Avcıkurt¹, Ayşegül Dalmızrak¹, Çağla Kayabaşı¹
¹Balıkesir University, Faculty of Medicine, Medical Biology Department, Balıkesir, Türkiye

Objective: Chronic myeloid leukemia (CML) is a hematologic malignancy characterized by the BCR-ABL1 fusion protein, and tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are accepted as the standard treatment. Although ponatinib is an effective TKI capable of overcoming BCR-ABL1-mediated therapeutic resistance, dose limitation is required due to toxicity. Organosulfur compounds found in Allium species exhibit multiple biological effects (anticarcinogenic, anti-inflammatory activities,). This study aimed to evaluate the cytotoxic effects of ajoene, a garlic-derived organosulfur compound, alone and in combination with ponatinib in K562 cells.

Materials-Methods: Dose- and time-dependent cytotoxic effects of ajoene (200-3.125µM; 24,48,72h) and ponatinib (8-0.125nM) in K562 cells were assessed by the WST-8 assay, and IC₅₀ values were determined. Using the determined IC₅₀ values as reference, the dose- and time-dependent cytotoxic effects of the combination (constant combination ratio ponatinib:ajoene=1:25000) were evaluated by the WST-8 assay. The combination ED₅₀ doses and their combination index (CI) and dose reduction index (DRI) were calculated using Calcsyn (Biosoft) software.

Results: The IC₅₀ values of ajoene at 24, 48, and 72h were 145.72, 22.30, 17.45µM, respectively; the IC₅₀ values of ponatinib at 48 and 72h were 3.77 and 0.72nM, respectively. In the combination, at 48h the ED₅₀ was 0.75457nM ponatinib+18.864 µM ajoene, CI=1.046 (additive), and DRI (ponatinib)=4.993; at 72 h the ED₅₀ was 0.40063 nM ponatinib+10.016 µM ajoene, CI=1.127 (moderate-antagonism), and DRI (ponatinib)=1.808. At both time-points, the ponatinib dose in the combination was below the single-agent IC₅₀ threshold. Although the CI-values did not indicate synergy, equivalent cytotoxicity was maintained while the ponatinib dose could be reduced by ~5-fold at 48h and ~1.8-fold at 72h.

Discussion: The ajoene-ponatinib combination has potential as a phytochemical-TKI regimen that aims to reduce ponatinib exposure while preserving efficacy in CML cells. These findings highlight a dose-sparing strategy as a candidate approach to limit ponatinib-associated toxicity and for clinical development.

Keywords: Ajoene, chronic myeloid leukemia, combination, ponatinib

PS-09 \ Kanser Biyolojisinde Çekirdek-Mitokondri Etkileşimini İncelemeye Yönelik Yenilikçi İn Vitro Model

Beyzanur Çobanoğlu¹, Mehmet Sarıhan¹, Murat Kasap¹, Gürler Akpınar¹
¹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Kocaeli, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, mitokondri ve çekirdek arasındaki çapraz konuşmayı incelemek üzere yeni bir hücre model geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu modelde, çekirdekte kontrollü Split-TurboID ekspresyonu bulunan HEK293T hücrelerinde, bakteriyel toksin proteini Hok'un iç mitokondriyal membrana hedeflenen formu indüklenmiştir. Böylelikle Hok aracılığıyla tetiklenen mitokondriyal ağ bozulmasının, çekirdek-mitokondri etkileşimi ve çekirdekteki mitokondriyal proteinlerin düzenlenmesi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Gereç-Yöntem: Kodon optimizasyonu yapılmış, GFP ile işaretli Hok geni sentezlenerek pCDNA4/TO vektörüne klonlandı. Bu yapı, kontrollü biyotinylasyon kapasitesine sahip Split-TurboID enzimini ifade eden HEK293T-TetR⁺-Split-TurboID-N-C hücrelerine transfeke edilerek monoklonal, stabil bir hücre hattı oluşturuldu. Split-TurboID, taşıdığı nükleer lokalizasyon sinyali aracılığıyla çekirdekte; Hok-GFP ise mitokondri iç zar lokalizasyon sinyali sayesinde mitokondride lokalize oldu. Split-TurboID'nin hücre içi lokalizasyonu V5 ve HA antikorları ile doğrulandı; nükleer proteinlerin biyotinylasyonu Texas Red-konjuge neutravidin antikorunu kullanılarak immüno Floresan mikroskopi ile gösterildi. Hok-GFP ifadesi sonrası mitokondriyal lokalizasyon ve buna bağlı ağ bozulması immüno Floresan mikroskopiyle izlendi. Hok ifadesinin ardından biyotinylenmiş nükleer proteinler saflaştırıldı ve nHPLC-LC-MS/MS ile tanımlandı.

Sonuçlar: Bu çalışma, HEK293T hücrelerinde Hok ekspresyonu aracılığıyla mitokondriyal ağın bozulmasının, çekirdek proteomuna etkilerini ortaya koymaktadır. Kontrollerle kıyaslandığında, Hok ifadesinin özellikle 8. saatte artmasıyla birlikte mitokondriyal ağ bütünlüğü belirgin şekilde bozulmuş, buna paralel olarak çekirdekte mitokondriyal transkripsiyon ve gen ekspresyonu ile ilişkili proteinlerde azalma gözlenmiştir. Bu bulgular, mitokondri-çekirdek iletişiminin moleküler düzeyde anlaşılmasına katkı sağlayarak, yeni düzenleyici mekanizmaların aydınlatılmasına zemin hazırlamaktadır.

Tartışma: Hok-RFP ekspresyonunun indüklenmesi mitokondriyal depolarizasyona ve ağ bütünlüğünün bozulmasına yol açtı. İmmüno Floresan analizler bu sürecin hücre düzeyinde izlenmesini sağladı. Split-TurboID temelli karşılaştırmalı nükleer proteom analizi, mitokondri-nükleus çapraz konuşmasında görev alan özgün proteinlerin kimliklerini ortaya koydu.

Anahtar Kelimeler: Çekirdek, mitokondri, in vitro model, proteomik

Bu çalışmamız TUSEB 2024-A4-02 çağrı kodu kapsamında 42454 proje numarası ile desteklenmiştir. Proje tamamlanmış olup sonuç raporu yazım aşamasındadır.

PS-09 \ Innovative In Vitro Model for Exploring Nucleus-Mitochondria Interaction in Cancer Biology

Beyzanur Çobanoğlu¹, Mehmet Sarıhan¹, Murat Kasap¹, Gürler Akpınar¹
¹Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Kocaeli, Türkiye

Objective: This study aimed to develop a novel cellular model to investigate the crosstalk between mitochondria and the nucleus. In this model, HEK293T cells with controlled nuclear expression of Split-TurboID were engineered to express a mitochondria-targeted form of the bacterial toxin protein Hok. This approach allowed the assessment of how Hok-induced mitochondrial network disruption affects mitochondria-nucleus interactions and the regulation of mitochondrial proteins within the nucleus.

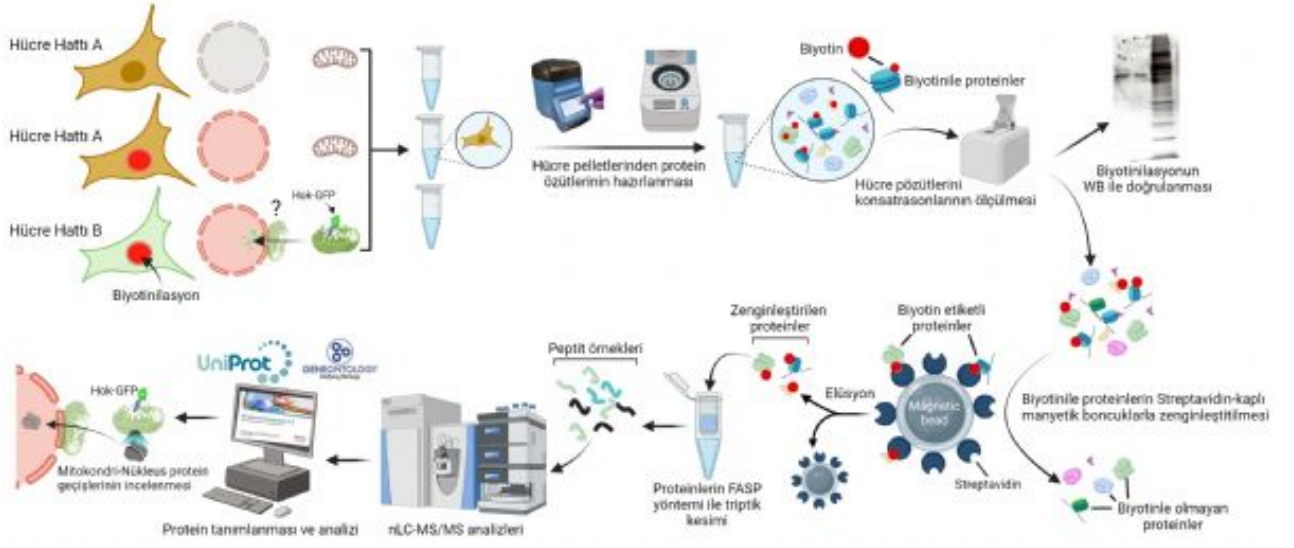
Materials-Methods: A codon-optimized, GFP-tagged HOK gene was synthesized and cloned into the pCDNA4/TO vector. The construct was transfected into HEK293T-TetR⁺-Split-TurboID-N-C cells, which express Split-TurboID with controllable biotinylation activity, to establish a stable monoclonal cell line. Split-TurboID localized to the nucleus via its nuclear localization signal, while Hok-RFP localized to the inner mitochondrial membrane due to its targeting signal. The nuclear localization of Split-TurboID was confirmed using V5 and HA antibodies, and nuclear protein biotinylation was visualized by immunofluorescence microscopy with Texas Red-conjugated neutravidin. Following Hok-GFP induction, mitochondrial localization and network disruption were monitored by immunofluorescence microscopy. Biotinylated nuclear proteins in the presence of Hok expression were enriched and identified by nHPLC-LC-MS/MS analysis.

Results: This study demonstrates that Hok expression in HEK293T cells disrupts the mitochondrial network and alters the nuclear proteome. Compared with controls, Hok induction—particularly at 8 hours—resulted in pronounced mitochondrial network collapse, accompanied by a reduction in nuclear proteins associated with mitochondrial translation and gene expression. These findings provide novel insights into the molecular basis of mitochondria-nucleus communication and highlight potential regulatory mechanisms underlying this cross-talk.

Discussion: Induction of Hok-RFP expression led to mitochondrial depolarization and loss of network integrity. Immunofluorescence analyses enabled real-time monitoring of this process. Comparative nuclear proteome analysis using Split-TurboID revealed distinct proteins involved in mitochondria-nucleus communication.

Keywords: Nucleus, mitochondria, in vitro model, proteomics

Deneysel Akış Şeması \ Experimental Flow Chart



Deneysel akış şeması

Experimental flow chart

PS-10 \ T24 Mesane Kanseri Hücrelerinin Yeniden Programlanması Sonucunda Proteom İçeriği ve Fenotipte Görülen Dramatik Değişiklikler

Bengi Su Rumeysa Barlak¹, Mehmet Sarıhan¹, Gürlü Akpınar¹, Murat Kasap¹, Banu İskender İzgi¹

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Kocaeli, Türkiye

Amaç: Somatik hücrelerin yeniden programlanarak embriyonal döneme geri döndürülmesi kanser hücrelerinin de yeniden programlanarak malign fenotipten benign fenotipe dönüştürülme fikrini doğurmuştur. Kanser hücrelerinin yeniden programlanması sırasındaki değişimlerin tespiti hem tümör gelişiminde rol oynayan mekanizmaların anlaşılması hem de yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesi açısından dikkat çekici bir yaklaşım sunabilir. Bu konudaki çalışmalarımız ve literatürdeki sınırlı sayıda diğer çalışmalar, Yamanaka faktörlerinin bazı kanser hücre tiplerinde pluripotent özellik ile ilişkili belirteçlerin ifade edilmesini sağladığı ve fenotipte belirgin değişikliklere neden olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda, mevcut çalışmada mesane kanseri hücre hattı T24 yeniden programlanmış ve bu sürecin ardından meydana gelen moleküler değişiklikler proteomik düzeyde araştırılarak kanser hücrelerinin yeniden programlanmasına yönelik tanımlayıcı bir çalışma gerçekleştirilmiştir.

Gereç-Yöntem: T24 hücreleri Sendai-virüs-temelli yeniden programlama sonrasında vitronektin kaplı 2D yüzeylerde büyütülmüş, pluripotent özellik belirteçlerinin ifadesi açısından değerlendirilmiştir. Hem atasal hem de yeniden programlanmış hücreler, hücre çoğalması, hücre göçü, invazyon ve koloni oluşumu açısından davranış deneylerine tabi tutulmuş, moleküler düzeydeki farklılıkların tespiti için nLC-MS/MS ile analiz edilmiştir.

Sonuçlar: Yeniden programlanmış T24 hücrelerinin tutunma özelliklerini ve pluripotent özelliklerle ilişkili protein ifadelerini korudukları ve koloni benzeri yapılar oluşturdıkları gözlenmiştir. Proteomik analizler, yeniden programlanmış hücreler ile atasal hücreler arasında belirgin farklılıklar ortaya koymuş; özellikle epitel-mezenkimal geçiş (EMT), kök hücre korunumu ve hücre farklılaşmasıyla ilişkili yollarda protein içeriklerinin değiştiği görülmüştür.

Tartışma: Bu çalışmada mesane kanserinin başlangıç, ilerleyiş ve tedavisine yönelik biyobelirteç adaylarının tespiti için yeni bir in vitro mesane kanseri modeli geliştirilmiştir. Yeniden programlanan mesane kanseri hücrelerindeki fenotipik değişiklikler ve davranış değişimlerinin protein ifadesi düzeyinde karşılığı olduğu ve tespit edilen farklılıkların mesane kanserinin in vitro rekaptülasyonuna yönelik ipuçları sağladığı belirlenmiştir. Her ne kadar elde edilen bulgular, kritik protein-protein etkileşimlerine işaret etmiş olsa da, bu mekanizmaların aydınlatılması ve potansiyel terapötik uygulamaların geliştirilmesi için sonuçların mekanistik çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, yeniden programlama, pluripotensi, proteomik

PS-10 \ Dramatic Changes Observed in Proteome and Phenotype of T24 Bladder Cancer Cells upon Reprogramming

Bengi Su Rumeysa Barlak¹, Mehmet Sarıhan¹, Gürlü Akpınar¹, Murat Kasap¹, Banu İskender İzgi¹

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

Objective: Reprogramming somatic cells back to the embryonic stage has led to the idea of reprogramming cancer cells from malignant to benign phenotype. Detection of changes during cancer cell reprogramming may offer an interesting approach both for understanding the mechanisms involved in tumour development and for developing new therapeutic strategies. Our work, along with the limited number of other studies in the literature, has demonstrated that Yamanaka factors induce the expression of pluripotency markers in some cancer cell types and cause significant changes in cellular phenotype. In the current study, the bladder cancer cell line T24 was reprogrammed, and the molecular changes that occur following this process were investigated at the proteome level, providing a definitive study on cancer cell reprogramming.

Materials-Methods: T24 cells were grown on vitronectin-coated 2D surfaces after Sendai virus-based reprogramming and assessed for expression of pluripotent markers. Both parental and reprogrammed cells were subjected to behavioural assays for cell proliferation, cell migration, invasion, and colony formation, and analysed by nLC-MS/MS to identify differences at the molecular level.

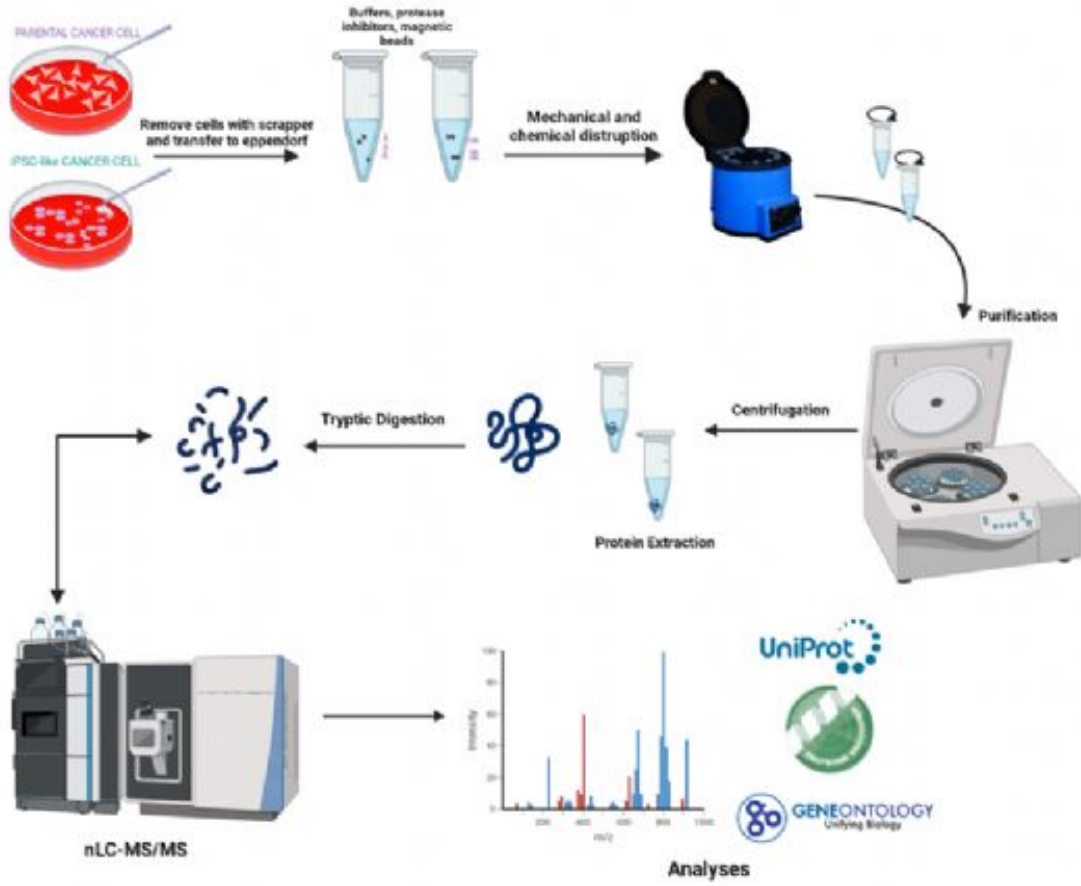
Results: Reprogrammed T24 cells were observed to maintain their adherent properties, pluripotency-associated marker expression and form colony-like structures. Proteomic analyses revealed distinct differences between reprogrammed and parental cells, with protein content altered in pathways related to epithelial-mesenchymal transition (EMT), stem cell maintenance, and cell differentiation.

Discussion: This study developed a novel in vitro bladder cancer model to identify biomarker candidates for the onset, progression, and treatment of bladder cancer. The phenotypic and behavioural changes in reprogrammed bladder cancer cells corresponded to protein expression levels, and the differences provided clues for in vitro recapitulation of bladder cancer. While the findings point to critical protein-protein interactions, the results must be confirmed with mechanistic studies to elucidate these mechanisms and develop potential therapeutic applications.

Keywords: Bladder cancer, reprogramming, pluripotency, proteomics

Bu çalışmamız TUSEB24232 ve TYL-2024-3848 çağrı kodu kapsamında proje numarası ile desteklenmiştir. Proje tamamlanmış olup sonuç raporu yazım aşamasındadır.

Deney Akış Şeması Experimental Flow Chart



Deney Akış
Experimental Flow Chart

PS-11 \ Kalıtsal Kanser Şüphesinde Yeni Nesil Dizileme Analizinin Rolü: Germ Hattı Varyantlarının Klinik Sınıflandırması ve Genlere Göre Sıklığı

Cansu Uğurtaş¹, Merve Gökbayrak², Duygu Aydın², Fulya Dursun², Tolgahan Özer², Nurhan Külcü Sarıkaya³, Deniz Sünnetçi Akkoyunlu², Seda Eren Keskin², Hakan Savlı², Naci Çine²

¹Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

³Kocaeli Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Kocaeli, Türkiye

Amaç: Yeni nesil dizileme (YND) alanındaki son gelişmeler, klinik tanı ve tedavi yönetiminde çoklu gen testi panellerinin kullanımını önemli ölçüde artırmıştır. Bu yöntem, geleneksel test yaklaşımlarına kıyasla daha duyarlı, verimli ve erişilebilir hale gelmektedir. Ayrıca, çoklu gen panelleri, kanser gibi genetik heterojeniteye sahip hastalıklarda altta yatan germ hattı genetik etiyolojiyi belirleme olasılığını artırmaktadır. Bu çalışmada, kalıtsal kanser riski için 54 genlik YND paneline yönlendirilen 338 olgunun sonuçları sunulmaktadır.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya kanser tanısı almış veya kalıtsal kanser kriterlerini karşılayan olgular (n=338) dâhil edilmiştir. Periferik kandan DNA izolasyonu gerçekleştirilmiş ve YND tabanlı çoklu gen paneliyle 54 gen analiz edilmiştir. Saptanan varyantlar American College of Medical Genetics (ACMG) kriterlerine göre yorumlanmıştır.

Sonuçlar: Olguların 53'ünde (%15,7) klinik olarak anlamlı patojenik/olası patojenik (P/LP) varyant tespit edilmiştir. Saptanan varyantların %18'i P/LP, %82'si ise klinik önemi belirsiz varyant (VUS) olarak sınıflandırılmıştır. P/LP varyantlar en sık *CHEK2* (%20), *BRCA1* (%15), *MUTYH* (%13) ve *ATM* (%9) genlerinde görülmüştür. Daha düşük oranlarda ise *BRCA2* (%7), *MLH1* (%7), *BLM* (%5), *PALB2* (%5), *BRIP1* (%4) ve *NF1* (%4) genlerinde dağılım göstermiştir. VUS'ların ise çok daha geniş bir gen yelpazesine yayıldığı görülmüş, özellikle *ATM* (%7), *NOTCH1* (%6), *PALB2* (%6), *APC* (%6), *ERBB2* (%5), *MET* (%5) ve *BRCA1* (%4) genlerinde yoğunlaşmıştır.

Tartışma: Bu çalışma, kalıtsal kanser şüphesi olan olgularda YND panellerinin tanıs ve klinik değerini ortaya koymaktadır. Olguların %15,7'sinde kansere yakınlığı açıklayan P/LP varyantlar tanımlanmış ve elde edilen genetik bulgular sayesinde olgular, tanı, tedavi ve aile temelli önleyici stratejiler açısından doğrudan klinik fayda sağlamıştır. P/LP varyantların özellikle DNA onarım genlerinde yoğunlaştığı, VUS'ların ise çok sayıda farklı gende dağıldığı görülmüştür. VUS'ların raporlanarak literatüre kazandırılması, gelecekte hastalığa etkilerinin aydınlatılmasına ve klinik yorumlama gücünün artmasına katkı sağlayacaktır. Bu bulgular, YND panellerinin hem mevcut klinik karar süreçlerinde hem de gelecekteki bilgi birikiminin oluşturulmasında kritik bir rol üstlendiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çoklu gen paneli, germ hattı varyant, kalıtsal kanser, yeni nesil dizileme

PS-11 \ The Role of Next-Generation Sequencing Analysis in Suspected Hereditary Cancer: Clinical Classification and Gene-Based Frequency of Germline Variants

Cansu Uğurtaş¹, Merve Gökbayrak², Duygu Aydın², Fulya Dursun², Tolgahan Özer², Nurhan Külcü Sarıkaya³, Deniz Sünnetçi Akkoyunlu², Seda Eren Keskin², Hakan Savlı², Naci Çine²

¹Kocaeli University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Genetics and Molecular Biology, Kocaeli, Türkiye

²Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Kocaeli, Türkiye

³Kocaeli University Vocational School of Health Services, Department of Medical Services and Techniques, Kocaeli, Türkiye

Objective: Advances in next-generation sequencing (NGS) have significantly increased the use of multi-gene panels in clinical diagnosis and management. Compared with conventional methods, multi-gene panels are more sensitive, efficient, and accessible, and they improve the likelihood of identifying germline genetic etiologies in genetically heterogeneous diseases such as cancer. This study reports the results of a 54-gene NGS panel applied to 338 individuals referred for hereditary cancer risk assessment.

Materials-Methods: A total of 338 patients diagnosed with cancer or meeting clinical criteria for hereditary cancer were included. DNA was extracted from peripheral blood and analyzed using a 54-gene NGS panel. Variants were interpreted according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines.

Results: Pathogenic or likely pathogenic (P/LP) variants were identified in 53 cases (15.7%). Overall, 18% of detected variants were P/LP, while 82% were variants of uncertain significance (VUS). P/LP variants were most frequent in *CHEK2* (20%), *BRCA1* (15%), *MUTYH* (13%), and *ATM* (9%), with lower frequencies in *BRCA2* (7%), *MLH1* (7%), *BLM* (5%), *PALB2* (5%), *BRIP1* (4%), and *NF1* (4%). VUS were distributed across a broader spectrum of genes, with higher frequencies in *ATM* (7%), *NOTCH1* (6%), *PALB2* (6%), *APC* (6%), *ERBB2* (5%), *MET* (5%), and *BRCA1* (4%).

Discussion: This study underscores the diagnostic and clinical utility of NGS panels in suspected hereditary cancer. Detection of P/LP variants in 15.7% of cases provided direct clinical benefit for diagnosis, treatment, and family-based preventive strategies. P/LP variants clustered in DNA repair genes, whereas VUS were widely distributed. Contributing data to the literature by reporting VUSs will facilitate future interpretation and enhance understanding of their clinical significance. These findings highlight the pivotal role of NGS panels in clinical decision-making and in expanding genomic knowledge for future applications.

Keywords: Germline variant, hereditary cancer, multi-gene panel, next-generation sequencing

PS-12 \ NF- κ B p65 inhibisyonu redoks-adaptif metastatik prostat kanserinde Cabazitaxel'in antitümör etkilerini güçlendirir

Bilge Arıöz¹, Işıl Ezgi Eryılmaz², Ceyda Çolakoğlu Bergel², Ünal Egeli²

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji AD, Bursa, Türkiye

²Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Bursa, Türkiye

Amaç: Prostat kanseri (PK) hücrelerinde taksan-bazlı kemoterapi direncinden sorumlu mekanizmalardan biri, artan oksidatif stres koşullarında ROS metabolizmasının yeniden regüle edildiği redoks adaptasyonudur. Önceki bulgularımız NF- κ B'nin oksidatif stres yanıtı, redoks adaptasyonu ve metastatik PK (mPK)'nde Cabazitaxel (Cbx)'e karşı yanıtın azalmasında rolü olduğuna işaret etmektedir. Mevcut çalışmamızda ise NF- κ B-p65'in siRNA aracılı sessizleştirilmesinin redoks adaptif mPK hücrelerinde Cbx duyarlılığı üzerine etkileri araştırılmıştır.

Gereç-Yöntem: LNCaP mPK hücrelerine 120 gün boyunca 100 μ M H₂O₂ uygulanarak oksidatif strese karşı 3.53-kat dirençli redoks-adaptif LNCaP-HPR5M hücreleri elde edildi ve karakterizasyon gerçekleştirildi. LNCaP ve LNCaP-HPR5M hücrelerinin Cbx duyarlılığı belirlendikten sonra hücre sağlığı ve oksidatif stres durumu fonksiyonel testlerle araştırıldı. Ardından LNCaP-HPR5M hücrelerinde Lipofectamine aracılı siRNA-NF- κ B-p65 ile gen sessizleştirme yapılarak transfeksiyon etkinliği belirlendikten sonra Cbx ve/veya siRNA-NF- κ B-p65 tedavi gruplarında hücre ölümü analizlerini takiben sinyal yolağı ilişkili protein (NF- κ B, I κ B α , p-NF- κ B, p-I κ B α ve kesilmiş kaspaz-3) seviyeleri değerlendirildi.

Sonuçlar: LNCaP hücrelerine kıyasla LNCaP-HPR5M hücrelerinde intrasellüler ROS birikiminin, ROS-pozitif hücre oranının ve Cbx duyarlılığının azaldığı ($p < 0.001$); Cbx'in 72 saatlik IC₅₀ değerinin LNCaP ve LNCaP-HPR5M hücrelerinde sırasıyla 0.57 nM ve 1.35 nM olduğu belirlendi. Optimal 20 nM siRNA-NF- κ B-p65 ile transfekte edilen dirençli hücrelerde gen sessizleştirme oranı RNA düzeyinde %86.36 ve protein düzeyinde %94 olarak doğrulandıktan sonra transfekte LNCaP-HPR5M hücrelerinde Cbx duyarlılığının anlamlı şekilde arttığı ve IC₅₀ değerinin ~0.31 nM'a düştüğü saptandı. Ardından LNCaP-HPR5M'de oluşturulan tedavi grupları (20 nM siRNA-NK, 1.35 nM Cbx, 20 nM siRNA-NF- κ B-p65 ve 20 nM siRNA-NF- κ B-p65 + 1.35 nM Cbx) arasında total apoptoz, kaspaz aktivasyonu ve ROS-pozitif hücre oranının en yüksek düzeyde 20 nM siRNA-NF- κ B-p65 + 1.35 nM Cbx doz grubunda arttığı tespit edildi. Aynı doz grubunda NF- κ B ve p-NF- κ B düzeylerinin sırasıyla 6.7-kat ($p < 0.001$) ve 5.3-kat ($p < 0.001$) azaldığı, kesilmiş kaspaz-3 düzeyinin 4.02-kat ($p < 0.001$) arttığı; yolkta en etkili baskılanmanın ise kombin doz grubunda olduğu gösterildi.

Tartışma: Bulgular, siRNA-NF- κ B-p65'in ilişkili sinyal yolağında disregülasyona yol açarak Cbx'in apoptotik ve pro-oksidan etkilerini anlamlı şekilde arttırdığını ve redoks adaptif mPK hücrelerinde NF- κ B-p65 baskılanmasının Cbx duyarlılığının artırılmasında terapötik potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Cabazitaxel, NF- κ B p65, prostat kanseri, redoks adaptasyonu

PS-12 \ NF- κ B p65 inhibition augments the antitumor effects of Cabazitaxel in redox-adaptive metastatic prostate cancer

Bilge Arıöz¹, Işıl Ezgi Eryılmaz², Ceyda Çolakoğlu Bergel², Ünal Egeli²

¹Bursa Uludag University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biology, Bursa, Türkiye

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

Objective: Taxane-based chemotherapy resistance in prostate cancer (PC) cells is partly mediated by redox adaptation, a process where ROS metabolism is reprogrammed under oxidative stress. Our previous work demonstrated that NF- κ B is involved in oxidative stress response, redox adaptation, and reduced Cabazitaxel (Cbx) sensitivity in metastatic PC (mPC). Here, we evaluated the effect of siRNA-mediated NF- κ B-p65 silencing on Cbx sensitivity in redox-adaptive mPC cells.

Materials-Methods: LNCaP mPC cells were chronically exposed to 100 μ M H₂O₂ for 120 days, generating LNCaP-HPR5M cells, which showed 3.53-fold greater oxidative stress resistance. Cbx sensitivity was compared between parental and resistant cells. Functional assays assessed viability and oxidative stress status. NF- κ B-p65 was silenced in LNCaP-HPR5M via Lipofectamine-mediated siRNA transfection. Transfection efficiency was confirmed, followed by cell death and protein expression analyses for NF- κ B pathway proteins (NF- κ B, I κ B α , p-NF- κ B, p-I κ B α , cleaved caspase-3) in the treatment groups (Cbx and/or siRNA-NF- κ B-p65).

Results: LNCaP-HPR5M cells displayed lower ROS accumulation, decreased ROS-positive cells, and reduced Cbx sensitivity ($p < 0.001$). The 72-hour IC₅₀ values of Cbx in LNCaP and LNCaP-HPR5M were 0.57 nM and 1.35 nM, respectively. Optimal siRNA-NF- κ B-p65 (20 nM) achieved 86.36% RNA and 94% protein knockdown. Transfection significantly restored Cbx sensitivity in LNCaP-HPR5M, reducing the IC₅₀ to approximately 0.31 nM. Among the treatment groups (20 nM siRNA-NK, 1.35 nM Cbx, 20 nM siRNA-NF- κ B-p65, and 20 nM siRNA-NF- κ B-p65 + 1.35 nM Cbx), apoptosis, caspase activation, and ROS-positive cells peaked in the combination group. While cleaved caspase-3 increased 4.02-fold ($p < 0.001$), NF- κ B and p-NF- κ B levels decreased 6.7-fold ($p < 0.001$) and 5.3-fold ($p < 0.001$), respectively, after exposure to 20 nM siRNA-NF- κ B-p65 + 1.35 nM Cbx in LNCaP-HPR5M cells. The strongest NF- κ B pathway suppression occurred in the combined treatment group.

Discussion: siRNA-NF- κ B-p65 enhances Cbx-induced apoptosis and oxidative stress by disrupting NF- κ B signaling. Targeting NF- κ B-p65 in redox-adaptive mPC may provide a therapeutic strategy to overcome taxane resistance.

Keywords: Cabazitaxel, NF- κ B p65, prostate cancer, redox adaptation

Mevcut çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje numaraları: TYL-2023-1617, THIZ-2024-1876).

This study was funded by the Scientific Research Projects Coordination Unit of Bursa Uludag University (Project numbers: TYL-2023-1617, THIZ-2024-1876).

PS-13 \ Üçlü Negatif Meme Kanseri *circRNA*'ların Biyobelirteç Olma Potansiyelinin Araştırılması

Safiye Özalp¹, Gülşah Çeçener², Kazım Şenol³, Mürsel Sali⁴, Güven Özkaya⁵, Seyit Ali Volkan Polatkan³, Erdem Çubukçu⁴, Şehsuvar Gökğöz³

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji AD, Bursa, Türkiye

²Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Bursa, Türkiye

³Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Bursa, Türkiye

⁴Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD, Bursa, Türkiye

⁵Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD, Bursa, Türkiye

Amaç: Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignite olup, üçlü negatif meme kanseri (ÜNMK) en agresif alt tipi olarak tanımlanmaktadır. ER, PR ve HER2 reseptörlerinin eksprese edilmemesi ile karakterize olan ÜNMK, yüksek metastatik potansiyeli, erken nüks eğilimi ve sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle olumsuz prognozla ilişkilidir. Sirküler RNA'lar (*circRNA*), lineer transkriptlerin geriye doğru uç-birleştirmesi sonucu oluşan ve kovalent olarak kapalı halkasal yapıları sayesinde yüksek stabilite ile uzun yarı ömür sergileyen RNA molekülleridir. Ekzonükleazlara dirençli olmaları, onların biyolojik sıvılarda korunabilmesini sağlamakta ve *circRNA*'ları kanser tanısında umut verici biyobelirteç adayları haline getirmektedir. Literatürde, belirli *circRNA*'ların ÜNMK patogenezinde rol oynadığı ve tümör davranışlarıyla ilişkili olduğu doku ve hücre bazlı çalışmalarla ortaya konmuş olmasına rağmen, klinik çalışmalar oldukça yetersizdir. Bu nedenle mevcut çalışmada, periferik kandan izole edilen *circRNA*'ların ÜNMK'nde non-invaziv biyobelirteç olarak potansiyellerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç-Yöntem: Mevcut çalışmada, 8 ÜNMK hastası ve 9 sağlıklı kontrolden elde edilen periferik kan örneklerindeki *circRNA* ekspresyon düzeyleri qRT-PCR ile analiz edilmiştir. Lineer transkriptlerden ayırımı sağlamak amacıyla *circRNA*'lara özgü divergent primerler kullanılmış ve dört spesifik *circRNA* (*circFBXW7*, *circERBB2*, *circCCR1* ve *circZNF609*) değerlendirilmiştir. Ekspresyon düzeyleri ΔCt yöntemiyle normalize edilmiştir. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş, Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren veriler için bağımsız örneklem t-testi uygulanmış, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Sonuçlar: Gerçekleştirilen qRT-PCR analizleri sonucunda, incelenen *circRNA*'lar arasında *circCCR1* ve *circZNF609*'da istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmazken, *circERBB2* ($p = 0,001$) ve *circFBXW7*'in ($p = 0,043$) ekspresyon düzeylerinin ÜNMK hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir.

Tartışma: Mevcut bulgular, ÜNMK hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında *circERBB2* ve *circFBXW7* ifadelerinin azaldığını ortaya koyarak, bu *circRNA*'ların non-invaziv biyobelirteç adayları olarak klinik açıdan öneminin potansiyel olduğunu düşündürmektedir. Mevcut çalışma, *circERBB2* ve *circFBXW7*'nin ÜNMK ile ilişkisine dair ilk çalışma olup, hasta sayısının artırıldığı kapsamlı çalışmalara temel oluşturabilir niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, sirküler RNA, üçlü negatif meme kanseri

PS-13 \ Investigation of the Potential of *circRNAs* as Biomarkers in Triple Negative Breast Cancer

Safiye Özalp¹, Gülşah Çeçener², Kazım Şenol³, Mürsel Sali⁴, Güven Özkaya⁵, Seyit Ali Volkan Polatkan³, Erdem Çubukçu⁴, Şehsuvar Gökğöz³

¹Bursa Uludağ University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biology, Bursa, Türkiye

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

³Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Bursa, Türkiye

⁴Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Medical Oncology, Bursa, Türkiye

⁵Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Bursa, Türkiye

Objective: Breast cancer is the most common malignancy in women, with triple-negative breast cancer (TNBC) defined as its most aggressive subtype. TNBC, characterized by lack of ER, PR, and HER2 expression, is linked to poor prognosis due to high metastatic potential, early relapse, and limited treatment options. Circular RNAs (*circRNAs*), produced by back-splicing of linear transcripts, show high stability and long half-life owing to their covalently closed structures. Their exonuclease resistance allows persistence in biological fluids, making them promising biomarker candidates. Although several *circRNAs* have been implicated in TNBC pathogenesis and tumor behavior in tissue- and cell-based studies, clinical data remain limited. Therefore, this study aims to investigate the potential of *circRNAs* isolated from peripheral blood as non-invasive biomarkers in TNBC.

Materials-Methods: In this study, *circRNA* expression levels were analyzed in peripheral blood samples from 8 TNBC patients and 9 healthy controls by qRT-PCR. Divergent primers were used to distinguish *circRNAs* from linear transcripts, and four *circRNAs* (*circFBXW7*, *circERBB2*, *circCCR1*, *circZNF609*) were assessed. Expression was normalized with the ΔCt method. Data were tested for normality with the Shapiro-Wilk test, and group comparisons were performed using independent samples t-test, with significance set at $p < 0.05$.

Results: As a result of the qRT-PCR analyses, no statistically significant differences were observed in *circCCR1* and *circZNF609* among the examined *circRNAs*, whereas the expression levels of *circERBB2* ($p = 0,001$) and *circFBXW7* ($p = 0,043$) were found to be significantly decreased in TNBC patients compared to the control group.

Discussion: The present findings show that *circERBB2* and *circFBXW7* expressions are reduced in TNBC patients compared to controls, highlighting their potential clinical value as non-invasive biomarker candidates. This study is the first to identify an association between these *circRNAs* and TNBC and may provide a foundation for larger studies with expanded cohorts.

Keywords: Biomarker, circular RNA, triple negative breast cancer

Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Lisansüstü Tez Projesi (LTP) kapsamında desteklenmektedir.

PS-14 \ İohexol'ün İnsan Akciğer Kanseri (A549) Hücre Hattında Etkilerinin Araştırılması

Nihal Üren¹, Seçil Eroğlu¹, Mehmet Tahir Hüsün²

¹Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Gaziantep, Türkiye

²Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Gaziantep, Türkiye

Amaç: Akciğer kanseri dünya genelinde önde gelen kanser türlerinden biridir. İohexsol, bilgisayarlı tomografi incelemelerinde yaygın olarak kullanılan iyot içeren kontrast bir maddedir. Çalışmamızda iohexsolün insan akciğer kanseri A549 hücre hattı üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç-Yöntem: A549 hücreleri farklı konsantrasyonlarda (25,50,75,100,125,15, 175 ve 200 mg l/ml) iohexsole 24 saat boyunca maruz bırakılarak CCK-8 testi ile hücre canlılığı değerlendirildi. En yüksek doz uygulanan hücreler 16 saat inkübe edilip faz-kontrast mikroskobu ile hücre morfolojik değişikliklerin belirlenmesi için incelendi. Aynı zamanda hücre ölüm mekanizmalarının değerlendirilmesi amacıyla akrinin oranjetidyum bromür (AO/EB) çift boyama yöntemi uygulandı. Canlı hücreler uniform yeşil floresan ile, erken apoptoz hücreleri yoğun yeşil floresan ve nükleer kondenzasyon ile, geç apoptoz/nekrotik hücreler ise turuncu-kırmızı floresan ile karakterize edildi.

Sonuçlar: Yüksek dozda konsantrasyon uygulanmasına rağmen IC50 değeri hesaplanamadı. Faz-kontrast mikroskobu ile yapılan görüntüleme iohexsol uygulama sonrası sitoplazmik büzülme, yuvarlaklaşma, membran bütünlüğünün bozulması ve hücre yoğunluğunda azalma gibi karakterize morfolojik değişimler gözlemlendi. AO/EB yöntemi sonrasında ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, iohexsol uygulamasının apoptotik hücre oranında artışa neden olduğu görüldü.

Tartışma: Araştırmamızda A549 hücre hattında farklı konsantrasyonlarda iohexsolün etkileri değerlendirildi. Çalışmada kullanılan maksimum iohexsol konsantrasyonunun üzerinde dozlara çıkılmamıştır. Bunun nedeni, daha yüksek konsantrasyonların besiyerinin kimyasal ve ozmotik dengesini bozarak hücre canlılığına iohexsolden bağımsız olumsuz etkiler oluşturma ihtimalidir. Bu nedenle uygulanabilecek en yüksek doz 200 mg l/ml ile sınırlı tutulmuş, ancak bu dozda dahi hücre canlılığında %50 azalma gözlenmediği için IC₅₀ değeri hesaplanamamıştır. Faz-kontrast mikroskop görüntülemesinde gözlenen sitoplazmik büzülme, yuvarlaklaşma, membran bütünlüğü bozulması ve hücre yoğunluğunda azalma, hücrelerin stres altında olduğunu ve morfolojik olarak etkilendiğini ortaya koymaktadır. AO/EB boyama ile yapılan analizde apoptotik hücre oranındaki artış iohexsolün apoptoz üzerinde rol oynadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, A549 hücre hattı, İohexsol

PS-14 \ Investigation of the Effects of Iohexol on Human Lung Cancer (A549) Cell Line

Nihal Üren¹, Seçil Eroğlu¹, Mehmet Tahir Hüsün²

¹Gaziantep Islamic Science and Technology University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Gaziantep, Türkiye

²Gaziantep Islamic Science and Technology University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Gaziantep, Türkiye

Objective: Lung cancer is one of the leading types of cancer worldwide. Iohexol is an iodine-containing contrast agent widely used in computed tomography examinations. Our study aims to investigate the effects of iohexol on human lung cancer A549 cell line.

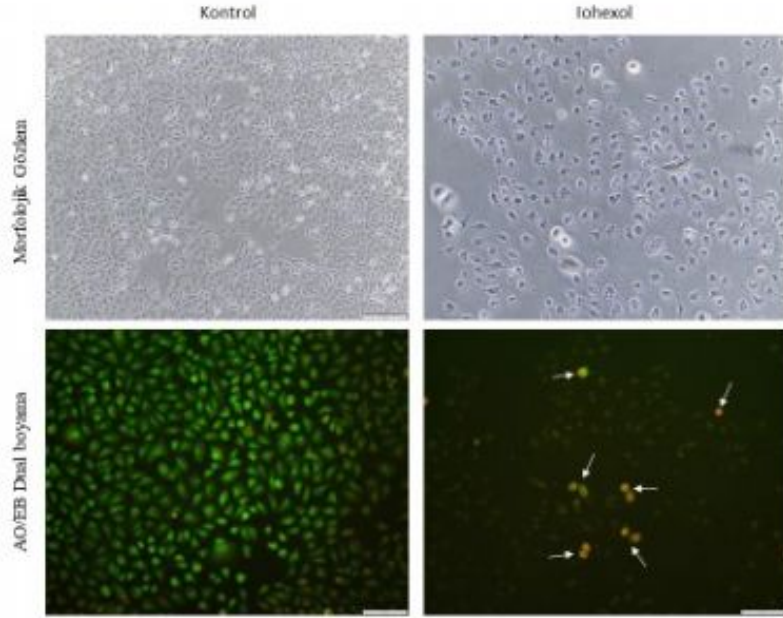
Materials-Methods: A549 cells were exposed to iohexol (25-200 mg l/mL) for 24 hours, and viability was measured by CCK-8. Cells treated with the highest dose were incubated for 16 hours and examined by phase-contrast microscopy for morphological changes. At the same time, acridine orange/ethidium bromide (AO/EB) double staining method was applied to evaluate cell death mechanisms. Viable cells were characterized by uniform green fluorescence, early apoptosis cells by intense green fluorescence and nuclear condensation, and late apoptosis/necrotic cells by orange-red fluorescence.

Results: Despite the application of high dose concentration, the IC₅₀ value could not be calculated. In imaging with phase-contrast microscopy, characteristic morphological changes such as cytoplasmic shrinkage, rounding, disruption of membrane integrity and decrease in cell density were observed after iohexol application. After the AO/EB method, when compared with the control group, it was observed that iohexol application caused an increase in the rate of apoptotic cells.

Discussion: In our study, the effects of various iohexol concentrations on A549 cells were evaluated; higher doses could not be applied. Higher concentrations could disrupt the chemical and osmotic balance of the medium, so the maximum dose was limited to 200 mg l/mL. Even at this dose, a 50% decrease in cell viability was not observed, and thus the IC₅₀ could not be determined. Cytoplasmic shrinkage, rounding, membrane integrity disruption and decreased cell density observed in phase-contrast microscope imaging reveal that the cells are under stress and are morphologically affected. The increase in the rate of apoptotic cells in the analysis performed with AO/EB staining indicates that iohexol plays a role in apoptosis.

Keywords: Lung cancer, A549 cell line, Iohexol

lohexol Uygulamasının A549 Hücrelerindeki Morfolojik ve Apoptotik Değişiklikleri Morphological and Apoptotic Changes in A549 Cells Induced by lohexol



A549 hücrelerine 200 mg l/ml lohexol 16 saat süreyle uygulanmıştır. Hüresel morfolojik değişiklikler faz-kontrast mikroskobu ile, apoptoz ise akridin oranj/etidyum bromür (AO/EB) boyaması ile floresan mikroskobu altında değerlendirilmiştir. Görüntüler 20X büyütmede elde edilmiştir.

A549 cells were treated with 200 mg l/ml lohexol for 16 hours. Cellular morphological changes were evaluated using phase-contrast microscopy, and apoptosis was evaluated using acridine orange/ethidium bromide (AO/EB) staining under a fluorescence microscope. Images were obtained at 20X magnificatio

PS-15 \ Pankreas Kanseri Tedavisinde Antikanser Ajan Adayı Olarak Kurkumin

Dudu Erkoç Kaya¹, Fatma Göktürk¹, Hilal Arıkoğlu¹

¹Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Konya, Türkiye

Amaç: Pankreas kanseri (PK) yüksek metastaz ve anjiyogenez özellikle, düşük sağkalım gösteren agresif ve malign bir kanser türüdür. PK'nin gelişiminde ve metastaz süreçlerinde hücre sinyal ileti yollarındaki anormal değişiklikler etkin rol oynamaktadır. Bunlardan hücre döngüsü, anjiyogenez ve metastaz ile ilişki yollarında iş gören moleküller kanserogenez sürecinde öne çıkmaktadır. PK'nin güncel tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Ayrıca, yüksek kemoteropatik direnç nedeniyle tedavi etkinliği ve güvenliği bakımından da sıkıntılar bulunmaktadır. Bu nedenle yüksek etkili ve daha az yan etki ortaya çıkacak yeni tedavi ajanlarının keşfedilmesi önemlidir. Fitokimyasallar bu amaçla kanser tedavisi araştırmalarında en çok odaklanılan bileşiklerdir. Kurkumin, *Curcuma longa* bitkisinin biyo-etkili önemli bir özütüdür ve birçok farklı etkisinin yanında kemoteropatik işlevinin olduğu da bilinmektedir. Çeşitli kanser tiplerinde antiproliferatif, antioksidan ve apoptotik etkileri farklı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda kurkuminin, PANC-1 insan PK hücre hatlarında, hücre döngüsü, anjiyogenez ve metastaz ile doğrudan ilişkili olduğu bilinen *CCDN1*, *VEGF*, *MMP-7* gen ifade düzeyleri ve migrasyon kapasitesi üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç-Yöntem: PANC-1, PK hücreleri uygun koşullarda kültüre edildi ve MTT testi sonuçlarına göre 25, 35, 45 μM kurkumin ile muamele edildi. 24 saat sonra RNA izolasyonu ve cDNA dönüşümü gerçekleştirildi. Hedef genlerin ifade düzeyleri qPCR ile belirlendi. Sonuçlar $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ metodu ile analiz edildi. Ayrıca, kurkuminin kanser hücrelerinin göç özellikleri üzerindeki etkileri 24 ve 48 saat süreli yara iyileşme testleri ile değerlendirildi.

Sonuçlar: qPCR sonuçlarına göre; her üç uygulama dozunda da hedef genlerin ekspresyon düzeylerinde dalgalı değişen bir halde artış olduğu tespit edildi. Yara iyileşmesi testine göre ise; tüm uygulama dozlarında önemli ölçüde migrasyon azalışı olduğu gözlemlendi.

Tartışma: Kurkumin uygulaması sonrası *CCDN1* ve *VEGF* ekspresyondaki artış düşündürücü olmakla beraber, yara iyileşme testi sonucunda migrasyonda gözlenen dramatik azalma, kurkumini PK de antikanser etkinliği bakımından daha detaylı araştırmaya değer bir fitokimyasal olarak öne çıkarmaktadır. Kurkuminin, *MMP7* ekspresyonunu artırarak anoikis tipi hücre ölümünü tetiklemesi ihtimali de bu düşünceleri güçlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, kurkumin, antimetastaz aktivite

PS-15 \ Curcumin as an Anticancer Agent Candidate For Treatment of Pancreatic Cancer

Dudu Erkoç Kaya¹, Fatma Göktürk¹, Hilal Arıkoğlu¹

¹Selçuk University, Faculty of Medicine, Medical Biology Department, Konya, Türkiye

Objective: Pancreatic cancer (PC) is an aggressive and malignant cancer characterized by high metastasis, angiogenesis and low survival. Molecules involved in cell cycle, angiogenesis and metastasis pathways are prominent in the carcinogenesis process. Current treatment options for PC are quite limited. Furthermore, due to high chemotherapeutic resistance, treatment efficacy and safety are also challenging. Therefore, discovery of new therapeutic agents with high efficacy and fewer side effects is crucial. Phytochemicals are the most focused compounds in cancer treatment research for this purpose. Curcumin is an important bioactive extract of the *Curcuma longa* plant and is known to have chemotherapeutic functions in addition to its numerous other effects. Its antiproliferative, antioxidant and apoptotic effects have been demonstrated in various experimental studies. Our study aimed to investigate the effects of curcumin on *CCDN1*, *VEGF*, *MMP-7* gene expression levels and migration capacity, which are known to be directly related to cell cycle, angiogenesis and metastasis, in PANC-1 human PC cells.

Materials-Methods: PANC-1 cells were cultured appropriately and treated with 25 μM , 35 μM and 45 μM curcumin based on MTT test. RNA isolation and cDNA conversion were performed after 24hrs. Expression levels of target genes were determined by qPCR and analyzed using $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ method. The effects of curcumin on migration properties of cancer cells were evaluated using 24-/48-hour wound healing tests.

Results: qPCR results showed a fluctuating increase in the expressions of target genes at all treatments. According to the wound healing test, a significant dose-dependent decrease in cell migration was observed.

Discussion: Although increases in *CCDN1* and *VEGF* expression following curcumin administration is unexpected, the dramatic decrease in cell migration highlights curcumin as a phytochemical worthy of further investigation for its anticancer activity in PC. The possibility that curcumin triggers anoikis-type cell death by increasing *MMP7* expression also strengthens this suggestion.

Keywords: Pancreatic cancer, curcumin, antimetastatic activity

PS-16 \ Papiller Tiroid Karsinomunda KCNQ10T1 ve HAGLROS lncRNA'larının Klinik Önemi: Ekspresyon Profilleri ve Patogenezdeki Roller

Fadime Mutlu İçduygu¹, Egemen Akgün², Asuman Özgöz³,
Kuyuş Hekimler Öztürk⁴, Demet Şengül⁵, Ebru Alp²

¹Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Giresun, Türkiye

²Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Giresun, Türkiye

³Kastamonu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Kastamonu, Türkiye

⁴Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Isparta, Türkiye

⁵Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Giresun, Türkiye

Amaç: Papiller tiroid karsinomu (PTC), tiroid malignitelerinin en sık görülen alt tipidir. Genellikle iyi prognoza sahip olmakla birlikte, nüks ve progresyon oranları klinik açıdan önemli sorunlar oluşturmaktadır. Uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA), epigenetik düzenleyiciler olarak tümör biyolojisinde kritik roller üstlenmektedir. Bu çalışmada, KCNQ10T1 ve HAGLROS lncRNA'larının PTC'deki ekspresyon düzeyleri ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2015-2021 yılları arasında tiroidektomi uygulanmış 137 PTC hastasının arşiv dokuları retrospektif olarak incelenmiştir. RNA kalite değerlendirmesi sonrası 128 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Formalinle fikse, parafine gömülü tümör ve komşu normal tiroid dokularından RNA izolasyonu yapılmış, RT-qPCR yöntemi ile KCNQ10T1 ve HAGLROS ekspresyon düzeyleri belirlenmiştir. β -aktin iç kontrol olarak kullanılmıştır. Klinikopatolojik değişkenlerle ilişkiler ki-kare ve eşleştirilmiş t-testi ile analiz edilmiştir.

Sonuçlar: Hem KCNQ10T1 ($p < 0,001$) hem de HAGLROS ($p < 0,001$) ekspresyonları tümör dokularında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. KCNQ10T1 ekspresyonu cinsiyet ($p = 0,019$) ve mikrokarsinom ($p = 0,006$) ile; HAGLROS ekspresyonu ise mikrokarsinom ($p = 0,012$) ve tümör çapı ($p = 0,007$) ile anlamlı ilişki göstermiştir. Mikrokarsinom olgularında KCNQ10T1 ekspresyonu anlamlı artış göstermiş ($p = 0,048$), HAGLROS için fark izlenmemiştir ($p = 0,272$).

Tartışma: Elde edilen bulgular, KCNQ10T1 ve HAGLROS'un PTC tümörigenezi ve progresyonunda rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle KCNQ10T1, erken evre tümörlerde potansiyel bir erken tanı biyobelirteci olarak öne çıkarken, HAGLROS daha çok tümör büyümesi ve ilerlemesi ile ilişkili görünmektedir. Bu lncRNA'lar, PTC için gelecekte terapötik hedefler olarak değerlendirilebilir. Bulguların doğrulanması için geniş örneklemli ve fonksiyonel çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Papiller tiroid karsinomu, uzun kodlamayan RNA, KCNQ10T1, HAGLROS, biyobelirteç

İçduygu, F.M., Akgün, E., Özgöz, A., Öztürk, K.H., Şengül, D., Alp, E. (2023) "Upregulation and the clinical significance of KCNQ10T1 and HAGLROS lncRNAs in papillary thyroid cancer: An observational study", *Medicine (Baltimore)*, 102 (29) [SCI Expanded]

PS-16 \ Clinical Significance of KCNQ10T1 and HAGLROS lncRNAs in Papillary Thyroid Carcinoma: Expression Profiles and Roles in Tumorigenesis

Fadime Mutlu İçduygu¹, Egemen Akgün², Asuman Özgöz³,
Kuyuş Hekimler Öztürk⁴, Demet Şengül⁵, Ebru Alp²

¹Giresun University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Giresun, Türkiye

²Giresun University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Giresun, Türkiye

³Kastamonu University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Kastamonu, Türkiye

⁴Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Isparta, Türkiye

⁵Giresun University, Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Giresun, Türkiye

Objective: Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common subtype of thyroid malignancies and, despite its generally favorable prognosis, recurrence and progression remain clinically significant challenges. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are critical epigenetic regulators implicated in tumorigenesis. This study aimed to investigate the expression profiles of KCNQ10T1 and HAGLROS lncRNAs in PTC and to evaluate their associations with clinicopathological features.

Materials and Methods: A total of 137 PTC patients who underwent thyroidectomy between 2015 and 2021 were retrospectively evaluated. Following RNA quality assessment, 128 cases were included in the analysis. Formalin-fixed, paraffin-embedded tumor and adjacent non-tumorous thyroid tissues were subjected to RNA isolation. Expression levels of KCNQ10T1 and HAGLROS were quantified using RT-qPCR, with β -actin as the endogenous control. Associations between lncRNA expression and clinicopathological parameters (age, gender, tumor diameter, microcarcinoma, TNM stage, and other variables) were analyzed using chi-square and paired t-tests.

Results: Both KCNQ10T1 (2.67-fold, $p < 0.001$) and HAGLROS (1.83-fold, $p < 0.001$) were significantly upregulated in PTC tissues compared to adjacent normal tissues. KCNQ10T1 expression showed significant associations with gender ($p = 0.019$) and microcarcinoma ($p = 0.006$), whereas HAGLROS expression correlated with microcarcinoma ($p = 0.012$) and tumor size ($p = 0.007$). In papillary microcarcinoma cases, KCNQ10T1 remained significantly elevated ($p = 0.048$), while HAGLROS did not show a significant difference ($p = 0.272$).

Discussion: The significant upregulation of KCNQ10T1 and HAGLROS suggests their potential roles in PTC tumorigenesis and progression. KCNQ10T1 may contribute to early-stage tumor development and serve as a potential early diagnostic biomarker, while HAGLROS appears to be more strongly linked to tumor growth and progression. These findings indicate that both lncRNAs hold promise as novel therapeutic targets in PTC. Further large-scale and functional studies are warranted to validate their clinical utility.

Keywords: Papillary thyroid carcinoma, long non-coding RNA, KCNQ10T1, HAGLROS, biomarker

PS-17 \ Pankreatik Adenokarsinomda ANXA2P2-miR-409-3p-ANXA2 Ekseninin in Siliko Olarak Değerlendirilmesi

Bakiye Göker Bağca¹, Zeynep Rana Demirci², Elif Ceren Yüksel¹, Umut Kerem Kolaç²

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İzmir, Türkiye

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Aydın, Türkiye

Genomun işlevsiz kopyaları olarak değerlendirilen psödogenlerin, kanserde kritik regülatör roller üstlenebileceği güncel olarak dikkat çeken bir konudur. Bu çalışmada, ANXA2-türevli ANXA2P1, ANXA2P2 ve ANXA2P3 psödogenlerinin pan-kanser düzeyinde ifade profilleri, prognostik rolleri ve ceRNA potansiyelleri in siliko olarak analiz edilmiştir. Atasal gen ANXA2 ve üç psödogeninin ekspresyon düzeyleri, TCGA ve GTEx veritabanlarına dayanan GEPIA aracı kullanılarak 33 farklı tümör türünde değerlendirildi. Anlamli ekspresyon verisine bulunmayan psödogenler ileri analiz dışında bırakıldı. Atasal ve psödogenin birlikte yüksek ekspresyon gösterdiği tümör türleri belirlendikten sonra bu kanserlerde GEPIA üzerinden tümör evresi (stage) ve genel sağkalım (overall survival) analizleri gerçekleştirildi. Tümör evresine göre gen ekspresyonu analizlerinde tek yönlü ANOVA testi uygulandı. Sağkalım analizlerinde log-rank testi ve hazard ratio kullanılarak yüksek ekspresyonun prognoz ile ilişkisi değerlendirildi. Hem kötü prognoz hem de evre ile ilişkili olarak belirlenen kanser türlerinde potansiyel ceRNA etkileşimlerini değerlendirmek amacıyla, ANXA2 ve psödogenlerinin 3'UTR'lerini ortak şekilde hedefleyen miRNA'lar ENCORI veritabanı üzerinden belirlendi. Bu miRNA'ların kanser türlerine ait örneklerde atasal ve psödogen ile olan ilişkileri ENCORI'nin Spearman korelasyon analiz modülü ile analiz edilerek negatif korelasyona sahip olan miRNA'lar belirlendi. Bu çalışmada pan-kanser düzeyde değerlendirilmesi sonucunda ANXA2P1 ve ANXA2P3 psödogenlerinin ifadesinde anlamlı bir değişim belirlenmiş olmakla birlikte; ANXA2P2 ifadesi, atasal gen ANXA2 ile paralel şekilde 12 kanser türünde (CESC, COAD, DLBC, KIRP, LIHC, LUSC, OV, PAAD, READ, STAD, TGCT ve THYM) anlamlı artış göstermiştir ($p<0,05$). ANXA2P2 ve ANXA2'nin sağkalım analizlerinde CESC, LIHC, OV ve PAAD'da kötü prognozla ($p<0,05$; $HR>1$); evre analizlerinde ise LUSC, PAAD ve STAD'da evre ile anlamlı ilişki gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$; $F>3$). ANXA2 ve ANXA2P2'nin 3'UTR bölgelerine bağlanan ortak 4 miRNA (hsa-miR-9-5p, hsa-miR-409-3p, hsa-miR-516b-5p, hsa-miR-1287-5p) tanımlanmıştır. hsa-miR-409-3p, her iki gen ile anlamlı negatif korelasyon göstermiştir ($r<0$; $p<0,05$).

Çalışmamız ANXA2P2'nin pankreatik adenokarsinomda hsa-miR-409-3p aracılığıyla ANXA2 ifadesini ceRNA etkileşim ağı içinde modüle edebileceğini göstermiş; ANXA2P2'nin pankreatik adenokarsinomda prognostik ve terapötik potansiyeline dikkat çekmiştir.

Anahtar Kelimeler: ANXA2, ANXA2P2, ceRNA, pankreatik adenokarsinom, psödogen

PS-17 \ In Silico Evaluation of the ANXA2P2-miR-409-3p-ANXA2 Axis in Pancreatic Adenocarcinoma

Bakiye Göker Bağca¹, Zeynep Rana Demirci², Elif Ceren Yüksel¹, Umut Kerem Kolaç²

¹Ege University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İzmir, Türkiye

²Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Aydın, Türkiye

Pseudogenes, previously regarded as non-functional copies of parental genes, have recently been shown to act as key regulators in cancer. This study aimed to evaluate, in silico, the expression profiles, prognostic significance, and ceRNA potential of ANXA2-derived pseudogenes (ANXA2P1, ANXA2P2, and ANXA2P3) across various cancers. Expression levels of ANXA2 and its pseudogenes were analyzed in 33 tumor types using GEPIA based on TCGA and GTEx data. Pseudogenes without significant expression were excluded. Tumors co-expressing ANXA2 and a pseudogene were identified, and tumor stage and overall survival analyses were performed via GEPIA. One-way ANOVA was used for stage comparisons, and log-rank test with hazard ratio (HR) was applied for survival analyses. In cancer types associated with both stage and poor prognosis, shared miRNAs targeting the 3'UTRs of ANXA2 and pseudogenes were retrieved from ENCORI. Spearman correlation was applied to determine miRNAs negatively correlated with both genes. ANXA2P2 expression was significantly upregulated in 12 cancer types alongside ANXA2. ANXA2P1 and ANXA2P3 did not show consistent expression patterns and were excluded from further analyses. ANXA2P2 and ANXA2 were associated with poor prognosis ($p<0,05$, $HR>1$) in CESC, LIHC, OV, and PAAD, and correlated with tumor stage ($p<0,05$, $F>3$) in LUSC, PAAD, and STAD. Four shared miRNAs were identified, among which hsa-miR-409-3p showed a significant negative correlation with both ANXA2 and ANXA2P2 ($r<0$, $p<0,05$). These findings suggest that ANXA2P2 may regulate ANXA2 expression via a ceRNA mechanism involving hsa-miR-409-3p in pancreatic adenocarcinoma and highlight the potential of ANXA2P2 as a prognostic and therapeutic target.

Keywords: ANXA2, ANXA2P2, ceRNA, pancreatic adenocarcinoma, pseudogene

PS-18 \ GAPDHP1 Psödogeni, hsa-miR-491-5p/GAPDH Ekseni Üzerinden Beyin Tümörlerinde Fonksiyon Gösterebilir mi?

Bakiye Göker Bağca¹, Röya Gasımlı¹, Çığır Biray Avcı¹

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İzmir, Türkiye

Psödogenler uzun süre genomun pasif unsurları olarak değerlendirilmiş olsa da, güncel bulgular bu unsurların, kanserde çeşitli düzenleyici fonksiyonlara sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, GAPDH türevli GAPDHP1 psödogeninin beyin tümörlerindeki potansiyel rolleri ve miRNA etkileşimleri farklı in silico araçlarla değerlendirilmiştir.

GAPDH geni ve bu genden köken alan GAPDHP1 psödogeninin beyin tümörlerindeki (LGG ve GBM) ekspresyon düzeyleri, TCGA ve GTEX verileri kullanılarak GEPIA aracı ile değerlendirildi. İki genin korelasyonu "LGG Tumor" ve "GBM Tumor" veri setleri kullanılarak Pearson korelasyon analizi ile hesaplandı. GEPIA aracı ile log-rank testi ve hazard ratio kullanılarak GAPDHP1 ifadesinin genel sağ kalım ile ilişkisi hesaplandı. Potansiyel ceRNA etkileşimlerini değerlendirmek amacıyla, GAPDH geninin ve GAPDHP1 psödogeninin 3'UTR'lerini ortak şekilde hedefleyen miRNA'lar ENCORI veritabanı kullanılarak tanımlandı. ENCORI aracının Spearman korelasyon analiz modülü kullanılarak, ortak şekilde hedefleme gerçekleştiren miRNA'ların beyin tümörlerine ait örneklerde GAPDH ve GAPDHP1 ile olan ilişkileri ile analiz edildi ve negatif korelasyona sahip olan miRNA'lar araştırıldı.

Beyin tümörlerinde GAPDH ve bu genden türetilen GAPDHP1 psödogeninin ifadesi kontrol doku örneklerine göre anlamlı şekilde artmıştır ($p < 0,05$). Beyin tümörü ("LGG" ve "GBM") örneklerinde GAPDHP1 ile GAPDH gen ekspresyonu arasında güçlü ve anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır ($R=0,86$, $p < 0,001$). Kaplan-Meier analizine göre, GAPDHP1 yüksek ekspresyonuna sahip hastalarda genel sağ kalım anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($HR = 3,8$, \log -rank $p < 0,001$). hsa-miR-491-5p ve hsa-miR-423-5p'nin GAPDH ve GAPDHP1'in 3'UTR bölgelerine ortak şekilde bağlandığı belirlendi. Beyin tümörü örneklerinde hsa-miR-491-5p ile GAPDH ve GAPDHP1 ekspresyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r < 0$; $p < 0,05$).

Bu bulgular, GAPDHP1'in beyin tümörlerinde yalnızca GAPDH ile paralel ekspresyon paterni sergileyen bir psödogen olmadığını, aynı zamanda miRNA aracılı düzenleyici ağlarda işlev görebilecek potansiyel bir regülatör olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu yönüyle GAPDHP1, prognostik bir biyobelirteç ve olası terapötik hedef adayı olarak öne çıkmaktadır. İleriye dönük gerçekleştirilecek in vitro ve in vivo çalışmalar, GAPDHP1'in beyin tümörlerindeki biyolojik rollerinin daha net ortaya konması bakımından kritiktir.

Anahtar Kelimeler: Beyin tümörü, LGG, GBM, GAPDHP1

PS-18 \ Can the GAPDHP1 Pseudogene Exert its Function in Brain Tumors Through the hsa-miR-491-5p/GAPDH Axis?

Bakiye Göker Bağca¹, Röya Gasımlı¹, Çığır Biray Avcı¹

¹Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İzmir, Türkiye

Although pseudogenes were long considered passive genomic elements, recent evidence highlights their potential regulatory roles in cancer. This study aimed to evaluate the GAPDH-derived pseudogene GAPDHP1 in brain tumors and explore its interactions with miRNAs using in silico approaches.

Expression levels of GAPDH and GAPDHP1 in brain tumors (LGG and GBM) were analyzed with TCGA and GTEX datasets via the GEPIA tool. Pearson correlation analysis was performed to assess the relationship between the two genes. Kaplan-Meier survival curves with log-rank test and hazard ratios were used to determine the prognostic impact of GAPDHP1 expression. Potential ceRNA interactions were explored through ENCORI, identifying miRNAs targeting both GAPDH and GAPDHP1 3'UTRs. Spearman correlation analysis in tumor datasets was used to evaluate relationships between candidate miRNAs and both genes, focusing on negative correlations.

Both GAPDH and GAPDHP1 were significantly upregulated in brain tumors compared with control tissues ($p < 0.05$). A strong positive correlation was found between GAPDHP1 and GAPDH expression in LGG and GBM samples ($R=0.86$, $p < 0.001$). High GAPDHP1 expression was associated with significantly reduced overall survival ($HR = 3.8$, \log -rank $p < 0.001$). Two miRNAs, hsa-miR-491-5p and hsa-miR-423-5p, were predicted to co-target GAPDH and GAPDHP1. In tumor samples, hsa-miR-491-5p showed a significant negative correlation with both GAPDH and GAPDHP1 ($r < 0$; $p < 0.05$).

These findings suggest that GAPDHP1 is not merely a passive pseudogene paralleling GAPDH expression but may act as a regulatory component within miRNA-mediated ceRNA networks. GAPDHP1 emerges as a potential prognostic biomarker and therapeutic target in brain tumors. Further functional studies using in vitro and in vivo models are needed to validate its biological significance.

Keywords: Brain tumor, LGG, GBM, GAPDHP1

PS-19 \ Endemik *Heliotropium haussknechtii bunge* Metanol Özüünün Akciğer Kanseri Hücre Hattında Sitotoksik ve Apoptotik Etkisinin Araştırılması

Hediye Işıkoğlu¹, İbrahim Seyfettin Çelik², Mehmet Akif Yılmaz³,
Metin Tansu Uğuz²

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik ve Bilimleri AD, Kahramanmaraş, Türkiye

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Hizmet Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

³Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Kahramanmaraş, Türkiye

Amaç: *Heliotropium haussknechtii Bunge* endemik bir bitki olup metanol ekstraktının, akciğer kanseri hücreleri üzerinde tümör oluşumu üzerinde sitotoksik ve apoptotik mekanizmalar üzerinde nasıl bir etki gösterdiği ve hücre göçü ve anjiyogenez ile ilişkisi araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmada hücre canlılığı ve proliferasyonu MTT analizi ile değerlendirildi. Hücre göçü ve yara iyileşme testi Scratch analizi ile değerlendirildi. Apoptoz ve anjiyogenez ile alakalı genlerinin ekspresyon düzeyleri RT-PCR ile ölçülerek karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar: Bitki metanol ekstresi A549 ve Calu-1 akciğer kanseri hücre hatları üzerinde antiproliferatif etki göstermiştir. Çalışma sonuçlarımıza göre bitki metanol ekstresinin A549 ve Calu-1 akciğer kanseri hücre hatlarında proliferasyonunu konsantrasyona bağlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Bax, Bcl-2 ve Caspas3 protein seviyelerini modüle ettiği gözlemlenmiştir. Anjiyogenez ile alakalı VEGFA, VEGFR2 protein ekspresyon seviyelerinde düşüğe neden olmuştur.

Tartışma: Çalışma sonuçlarının akciğer kanseri başta olmak üzere diğer kanser türleri için de umut verici terapötik ajan olması düşünülmektedir. Sonuç olarak, bu sonuçlar akciğer kanseri tedavisine ışık tutabilir ve tümör anjiyogenezi ve göçünü tetikleyen moleküler yollara müdahale ederek potansiyel anti-anjiyojenik ve anti-mitotik aktiviteye sahip yeni bir ajan olarak *Heliotropium haussknechtii Bunge* metanol özütünü önerebiliriz.

Anahtar Kelimeler: *Heliotropium haussknechtii Bunge*, Apoptoz, Anjiyogenez

PS-19 \ Investigation of Cytotoxic and Apoptotic Effects of Endemic *Heliotropium haussknechtii bunge* Methanol Extract on Lung Cancer Cell Line

Hediye Işıkoğlu¹, İbrahim Seyfettin Çelik², Mehmet Akif Yılmaz³,
Metin Tansu Uğuz²

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Institute of Science, Department of Bioengineering and Sciences, Kahramanmaraş, Türkiye

²Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Health Services Vocational School Medical Services and Techniques Department, Kahramanmaraş, Türkiye

³Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Kahramanmaraş, Türkiye

Objective: *Heliotropium haussknechtii Bunge* is an endemic plant and its methanol extract is aimed to be obtained through the study of how it exerts an effect on cytotoxicity and apoptotic mechanisms on tumor formation in lung cancer conditions and relationships with cell migration and angiogenesis.

Materials-Methods: The viability and proliferation of these cells were assessed using the MTT assay. Cell migration and wound healing were assessed using the Scratch assay. Expression levels of genes involved in apoptosis and angiogenesis were compared using RT-PCR.

Results: The plant methanol extract exhibited antiproliferative effects on A549 and Calu-1 lung cancer cell lines. Our study results demonstrated that the plant methanol extract inhibited proliferation in A549 and Calu-1 lung cancer cell lines in a concentration-dependent manner. It was observed to modulate Bax, Bcl-2, and Caspas3 protein levels. It also decreased the expression levels of VEGFA and VEGFR2 proteins, which are involved in angiogenesis.

Discussion: The study results are expected to be promising therapeutic agents for lung cancer, as well as other cancer types. Consequently, these results may shed light on lung cancer treatment, and we propose the methanol extract of *Heliotropium haussknechtii Bunge* as a novel agent with potential anti-angiogenic and anti-mitotic activity by interfering with the molecular pathways that drive tumor angiogenesis and migration.

Keywords: *Heliotropium haussknechtii Bunge*, Apoptosis, Angiogenesis

PS-20 \ Akciğer Kanseri Hücresi Hattında Pan-aurora Kinaz İnhibitörü AT9283 ve Kuersetin' in Kombine Etkisinin Araştırılması

Sümeyye Tap Deniz¹, İbrahim Seyfettin Çelik², Mehmet Akif Yılmaz³, Hüseyin Tanış⁴

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik ve Bilimleri AD, Kahramanmaraş, Türkiye

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Hizmet Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

³Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji AD, Kahramanmaraş, Türkiye

Amaç: Akciğer kanseri dünyada insidans ve mortalitesi en yüksek kanser türlerinden olup, metastatik yeteneklerinin yüksek olması, ilaç direnci ve geç tanıdan dolayı çoğunlukla istenen tedavi yanıtları alınamamaktadır. Bu nedenle daha etkin, seçici ve yan etkilerini minimize edecek tedavi arayışları artmıştır. Bunlardan bir tanesi de iki ya da daha fazla ilaç ya da terapinin birlikte uygulanması anlamına gelen politerapilerdir. Hücre döngüsünde görevli Aurora kinazların (AK) kanserlerde aşırı ekspresyonu olduğu son yıllardaki çalışmalarla gösterilmiştir. Bu yüzden AK'ın kanser tedavisinde moleküler hedef olabileceği düşünülmüş ve inhibitörler geliştirilmiştir. AT9283 olarak adlandırılan Aurora kinaz inhibitörü hem Aurora A hem de Aurora B kinazları hedefleyen birkaç küçük molekülün inhibitörüdür. Bu çalışmada literatürde sayısız çalışmada kanser üzerine etkisi gösterilmiş kuersetin'in AT9283 Aurora kinaz inhibitörü ile kombine etkisi araştırılmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda, AT9283 ve Kuersetin' in kombine tedavisinin, akciğer kanseri hücrelerinde sinerjistik etki göstereceğini düşündüğümüzden, MTT, Scratch, Real-Time PCR ve ELISA gibi yöntemlerle hücre canlılığı, göçü, anjiyogenezi ve apoptozis üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Sonuçlar: Çalışmamız, sinerjistik etki oluşturacağı dozlarda uygulanan AT9283 ve Kuersetin kombinasyonunun kanser hücre canlılığı ve göçünü ciddi derecede inhibe ettiğini göstermiştir. Buna ek olarak, bu kombinasyonun anjiyogenezi ile ilgili VEGF, GRB2/ERK1-2 sinyal yolağını baskıladığını ve bu yolla bağlantılı apoptozisi tetikleyebileceğini belirledik.

Tartışma: AT9283 tedavisinin tetiklediği anti-tümöral etkilerin kuersetin ile kombine etkisi in vitro ortamda yeniden işlevlendirilmiş bir ilaç olabileceğini düşündürmüştür. AT9283 ve kuersetinin ileri evre ve metastatik akciğer kanseri hastalarında VEGF ve onkogenik fonksiyonlarını hedefleyen yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için umut vadeden bir ilaçtır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, AT9283, kuersetin, anjiyogenezi, apoptoz

PS-20 \ Investigation of the Combined Effect of Pan-aurora Kinase Inhibitor AT9283 and Quercetin on Lung Cancer Cell Line

Sümeyye Tap Deniz¹, İbrahim Seyfettin Çelik², Mehmet Akif Yılmaz³, Hüseyin Tanış⁴

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Institute of Science, Department of Bioengineering and Sciences, Kahramanmaraş, Türkiye

²Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Health Services Vocational School Medical Services and Techniques Department, Kahramanmaraş, Türkiye

³Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Science, Department of Biology, Kahramanmaraş, Türkiye

Objective: Lung cancer is one of the cancers with the highest incidence and mortality worldwide. Due to its high metastatic potential, drug resistance, and late diagnosis, it often fails to achieve the desired treatment responses. Therefore, the search for more effective, selective treatments that minimize side effects has increased. One such treatment is polytherapies, which involve the combined administration of two or more drugs or therapies. Recent studies have shown that Aurora kinases (AKs) involved in the cell cycle are overexpressed in cancers. Therefore, AKs are considered a molecular target for cancer treatment, and inhibitors have been developed. The Aurora kinase inhibitor, AT9283, is one of several small molecule inhibitors that target both Aurora A and Aurora B kinases. This study investigated the combined effects of quercetin, which has been shown to have an effect on cancer in numerous studies in the literature, with the Aurora kinase inhibitor AT9283.

Materials-Methods: In our study, since we thought that the combined treatment of AT9283 and Quercetin would have a synergistic effect on lung cancer cells, its effects on cell viability, migration, angiogenesis and apoptosis were investigated by methods such as MTT, Scratch, Real-Time PCR and ELISA.

Results: Our study demonstrated that the combination of AT9283 and Quercetin, administered at synergistic doses, significantly inhibited cancer cell survival and migration. Additionally, we determined that this combination suppressed the VEGF and GRB2/ERK1-2 signaling pathways involved in angiogenesis and may trigger apoptosis associated with this pathway.

Discussion: The combined effect of anti-tumoral effects triggered by AT9283 treatment with quercetin suggests that it may be a refunctionalized drug in vitro. AT9283 and quercetin are promising drugs for the development of new treatment strategies targeting VEGF and oncogenic functions in advanced and metastatic lung cancer patients.

Keywords: Lung cancer, AT9283, quercetin, angiogenesis, apoptosis

PS-21 \ Malva Moschata Metanol Özütünün SH-SY-5Y Hücre Hattı Üzerinde Sitotoksik ve Apoptotik Etkisinin Araştırılması

Elif Mazi¹, İbrahim Seyfettin Çelik², Arzu Kayış², Mehmet Akif Yılmaz³, Ares Alizade⁴

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik ve Bilimleri AD, Kahramanmaraş, Türkiye

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Sağlık Hizmet Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

³Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD, Van, Türkiye

Amaç: Kanser sağlık alanında en fazla ilaç araştırmalarının yapıldığı ve yeni ilaçların klinik kullanımda hızla yer aldığı bir alandır. Kanser tedavisinde en bilinen yöntem kemoterapidir. Ancak kemoterapinin yan etkileri kemoterapiye alternatif olacak kanser tedavi yöntemi araştırmalarını zorunlu kılmaktadır. Özellikle son on yılda bitkisel ilaçlara olan ilgi ve talebin artması, bitkilerin doğrudan ilaç olarak kullanımının ve bitkilerden ilaç geliştirme çalışmalarının hızlanmasını sağlamıştır. Bu çalışmada Malva moschata bitkisinin metanol ekstraktının antikanser özelliği ve apoptoz belirteçleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç-Yöntem: Apoptoz genlerinin ekspresyon düzeylerinin belirlenmesinde doz-zaman bağımlı olarak Malva moschata bitki ekstraktının antikanser özelliği MTT testi ile yapılarak IC50 değeri tespit edilecektir. Belirlenen bu değerde Bax, Bcl-2 ve Kaspas 3 genlerinin ekspresyon profilleri karşılaştırılacaktır.

Sonuçlar: Malva moschata bitkisinin metanol ekstraktının SH-SY-5Y kanser hücre hattı üzerinde 2,5 mg/ml doza kadar tüm dozlarda sitotoksik etki göstermesine rağmen hücre canlılığının % 50 den fazlasını 10 mg/ml inhibe etmiştir. SH-SY-5Y hücre hattı için IC50 değeri 5,2 mg/ml olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre tüm doz konsantrasyonlarında istatistiksel olarak $p < 0.0001$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Apoptozis ilişkili genlerin ifade düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda, Malva moschata bitkisinin metanol ekstraktının, SH-SY-5Y hücrelerinde mRNA Casp3 ve Bax genlerinin ifade düzeyleri istatistiksel olarak artarken, Bcl-2 geninin ifadesi azalmıştır.

Tartışma: Klasik tedavi yöntemlerinin aksine, sağlıklı hücrelere zarar vermeden kanser hücrelerine etki edecek tedavi arayışları ön plandadır. Kanser tedavisinde bitkisel ekstraktların kullanılması ve hücre içi mekanizmaların anlaşılması kanser ile mücadelede etkin tedavi yapılabilmesi için kolaylıklar sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Malva moschata, SH-SY-5Y, hücre canlılığı, apoptoz

PS-21 \ Investigation of Cytotoxic and Apoptotic Effects of Malva Moschata Methanol Extract on SH-SY-5Y Cell Line

Elif Mazi¹, İbrahim Seyfettin Çelik², Arzu Kayış², Mehmet Akif Yılmaz³, Ares Alizade⁴

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Institute of Science, Department of Bioengineering and Sciences, Kahramanmaraş, Türkiye

²Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Health Services Vocational School Medical Services and Techniques Department, Kahramanmaraş, Türkiye

³Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴Van Yuzuncu Yil University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Van, Türkiye

Objective: Cancer is a field where the most drug research is conducted in the healthcare field, and new drugs are rapidly entering clinical use. Chemotherapy is the most well-known method of cancer treatment. However, the side effects of chemotherapy necessitate research into alternative cancer treatment methods. The increasing interest and demand for herbal medicines, particularly in the last decade, has accelerated the use of plants as direct medicines and the development of drugs from plants. This study investigated the anticancer properties of the methanol extract of the Malva moschata plant and its effect on apoptosis markers.

Materials-Methods: The anticancer properties of the methanol extract of Malva moschata will be determined using the MTT test to determine the IC50 value. The expression profiles of Bax, Bcl-2, and Caspase 3 genes will be compared at this determined value.

Results: Although the methanol extract of Malva moschata exhibited cytotoxic effects on the SH-SY-5Y cancer cell line at all doses up to 2.5 mg/ml, it inhibited cell viability by more than 50% at 10 mg/ml. The IC50 value for the SH-SY-5Y cell line was determined to be 5.2 mg/ml. Statistical significance was found at $p < 0.0001$ at all dose concentrations compared to the control group. When we compared the expression levels of apoptosis-related genes with the control group, the methanol extract of Malva moschata statistically increased the mRNA expression levels of Casp3 and Bax genes in SH-SY-5Y cells, while the expression of the Bcl-2 gene decreased.

Discussion: Unlike conventional treatment methods, the search for treatments that will affect cancer cells without harming healthy cells is at the forefront. The use of herbal extracts in cancer treatment and understanding intracellular mechanisms will facilitate effective treatment in the fight against cancer.

Keywords: Malva moschata, SH-SY-5Y, cell viability, apoptosis

PS-22 \ Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Taksan Direncinin Aşılmasında PRMT5'in Hedeflenmesi

Ezgi Karyemez¹, Buse Cevatemre², İpek Bulut³, Hamzah Syed², Ceyda Acılan Ayhan²

¹Koç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

³Koç Üniversitesi, Translasyonel Tıp Merkezi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK), docetaksel (Dtx) ve kabazitaksel (Cbz) dahil olmak üzere taksan kemoterapisine direnç ile karakterize edilen ölümcül bir hastalık evresini temsil etmektedir. Direncin aşılmasına yönelik yeni hedeflerin tanımlanması klinik açıdan önceliklidir. Epigenetik düzenlemede temel bir enzim olan Protein Arginin Metiltransferaz 5 (PRMT5), kanser progresyonu ve ilaç direnci ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada PRMT5'in taksan direncindeki rolü incelenmiş ve PRMT5 inhibisyonunun terapötik potansiyeli değerlendirilmiştir.

Gereç-Yöntem: Dtx- ve Cbz-dirençli KDPK hücre hatları oluşturulmuş ve 150 molekül içeren bir epigenetik ilaç kütüphanesi ile taranarak PRMT5 aday olarak belirlenmiştir. İnhibisyon, farmakolojik inhibitörler (CMP5, GSK591, HLCL61) ve shRNA aracılı gen susturma ile test edilmiştir. Fonksiyonel analizler hücre canlılığı, klonojenik hayatta kalma, apoptoz (Annexin V ve Caspase-3/7) ve hücre döngüsü analizini içermektedir. Transkriptomik ve epigenetik değişiklikler RNA-seq ve ChIP-seq ile değerlendirilmiş, hasta veri setleri klinik önem açısından analiz edilmiştir.

Sonuçlar: PRMT5 inhibisyonu dirençli hücrelerde taksan duyarlılığını geri kazandırmış, IC50 değerlerini anlamlı şekilde düşürmüştü ve kombinasyon tedavisi ile sinerji göstermiştir. Belirtilen farmakolojik inhibitörler ve shRNA susturması, parental hücreler korunurken dirençli hücrelerde apoptoz ve G2/M blokajı indüklemiştir. Hedefe özgü etkinlik, sDMA ve histon metilasyonu (H3R8me2, H4R3me2) seviyelerindeki azalma ile doğrulanmıştır. Dtx ve PRMT5 inhibitörlerinin kombinasyonu dirençli hücrelerde G2/M blokajı oluşturarak taksan duyarlılığının yeniden sağlandığını göstermiştir. RNA-seq ve ChIP-seq analizleri, MYC ve E2F programlarının baskılanmasını ve CCND1, RB1, ABL1 gibi düzenleyicilerin modülasyonunu ortaya koymuştur. Hasta verileri, artmış PRMT5 ekspresyonunun yüksek Gleason skorları ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Tartışma: PRMT5 inhibisyonu, transkripsiyonel ve hücre döngüsü yollarını modüle ederek taksan direncini seçici biçimde tersine çevirmektedir. PRMT5 inhibitörleri halihazırda klinik değerlendirme aşamasında olduğundan, bulgularımız PRMT5'i taksana dirençli KDPK için umut verici bir terapötik hedef olarak öne çıkarmaktadır.

Anahtar Kelimeler: PRMT5, kemorezistans, prostat kanseri, taksan, epigenetik

PS-22 \ Targeting PRMT5 to Overcome Taxane Resistance in Castration Resistant Prostate Cancer

Ezgi Karyemez¹, Buse Cevatemre², İpek Bulut³, Hamzah Syed², Ceyda Acılan Ayhan²

¹Koc University, Graduate School of Health Sciences, İstanbul, Türkiye

²Koc University, School of Medicine, İstanbul, Türkiye

³Koc University, Research Center for Translational Medicine, İstanbul, Türkiye

Objective: Castration-resistant prostate cancer (CRPC) represents a lethal stage of disease marked by resistance to taxane chemotherapy, including docetaxel (Dtx) and cabazitaxel (Cbz). Identifying novel targets to overcome resistance is a clinical priority. Protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5), a key epigenetic regulator, has been linked to cancer progression and drug resistance. We investigated its role in taxane resistance and evaluated the therapeutic potential of PRMT5 inhibition.

Materials-Methods: Dtx- and Cbz-resistant CRPC cell lines were established and screened with a 150-molecule epigenetic drug library, identifying PRMT5 as a candidate. Its inhibition was assessed using pharmacological inhibitors (CMP5, GSK591, HLCL61) and shRNA-mediated knockdown. Functional assays included cell viability, clonogenic survival, apoptosis (Annexin V and Caspase-3/7), and cell cycle analysis. Transcriptomic and epigenetic changes were evaluated by RNA-seq and ChIP-seq. Patient datasets were analyzed for clinical relevance.

Results: PRMT5 inhibition restored taxane sensitivity in resistant cells, significantly lowering IC50 values and showing synergy with combination therapy. Aforementioned pharmacological inhibitors and shRNA-knockdown induced apoptosis and G2/M arrest in resistant, while sparing parental cells. On-target activity was confirmed by reduced sDMA and histone methylation (H3R8me2, H4R3me2). A combination of Dtx and PRMT5i induced G2/M arrest in resistant cells, indicating restored taxane susceptibility. RNA-seq and ChIP-seq revealed suppression of MYC and E2F programs and modulation of regulators including CCND1, RB1, and ABL1. Patient data demonstrated elevated PRMT5 expression correlates with higher Gleason scores and poor prognosis.

Discussion: PRMT5 inhibition selectively reverses taxane-resistance by modulating transcriptional and cell cycle pathways. Given that PRMT5 inhibitors are already in clinical evaluation, our findings highlight PRMT5 as a promising therapeutic target for taxane-refractory CRPC.

Keywords: PRMT5, chemoresistance, prostate cancer, taxane, epigenetics

PS-23 \ Epigenetik Regülatörlerin Fonksiyonel Taranması Aracılığıyla Prostat Kanseri Gelişimi ve İlerlemesinde Önemli Yeni Düzenleyicilerin Tanımlanması

Deniz Yıldız^{1,2}, İpek Bulut², Buse Cevatemre^{2,3}, Ceyda Açılan Ayhan^{2,3}

¹Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Koç Üniversitesi, Sarıyer, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM), Sarıyer, İstanbul, Türkiye

³Tıp Fakültesi, Koç Üniversitesi, Sarıyer, İstanbul, Türkiye

Amaç: Prostat kanseri, erkeklerde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir; ancak hastalığın ilerlemesini tetikleyen moleküler faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır. Epigenetik düzenleyiciler, transkripsiyonel kontrol ve tümör progresyonunda kritik rol oynamaktadır, fakat prostat kanserindeki işlevleri yeterince tanımlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, prostat kanseri progresyonuyla ilişkili yeni epigenetik düzenleyicileri işlevsel ve mekanistik açıdan ortaya koymaktır.

Gereç-Yöntem: TCGA Wanderer analizi, prostat tümörlerinde 29 epigenetik regülatör genin anlamlı derecede farklı ekspresyon gösterdiğini ortaya koymuştur ($p < 0.05$). Bunlardan 18'inin ekspresyonu, daha yüksek Gleason skorları, metastaz ve azalmış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (cBioPortal). Du145 hücrelerinde qPCR ile ekspresyon doğrulaması yapılmış, Ct > 35 olan genler elenerek 9 aday gen belirlenmiştir. Her gen için iki gRNA tasarlanmış ve toplam 18 CRISPR/Cas9 aracıli knockout hücre hattı elde edilmiştir. Knockout verimi qPCR ile kontrol edilmiştir. Fonksiyonel analizler arasında klonojenik yaşam analizi gerçekleştirilmiş olup, ilerleyen aşamalarda hücre çoğalma kinetiği (doubling time), çizik (migrasyon) ve adezyon testlerinin yapılması planlanmaktadır.

Sonuçlar: Bazı genlerin knock-out edilmesi koloni oluşumunu belirgin şekilde bozmuş, bu genlerin prostat kanseri hücre büyümesinde önemli roller oynadığını göstermiştir. Özellikle SETD3, SETD6, SMYD4 ve SMYD5 – SET domain içeren histon metiltransferaz ailesi üyeleri – umut vadeden regülatörler olarak öne çıkmıştır.

Tartışma: Bu çalışma, bazı epigenetik düzenleyicilerin prostat kanseri hücrelerinin yaşamı ve büyümesi için önemli olduğunu gösteren ilk fonksiyonel kanıtları sunmaktadır. Proliferasyon ve migrasyon analizlerinin ötesinde, fonksiyonel açıdan önemli olduğu belirlenen genler prostat kanseri biyolojisindeki rollerini anlamak için RNA dizileme analizi gibi daha derinlemesine mekanistik çalışmalara tabi tutulacaktır. Bu kapsamda, düzenledikleri sinyal yolları ve kromatin programları incelenerek bu epigenetik düzenleyicilerin tümör progresyonunu nasıl yönlendirdiği ortaya konacaktır. Bunun yanı sıra, bu genlerin kaybının kemoterapi direncine katkıda bulunup bulunmadığı da araştırılacak ve böylece klinikte tedavi başarısızlığı mekanizmalarıyla bağlantıları değerlendirilecektir. Genel olarak, bu bulgular prostat kanseri progresyonunda rol oynayan yeni epigenetik düzenleyicilerin tanımlanmasına ve kromatin kontrolü ile tedavi yanıtı arasındaki ilişkinin güçlendirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Epigenetik, kanser, gen editleme

PS-23 \ Functional Screening of Epigenetic Regulators Identifies Novel Drivers of Prostate Cancer Development and Progression

Deniz Yıldız^{1,2}, İpek Bulut², Buse Cevatemre^{2,3}, Ceyda Açılan Ayhan^{2,3}

¹Graduate School of Health Sciences, Koç University, Sarıyer, İstanbul, Türkiye

²Koç University Research Center for Translational Medicine (KUTTAM), Sarıyer, İstanbul, Türkiye

³School of Medicine, Koç University, Sarıyer, İstanbul, Türkiye

Objective: Prostate cancer is a leading cause of cancer-related death in men, yet its molecular drivers remain incompletely defined. Epigenetic regulators are critical for transcriptional control and tumor progression, but their roles in prostate cancer are not fully characterized. This study aimed to identify novel epigenetic regulators with functional and mechanistic relevance to disease progression.

Materials-Methods: Using TCGA Wanderer, we identified 29 epigenetic regulator genes with significantly altered expression in prostate tumors ($p < 0.05$). Of these, 18 correlated with higher Gleason scores, metastasis, and reduced survival (cBioPortal). Expression was validated in Du145 cells by qPCR, excluding genes with Ct > 35, yielding 9 candidates. For each, 2 gRNAs were designed, generating 18 CRISPR/Cas9 knockouts. Knockout efficiency was evaluated by qPCR. Functional assays included clonogenic survival, with future experiments planned for doubling time, migration (scratch), adhesion, and transcriptomic analysis by RNA sequencing to identify affected pathways.

Results: Knockout of several candidates impaired colony formation, indicating essential roles in prostate cancer growth. Notably, SETD3, SETD6, SMYD4, and SMYD5—all members of the SET-domain histone methyltransferase family—significantly reduced clonogenic potential, highlighting them as promising regulators of tumor progression.

Discussion: This study provides initial functional evidence that a subset of epigenetic regulators is essential for prostate cancer cell survival. Beyond proliferation and migration assays, RNA sequencing will define the signaling pathways and chromatin programs controlled by these genes, offering mechanistic insights into their tumor-promoting roles. Additionally, we will investigate whether their loss alters chemotherapy response, thereby linking them to clinically relevant resistance mechanisms. Collectively, these findings may uncover novel drivers of prostate cancer progression and reinforce the importance of chromatin regulation in disease biology and therapy.

Keywords: Cancer, epigenetics, gene knockout

PS-24 \ Hücre Döngüsü Boyunca Nek2 Etkileşim Ağının Proteomik Temelli Karakterizasyonu

Beste Kanevetci¹, Enes Cicek¹, Selahattin Can Ozcan²,
Batuhan Mert Kalkan², Nazli Ezgi Ozkan Kucuk², Beyza Tutunculer¹,
Nurhan Ozlu³, Ceyda Acilan⁴

¹Koç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM), İstanbul, Türkiye

³Koç Üniversitesi, Fen ve Mühendislik Fakültesi, İstanbul, Türkiye

⁴Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Nek2A, sentrozomla ilişkili mitotik bir kinazdır ve kanserlerde sıklıkla aşırı ekspresyone edilerek kromozomal instabilite ve ilaç direncine katkı sağlar. Sentrozom ayrışmasındaki rolü iyi tanımlanmış olsa da, kanser bağlamındaki özgün işlevleri tam olarak aydınlatılmamıştır. Önceki çalışmalarımız Nek2'nin aşırı ekspresyonunun sentrozom kümelenmesini bozarak multipolar mitozu indüklediğini göstermiştir. Bu çalışmada amacımız, proteomik tabanlı yaklaşımlarla Nek2'nin hücre döngüsü fazlarına özgü etkileşim ağını kapsamlı biçimde karakterize etmektir.

Gereç-Yöntem: U2OS hücrelerinde doksisisiklin ile indüklenebilir TurboID-Nek2 yakınlık etiketleme sistemi geliştirildi ve sentrozomal lokalizasyon doğrulandı. Çift timidinden blok ile hücreler G1/S, geç S ve G2/M evrelerinde senkronize edildi. Biyotinlenmiş proteinler streptavidin pull-down yöntemiyle saflaştırıldı ve LC-MS/MS ile tanımlandı. Nek2 wild-type ve kinase-dead varyantlarının etkileşim profilleri karşılaştırıldı. Seçilen adaylar immünoablota ile doğrulandı.

Sonuçlar: Çalışmamız hücre döngüsü boyunca 150'den fazla güvenilir Nek2 interaktörünü tanımladı. Bilinen ortaklar (APC/C bileşenleri, casein kinaz, KIF24) tekrar saptandı. Yeni adaylar arasında Nusap1, KIF2C, MAPRE3 ve MPG öne çıktı. Fonksiyonel analizler sentrozom kümelenmesi, mikrotübül dinamikleri ve ubiquitin aracılı proteolizle ilişkileri vurguladı. Ayrıca DNA hasar yanıt proteinleri (MPG, PARP2, RAD9A, SIRT7) birden çok evrede zenginleşerek Nek2'nin genom bütünlüğüyle bağlantılı olabileceğini ortaya koydu. Nek2 aşırı ekspresyonu Nusap1 seviyelerini zamanla azalttı, bu etki MG132 ile kurtarıldı.

Tartışma: Bu çalışma, hücre döngüsü fazlarına göre çözülmüş ilk Nek2 interaktomunu sağlamaktadır. Bulgular, Nek2'nin Nusap1'i proteazomal degradasyon aracılığıyla düzenlediğini ve DNA onarım yollarıyla beklenmedik ilişkiler kurduğunu göstermektedir. Elde edilen veri seti, Nek2'nin kanser biyolojisindeki yeni rollerini incelemek için değerli bir kaynak sunmakta ve DNA onarım mekanizmalarına yönelik terapötik kırılmalıkların keşfine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Nek2 kinazı, TurboID, Ubiquitinasyon

PS-24 \ Proteomics Based Characterization of the Nek2 Interactome Across the Cell Cycle

Beste Kanevetci¹, Enes Cicek¹, Selahattin Can Ozcan²,
Batuhan Mert Kalkan², Nazli Ezgi Ozkan Kucuk², Beyza Tutunculer¹,
Nurhan Ozlu³, Ceyda Acilan⁴

¹Koç University, Graduate School of Health Sciences, İstanbul, Türkiye

²Koç University Research Center for Translational Medicine (KUTTAM), İstanbul, Türkiye

³Koç University, School of Science and Engineering, İstanbul, Türkiye

⁴Koç University, School of Medicine, İstanbul, Türkiye

Objective: Nek2A is a centrosome-associated mitotic kinase frequently overexpressed in cancers, where it contributes to chromosomal instability and therapy resistance. While its role in centrosome separation is well established, its cancer-specific functions remain less defined. Our previous work demonstrated that Nek2 overexpression disrupts centrosome clustering and promotes multipolar mitosis, underscoring its oncogenic potential. Here, we aimed to comprehensively characterize the cell cycle-resolved interactome of Nek2 using proteomics-driven approaches.

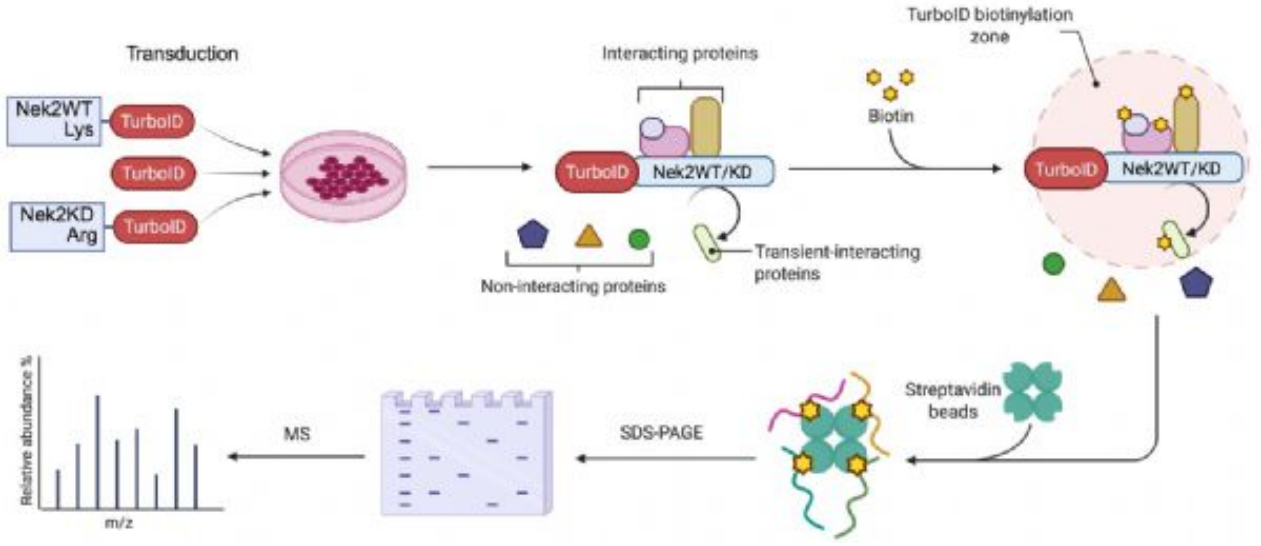
Materials-Methods: We generated a doxycycline-inducible TurboID-Nek2 proximity labeling system in U2OS cells and confirmed centrosomal localization. Cells were synchronized at G1/S, late S, and G2/M phases using double-thymidine block. Biotinylated proteins were enriched through streptavidin pull-down and analyzed by LC-MS/MS. Interaction profiles of wild-type and kinase-dead Nek2 were compared. Selected candidates were validated by immunoblotting.

Results: Across the cell cycle, we identified more than 150 high-confidence Nek2 interactors. Known partners, including APC/C components, casein kinase, and KIF24, were consistently detected. Novel candidates such as Nusap1, KIF2C, MAPRE3, and MPG emerged from the analysis. Functional enrichment highlighted pathways related to centrosome clustering, microtubule organization, and ubiquitin-mediated proteolysis. Importantly, DNA damage response proteins (MPG, PARP2, RAD9A, SIRT7) were enriched across multiple phases, suggesting potential roles for Nek2 in genome maintenance. In inducible Nek2-overexpressing cells, Nusap1 levels decreased in a time-dependent manner, while treatment with the proteasome inhibitor MG132 restored its expression.

Discussion: This study provides the first cell cycle-resolved map of the Nek2 interactome. Our findings reveal that Nek2 regulates Nusap1 through proteasomal degradation, and rescued by MG132. Furthermore, enrichment of DNA repair proteins uncovers unexpected links between Nek2 and genome stability pathways. Together, this dataset constitutes a valuable proteomic resource and highlights Nek2 as a potential regulator of DNA repair-related vulnerabilities in cancer.

Keywords: Nek2 kinase, TurboID, Ubiquitination

TurboID-Nek2 yapılarının oluşturulması ve proximity labeling iş akışı Generation and workflow of TurboID-Nek2 constructs for proximity labeling



"Doksiziklin ile indüklenebilir TurboID-Nek2 wild-type (WT) ve kinase-dead (KD) yapılarının şematik gösterimi. U2OS hücrelerinde ekspres edildiğinde, TurboID'nin biyotinleme alanı içinde bulunan etkileşen ve geçici olarak etkileşen proteinler, ortama eklenen biyotin varlığında biyotillenir. Biyotillenmiş proteinler daha sonra streptavidin kaplı boncuklar ile zenginleştirilir, SDS-PAGE ile analiz edilir ve kütle spektrometrisi kullanılarak tanımlanır. Böylece Nek2'nin hücre döngüsü bağımlı interaktomu ortaya konulur."

Schematic illustration of doxycycline-inducible TurboID-Nek2 wild-type (WT) and kinase-dead (KD) constructs. Upon expression in U2OS cells, interacting and transiently interacting proteins within the TurboID biotinylation zone are biotinylated in the presence of exogenous biotin. Biotinylated proteins are subsequently enriched using streptavidin-coated beads, analyzed by SDS-PAGE, and identified by mass spectrometry to define the cell cycle-dependent Nek2 interactome.

PS-25 \ TaxaPlatin Direncine Karşı Epigenetik Temelli Terapötik Yaklaşımlar

Neslihan Yüksel Çatal¹, Barış Sergi², İpek Bulut², Buse Cevatemre², Ceyda Açılan²

¹Koç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi, Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM), İstanbul, Türkiye

Amaç: Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde (KDPK), tedavi genellikle sağkalımı uzatma potansiyeli nedeniyle birinci basamak kemoterapi olarak docetaxel (Dtx) ile başlar. Ancak, çoğu hastada zamanla Dtx direnci geliştiğinden, sonraki terapötik seçenek olarak platin bazlı ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. Bu hastalarda taksanların ve cisplatinin yeniden kullanımını incelemek amacıyla, taksana dirençli prostat kanseri hücrelerinde cisplatin direnci geliştirilmiş ve bu hücreler "TaxaPlatin" hücreler olarak adlandırılmıştır. Çalışmamız, çoklu ilaç direncinin arkasındaki mekanizmaları anlamaya ve epigenetik modülasyon yoluyla direncin nasıl aşılabileceğini araştırmaya odaklanmaktadır.

Gereç-Yöntem: Doz artırma yöntemi ile kastrasyona dirençli bir hücre hattında taksan ve cisplatin direnci oluşturulmuştur. Kazanılmış ilaç direnci hücre canlılığı ve koloni oluşum deneyleri ile gözlemlenmiştir. Hücre göçünü ölçmek için yara iyileşme (wound healing) deneyi uygulanmıştır. TaxaPlatin hücrelerinin ilaç tedavisine verdiği apoptotik yanıt değerlendirilmiştir. Dirençli hücrelerde lizozomal sekestrasyon ve ekzositozu tanımlamak amacıyla lizozomal gen paneli qPCR ve β -hex ekzositoz testi yapılmıştır. Sonrasında bir epigenetik kütüphane taraması ile TaxaPlatin dirençli hücrelerde taksan ve cisplatin duyarlılığı yeniden kazandıran bileşikler belirlenmiştir.

Sonuçlar: TaxaPlatin dirençli hücrelerin karakterizasyonu fenotipik değişiklikler ve daha yavaş bir proliferasyon hızı ortaya koymuştur. Apoptoz deneyleri, TaxaPlatin hücrelerinin taksan veya cisplatin tedavisi sonrasında apoptoza girmediğini göstermiştir. β -hekzaminidaz testi, parental ve dirençli hücreler arasında ekzositoz açısından anlamlı bir fark bulunmadığını ortaya koymuştur. TaxaPlatin hücrelerinin gelişimi sırasında MITF, ATPX1, Tpp1 seviyelerinin artan cisplatin dozları ile korele olduğu saptanmıştır. Ek olarak, ilaç kütüphanesi taraması, TaxaPlatin dirençli hücreleri kemoterapiye yeniden duyarlı hale getiren epigenetik ilaç adaylarını sistematik olarak tanımlamıştır.

Tartışma: Bulgularımız, kanserde çoklu ilaç direncinin karmaşıklığını vurgulamakta ve bu süreçte epigenetik düzenlemenin rolünün altını çizmektedir. Lizozomal ekzositoz direncin ana katkıcısı olarak görünmezken, lizozomal genlerin yukarı regülasyonu lizozomal biyogenez ile cisplatin direnci arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Aday moleküller ve hedef epigenetik düzenleyiciler fonksiyonel deneyler ve moleküler biyoloji teknikleri kullanılarak doğrulanacaktır. Bu bulgular, kanserde çoklu ilaç direncini aşmaya yönelik yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Cisplatin, Doksetaksel, Epigenetik, İlaç direnci, Prostat kanseri

PS-25 \ Epigenetic-Based Therapeutic Approaches Against TaxaPlatin Resistance

Neslihan Yüksel Çatal¹, Barış Sergi², İpek Bulut², Buse Cevatemre², Ceyda Açılan²

¹Koc University, Graduate School of Health Sciences, İstanbul, Türkiye

²Koc University, Research Center for Translational Medicine (KUTTAM), İstanbul, Türkiye

Objective: In metastatic CR-PCa, treatment typically begins with docetaxel (Dtx) as the first-line chemotherapy due to its ability to prolong survival. However, as most patients eventually develop resistance to Dtx, platinum-based drugs are commonly introduced as the next therapeutic option. To explore the reuse of taxanes and cisplatin in these patients, we generated cisplatin resistance in taxane-resistant PCa cells, naming them "TaxaPlatin" cells. Our study focuses on understanding the mechanisms behind multi-drug resistance and investigating methods to overcome resistance through epigenetic modulation.

Materials-Methods: Taxane and cisplatin resistance in a castration resistant cell line, generated by dose-increment method, had been used. Acquired drug resistance was assessed with cell viability and colony formation assays. Wound healing assay was performed to measure motility of TaxaPlatin cells. The apoptotic response of TaxaPlatin-resistant cells to drug treatment was assessed. To characterize lysosomal sequestration and exocytosis, a lysosomal gene panel qPCR and β -hex exocytosis assay were performed. Epigenetic library helped identify compounds that restore sensitivity to taxanes and cisplatin in TaxaPlatin-resistant cells.

Results: Characterization of TaxaPlatin-resistant cells revealed phenotypic changes and a slower proliferation rate. Wound healing assay demonstrated significantly lower motility in resistant cells. Apoptosis assays indicated that TaxaPlatin-resistant cells do not undergo apoptosis upon taxane or cisplatin treatment. During the development of TaxaPlatin-resistant cells, the expression levels of MITF, ATPX1, Tpp1 correlated with increasing cisplatin doses. Additionally, a drug library screen was performed to systematically identify epidrugs that resensitize TaxaPlatin-resistant cells to chemotherapy.

Discussion: Our findings highlight the complexity of multidrug resistance in cancer and underscore the role of epigenetic regulation in this process. Upregulation of lysosomal genes suggests a potential link between lysosomal biogenesis and cisplatin resistance. These findings may contribute to the development of novel therapeutic strategies aimed at overcoming multidrug resistance in cancer.

Keywords: Cisplatin, Docetaxel, Drug resistance, Epigenetics, Prostate cancer

PS-26 \ Glioblastomada siRNA aracılığı ile p300'ün susturulması otofaji ve EMT'yi düzenler

Ayşe Seda Akdemir¹, Melek Öztürk²

¹Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Karabük

²İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul, Türkiye

Amaç: Glioblastoma (GBM) merkezi sinir sisteminin en yaygın ve agresif kanseridir. Histon asetiltransferaz ailesinin bir üyesi olan p300'ün hücre göçü ve invazyonu, farklılaşmış durumun korunması, DNA onarımı, hücre büyümesi, apoptoz, otofaji, köklülük ve tau aracılı nörodejenerasyon dahil olmak üzere çeşitli işlevlerde rolleri olduğunu gösterilmiştir. p300'ün GBM'deki rolü tartışmalıdır. GBM'de, p300'ün bir tümör baskılayıcı olarak hareket ettiği, kanser invazyon kapasitesini engellediği ileri sürülürken, p300'ün ekspresyonunun farmakolojik bir ajanla baskılandığında hücre proliferasyonunun engellendiği, hücre döngüsü duraklamasının ve apoptozun uyarıldığı gösterilmiştir. Bu nedenle, p300 gen ekspresyonunun baskılanmasının kanser hücreleri üzerindeki moleküler ve hüresel etkilerinin incelenmesi, p300'ün terapötik potansiyelinin anlaşılması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada GBM'deki rolü halen net olarak bilinmeyen p300'ün ekspresyonunun siRNA ile susturularak EMT ve otofaji süreçlerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: GBM T98G hücrelerine p300 ekspresyonunu baskılamak için p300 hedefli siRNA uygulaması ve kontrol olarak hedefi olmayan siRNA uygulaması yapıldı. P300'ün ekspresyonundaki baskılanmasının hücre canlılığına etkisi MTT yöntemi ile incelendi. Ayrıca p300'ün ekspresyonunun baskılanmasının otofaji (p62 ve LC3) ve EMT (vimentin, ZEB-1 ve Slug) süreçlerine etkisi western blot yöntemi ile incelendi.

Sonuçlar: p300 hedefli siRNA uygulamasının, hedefi olmayan siRNA ile karşılaştırıldığından p300 ekspresyonunu anlamlı olarak azalttığı saptandı. p300 hedefli siRNA uygulamasının hücrelerinin canlılığını etkilemediği gözlemlendi. p300 hedefli siRNA uygulaması sonucu EMT süreçlerinde yer alan proteinlerden vimentin, ZEB-1 ve Slug ekspresyonlarının belirgin olarak azaldığı saptandı. Bununla birlikte otofaji süreçlerinde yer alan proteinlerden p62 ve LC-3'ün ekspresyonları incelendiğinde p62'nin ekspresyonunu azalırken, LC3'ün ekspresyonunun arttığı saptandı.

Tartışma: Bu sonuçlar T98G hücrelerinde p300'ün agresif davranışlarının mekanizmalarına katıldığını, ekspresyonunun baskılanmasının otofaji ve invazyonu kontrol ederek GBM tedavisinde yeni bir tedavi hedefi olarak dikkate alınabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma, p300, siRNA, EMT, otofaji

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (Proje numarası: 36770) ve TÜSEB (Proje numarası:20189) tarafından desteklenmiştir.

PS-26 \ siRNA-Mediated Silencing of p300 Regulates Autophagy and EMT in Glioblastoma

Ayşe Seda Akdemir¹, Melek Öztürk²

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

²Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Medical Biology Department, İstanbul, Türkiye

Objective: Glioblastoma (GBM) is the most common and aggressive cancer of the central nervous system. A member of the histone acetyltransferase family, p300 has been shown to play roles in various functions, including cell migration and invasion, maintenance of the differentiated state, DNA repair, cell growth, apoptosis, autophagy, stemness, and tau-mediated neurodegeneration. The role of p300 in GBM is controversial. In GBM, p300 has been suggested to act as a tumor suppressor, inhibiting cancer invasiveness. On the other hand, inhibiting p300 expression with a pharmacological agent has been shown to inhibit cell proliferation, induce cell cycle arrest and apoptosis. Therefore, elucidating the molecular and cellular effects resulting from the suppression of p300 gene expression is crucial for understanding the therapeutic potential of p300 in cancer. In this study, we aimed to investigate the effect of p300 expression, whose role in GBM is still unknown, on EMT and autophagy processes by silencing it with siRNA.

Materials-Methods: p300-targeted siRNA was applied to GBM T98G cells to suppress p300 expression, and non-targeted siRNA was applied as a control. The effect of p300 expression suppression on cell viability was examined using the MTT assay. Additionally, the effect of p300 expression suppression on autophagy (p62 and LC3) and EMT (vimentin, ZEB-1 and Slug) processes was examined using the western blot.

Results: The p300-targeted siRNA application was found to significantly reduce p300 expression compared to non-targeted siRNA. The p300-targeted siRNA application was observed not to affect cell viability. Application of p300-targeted siRNA significantly decreased the expression of vimentin, ZEB-1, and Slug proteins involved in EMT processes. However, when the expression of proteins involved in autophagy processes was examined, it was found that p62 expression decreased while LC3 expression increased.

Discussion: These results showed that p300 participates in the mechanisms of aggressive behavior of T98G cells and can be considered as a new therapeutic target in GBM treatment by controlling autophagy and invasion by suppressing its expression.

Keywords: Glioblastoma, p300, siRNA, EMT, autophagy

This study was funded by Scientific Research Projects Coordination Unit of İstanbul University - Cerrahpaşa (Project number: 36770) and TÜSEB (Project number: 20189).

PS-27 \ Miyeloplastik Sendromların Ayırıcı Tanısında Yapay Zekânın Kullanımı: Hematolojik Uygulamalara Yönelik Translasyonel Bir Yaklaşım Önerisi

Lütfiye Gül Çalışkan
Kütahya, Türkiye

Miyeloplastik sendromlar (MDS), etkisiz hematopoez ve akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşme riski ile karakterize, heterojen yapıda klonal hematopoetik hastalıklardır. Morfolojik ve genetik özelliklerdeki örtüşmeler, diğer miyeloid neoplazilerle ayırıcı tanıyı güçleştirmektedir. Bu bildiri, özellikle makine öğrenmesi (ML) ve derin öğrenme (DL) algoritmalarının, MDS'nin tanı sürecine entegrasyonunu öneren anlatı tarzında bir çerçeve sunmaktadır. Kemik iliği morfolojisi, sitogenetik veriler, mutasyon profilleri ve klinik parametreleri içeren yüksek boyutlu veri kümelerinin analizi sayesinde, AI tabanlı sistemler tanı doğruluğunu artırabilir, risk sınıflaması yapabilir ve AML'ye dönüşüm riskini öngörebilir. Ayrıca, hasta mahremiyetini koruyarak merkezler arası veri paylaşımını mümkün kılan federatif öğrenme altyapısı önerilmektedir. Bu yaklaşım, klinik karar destek sistemlerinin geliştirilmesini hızlandırabilir ve hematologlar için güçlü bir yardımcı araç haline gelebilir. Önerimiz, multidisipliner iş birliklerini teşvik ederek, yapay zekâ destekli translasyonel hematolojiye katkı sunmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Miyeloplastik sendromlar, yapay zekâ, makine öğrenmesi, ayırıcı tanı, translasyonel hematoloji

PS-27 \ Leveraging Artificial Intelligence for the Differential Diagnosis of Myeloplastic Syndromes: A Narrative Proposal for Translational Integration in Hematological Practice

Lütfiye Gül Çalışkan
Kütahya, Türkiye

Myelodysplastic syndromes (MDS) encompass a heterogeneous group of clonal hematopoietic disorders characterized by ineffective hematopoiesis and a risk of progression to acute myeloid leukemia (AML). Accurate diagnosis and classification remain challenging due to overlapping morphologic and genetic features with other myeloid neoplasms. This narrative proposes the integration of artificial intelligence (AI), particularly machine learning (ML) and deep learning (DL) algorithms, into the diagnostic workflow of MDS. By analyzing high-dimensional datasets including bone marrow cytomorphology, cytogenetic profiles, mutational landscapes, and clinical parameters, AI-based systems can enhance diagnostic precision, suggest risk stratification models, and even predict progression to AML. We envision a federated learning infrastructure, allowing data sharing across hematology centers while preserving patient privacy. Such an approach could accelerate the development of robust diagnostic models that assist hematologists in clinical decision-making. This proposal aims to initiate multidisciplinary dialogue and promote AI-driven translational research in the early and accurate identification of myeloplastic syndromes.

Keywords: Myelodysplastic syndromes, artificial intelligence, machine learning, differential diagnosis, translational hematology

PS-29 \ Kastrasyona Dirençli İleri Evre Prostat Kanserinde LEDGF ve JAK/STAT Yolaklarının Direnç Mekanizmasındaki Rolünün İncelemesi

Beyza Nur Celik¹, İpek Bulut², Buse Cevatemre³, Hamzah Syed³,
Ceyda Acılan Ayhan³

¹Koç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi, Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM),
İstanbul, Türkiye

³Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Kemoterapiye karşı gelişen ilaç direnci, prostat kanseri (PK) tedavisinde kritik bir engel olmaya devam etmektedir. PK başlangıçta radyoterapi ve androjen baskılayıcı ilaçlar (kastrasyon) ile tedavi edilir. Androjen yoksunluk tedavisine rağmen nüks eden PK, kastrasyona dirençli PK (KDPK) olarak adlandırılır. KDPK'de standart tedavi olan Doksetaksel (Dtx), edinilmiş direnç nedeniyle etkinliğini yitirebilmekte ve tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Ön verilerimiz, transkripsiyon faktörü LEDGF'in yokluğunun dirençli hücrelerde Dtx'e duyarlılığı artırdığını ve JAK/STAT yolunun regülasyonunu negatif yönde etkilediğini göstermektedir. Bu durum JAK/STAT ile işlevsel bir bağlantıya işaret etmektedir. Çalışmamızın amacı (i) LEDGF'in Dtx direncindeki katkısını değerlendirmek, (ii) JAK/STAT modülatörlerinin direnç fenotiplerindeki rolünü araştırmak ve (iii) klinikte kullanılan JAK/STAT inhibitörlerinin Dtx ile birlikte terapötik potansiyelini incelemektir.

Gereç-Yöntem: Laboratuvarımızda doz artışı yöntemiyle Dtx-dirençli KDPK hücre modelleri geliştirilmiştir. LEDGF-KO, CRISPR-Cas9 ile sağlanmıştır. Transkriptomik değişiklikler RNA dizileme ve yolak zenginleştirme analizleriyle incelenmiştir. Fonksiyonel çalışmalar hücre proliferasyonu, canlılık ve ilaç duyarlılık testlerinden oluşmaktadır. JAK/STAT sinyal yolunun farmakolojik inhibisyonu klinikte kullanılan inhibitörlerle yapılmıştır.

Sonuçlar: Klinik veriler, LEDGF ekspresyonunun dirençli hücrelerde arttığını ve metastatik PK hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. LEDGF-KO parental hücrelerde minimal etki gösterirken, dirençli modellerde büyümeyi anlamlı şekilde baskılamıştır. RNA-seq analizleri LEDGF-KO hücrelerde JAK/STAT yolunun negatif regülasyonunu ortaya koymuştur. JAK/STAT inhibisyonu, dirençli hücrelerde Dtx duyarlılığını artırmıştır. Literatür ve korelasyon analizleri, LEDGF'in JAK/STAT modülatörlerinin promotör bölgelerine bağlanabileceğini göstermiştir.

Tartışma: Sonuçlarımız, LEDGF'in JAK/STAT yol bileşenlerinin transkripsiyonel regülasyonu üzerinden Dtx direncini desteklediğini göstermektedir. Bu yolağın hedeflenmesinin ikili bir terapötik fırsat sunacağı düşünülmektedir. Ayrıca, LEDGF-DNA etkileşimlerini ve tümörjenik potansiyeli değerlendirmek üzere ChIP-tabanlı deneyler ve in vivo modeller planlanmıştır, bu çalışmalar mekanistik temeli ve klinik önemi daha netleştirecektir. Çalışmamız LEDGF'i taksan direncinde potansiyel bir epigenetik düzenleyici olarak ön plana çıkarmakta ve KDPK'de JAK/STAT inhibitörlerinin kemoterapi ile kombinasyonunun translasyonel değerini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Doksetaksel direnci, epigenetik düzenleme, JAK/STAT yolağı, kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK), LEDGF

PS-29 \ Investigation of the Role of LEDGF and JAK/STAT Pathway in the Mechanism of Resistance in Castration Resistant Advanced Prostate Cancer

Beyza Nur Celik¹, İpek Bulut², Buse Cevatemre³, Hamzah Syed³,
Ceyda Acılan Ayhan³

¹Koç University, Graduate School of Health Sciences, İstanbul, Türkiye

²Koç University, Research Center for Translational Medicine (KUTTAM),
İstanbul, Türkiye

³Koç University School of Medicine, İstanbul, Türkiye

Objective: Prostate Cancer (PC) is initially treated with radiotherapy and androgen-deprivation therapy (ADT). Recurrence despite ADT defines castration-resistant PC (CRPC). Docetaxel (Dtx), a standard treatment, often loses efficacy due to acquired resistance, limiting therapeutic options. Our preliminary findings suggest that the absence of the transcription factor LEDGF in resistant cells enhances sensitivity to Dtx and causes downregulation of JAK/STAT pathway. Thus, suggesting a functional link with the JAK/STAT pathway. This study aims to (i) evaluate the contribution of LEDGF in Dtx resistance, (ii) assess the role of JAK/STAT modulators in resistant phenotypes, and (iii) explore the therapeutic potential of clinically available JAK/STAT inhibitors combined with Dtx.

Materials-Methods: We developed Dtx-resistant CRPC cell models through dose escalation. LEDGF-KO was achieved by CRISPR-Cas9. Transcriptomic changes were analyzed by RNA sequencing, with pathway enrichment analyses. Functional studies included cell proliferation, viability, and drug sensitivity assays in both parental and resistant cells. Pharmacological inhibition of JAK/STAT signaling was performed using clinically relevant inhibitors.

Results: Clinical data revealed LEDGF upregulation in resistant cells, correlating with poor prognosis in patients. LEDGF-KO had minimal effect on parental cells, while significantly suppressing growth in resistant models. RNA-seq revealed JAK/STAT pathway downregulation upon LEDGF-KO. Importantly, inhibition of JAK/STAT signaling enhanced Dtx sensitivity in resistant cells. Correlation analyses indicated that LEDGF may transcriptionally regulate JAK/STAT modulators, thereby sustaining resistance-associated signaling.

Discussion: Our results suggest that LEDGF promotes Dtx-resistance through transcriptional regulation of JAK/STAT pathway components; targeting this axis may offer a dual therapeutic strategy. Future studies will investigate LEDGF-DNA interactions and tumorigenic potential using ChIP-based assays and in vivo models. This work highlights LEDGF as a potential epigenetic regulator in taxane-resistance and underscores the translational promise of combining JAK/STAT inhibitors with standard chemotherapy in CRPC.

Keywords: Castration-resistant prostate cancer (CRPC), docetaxel resistance, epigenetic regulation, JAK/STAT pathway, LEDGF

PS-30 \ İnsan Ejaküle Spermelerinde Azalmış Sirtuin 1 Gen Ekspresyonu Açıklanamayan İnfertilite ile İlişkilidir

Duygu Dursunoğlu¹, Hilal Arıkoğlu², Fatma Göktürk², Dudu Erkoç Kaya²

¹Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji AD, Konya, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Konya, Türkiye

Amaç: Kadın ve erkekte tanımlanabilir bir neden olmaksızın çiftlerin infertilite yaşaması durumu olan açıklanamayan infertilitenin altında yatan olası mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada, Sirtuin 1 (SIRT1) geninin erkek infertilitesi ve açıklanamayan infertilitedeki rollerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya infertilite değerlendirmesi ve tedavisi için başvuran toplam 50 çift dâhil edildi. Çiftlerin tıbbi öyküleri alındı ve fertilitate durumları değerlendirildi. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2010) kriterine göre değerlendirilen semen analizinin sonuçları, spermin sayı ve motilite parametreleri açısından düşük ve normal semen parametre gruplarına ayrıldı. Çiftler ayrıca fertilitate durumlarına göre üç gruba ayrıldı: İnfertilite olmayan grup (n=13): Klinik infertilite sorunu yaşamayan çiftler (kadın ve erkek faktörü yok (normal semen değişkenleri)). Erkek infertilite grubu (n=19): Klinik infertilitesi olan çiftler (kadın faktörü yok, erkek faktörü var (anormal semen değişkenleri)). Açıklanamayan infertilite grubu (n=18): Erkek ve kadında tanımlanabilir bir neden olmaksızın klinik infertilite sorunu yaşayan çiftler (erkekte normal semen değişkenleri). Gruplar arasında SIRT1 gen ekspresyonundaki değişimler qPCR yöntemi ile araştırıldı.

Sonuçlar: SIRT1 gen ekspresyonu sperm sayı ve motilite parametreleriyle ilişkili değildi. Ancak, SIRT1 ekspresyonunun, infertilitesi olmayan gruba göre, erkek infertilite ve daha da önemli oranda açıklanamayan infertilite gruplarında anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi.

Tartışma: Çalışmamız, spermlerde azalmış SIRT1 gen ekspresyonunun, spermin sayı ve motilite parametrelerinden ziyade, olasılıkla farklı fonksiyonları üzerinde etki göstererek, fertilizasyon potansiyelinde rol oynayabileceğini ve açıklanamayan infertilitenin altında yatan olası mekanizmalardan biri olabileceğini önermektedir.

Anahtar Kelimeler: Açıklanamayan infertilite, erkek infertilitesi, semen parametreleri, sirtuin 1 gene

PS-30 \ Decreased Sirtuin 1 Gene Expression in Human Ejaculated Sperm is Associated with Unexplained Infertility

Duygu Dursunoğlu¹, Hilal Arıkoğlu², Fatma Göktürk², Dudu Erkoç Kaya²

¹Selçuk University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Konya, Türkiye

²Selçuk University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Konya, Türkiye

Objective: The potential mechanisms underlying unexplained infertility, which is the infertility experienced by couples without an identifiable cause in both men and women, have not yet been fully elucidated. This study aimed to investigate the roles of the Sirtuin 1 (SIRT1) gene in male and unexplained infertility.

Materials-Methods: A total of 50 couples referred for infertility evaluation and treatment were included in the study. Medical histories of the couples were taken and their fertility status was evaluated. Semen analysis results, evaluated according to World Health Organization (WHO, 2010) criteria, were divided into low and normal semen parameter groups based on sperm count and motility parameters. Couples were further divided into three groups based on their fertility status: Non-infertility group (n=13): Couples without clinical infertility (no female or male factors (normal semen variables)). Male infertility group (n=19): Couples with clinical infertility (no female factor, male factor (abnormal semen variables)). Unexplained infertility group (n=18): Couples with clinical infertility without an identifiable cause in either man or woman (normal semen variables in men). Changes in SIRT1 gene expression between the groups were investigated using qPCR.

Results: SIRT1 gene expression was not associated with sperm count and motility parameters. However, SIRT1 expression was observed to be significantly decreased in male infertility and, more importantly, in unexplained infertility groups, compared to the non-infertility group.

Discussion: Our study suggests that decreased SIRT1 gene expression in sperm may play a role in fertilization potential by affecting possibly different functions of sperm rather than their count and motility parameters, and may be one of the possible mechanisms underlying unexplained infertility.

Keywords: Male infertility, semen parameters, sirtuin 1 gene, unexplained infertility

Fertilite durumuna göre Sirtuin 1 gen ekspresyon düzeyleri Sirtuin 1 gene expression levels according to fertility status

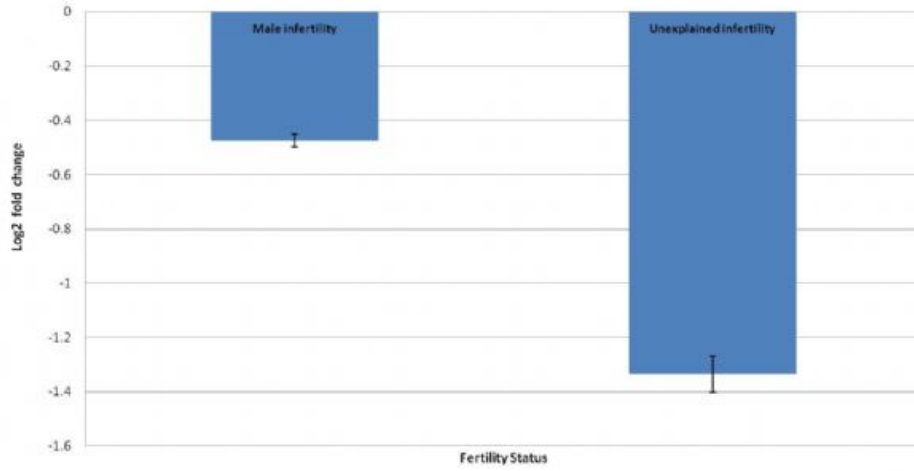


Figure 1. Sirtuin 1 gene expression levels according to fertility status

Katılımcıların yaşı, semen parametreleri ve fertilite durumları

Değişkenler	N	Ortalama (SD) / %	Median (5th-95th percentile)
Yaş, yıl	50	32.6 (6.1)	33 (22.1-42.4)
Semen volumü, mL	50	3.7 (1.3)	3.3 (2-6)
Sperm konsantrasyonu, milyon/mL	50	23.6 (19.6)	18.5 (2.8-67.5)
Toplam sperm sayısı, milyon	50	82.6 (72.9)	70 (10.2-257.7)
Toplam sperm motilitesi, %	50	58.4 (15.8)	60.5 (23.2-77.8)
Progressive sperm motilitesi, %	50	47.2 (16.6)	50 (10.7-68.9)
Hızlı progressive sperm motilitesi, %	50	8.3 (6.1)	8 (0-19)
İnfertilite olmayan, %	13	26	
Erkek infertilitesi, %	18	36	
Açıklanamayan infertilite, %	19	38	

Age, semen parameters and fertility status of the participants

Variables	N	Mean (SD) / %	Median (5th-95th percentile)
Age, year	50	32.6 (6.1)	33 (22.1-42.4)
Semen volume, mL	50	3.7 (1.3)	3.3 (2-6)
Sperm concentration, million/mL	50	23.6 (19.6)	18.5 (2.8-67.5)
Total sperm count, million	50	82.6 (72.9)	70 (10.2-257.7)
Total sperm motility, %	50	58.4 (15.8)	60.5 (23.2-77.8)
Progressive sperm motility, %	50	47.2 (16.6)	50 (10.7-68.9)
Rapid progressive sperm motility, %	50	8.3 (6.1)	8 (0-19)
Non-infertility, %	13	26	
Male infertility, %	18	36	
Unexplained infertility, %	19	38	

PS-31 \ İmplantasyon Penceresi Genlerindeki DNA Metilasyon Değişiklikleri, IVF Embriyo Transferi Döngülerinde Canlı Doğumu Öngörebilir mi?

Bala Gür Dedeoğlu¹, Cemil Kaya², Kübra Nur Kaplan İlhan¹, Mehmet Erdem³, Ahmet Erdem³

¹Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara, Türkiye

²CK Klinik

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara, Türkiye

Amaç: DNA metilasyonu, implantasyon penceresi sırasında gen düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Ancak, in vitro fertilizasyon (IVF) sürecinde canlı doğum sonuçlarını öngörmedeki değeri belirsizdir. Bu çalışmada, servikal sekresyonlarda meydana gelen DNA metilasyon değişikliklerinin taze ve dondurulmuş embriyo transferi döngülerinde canlı doğumu öngörebilecek non-invaziv bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Vöntem: Çalışmaya, en az bir iyi kalitede embriyo transferi yapılmış 24-43 yaş aralığında 40 kadın dahil edilmiştir. Bu hastalardan embriyo transferi öncesinde servikal sekresyon örnekleri toplanmış ve DNA izolasyonu yapılmıştır. Literatür taraması ile implantasyonla ilişkili olduğu belirlenen yedi genin (CXCL14, SERPING1, EMCN, RARRES1, PAEP, THBS2 ve GPX3) DNA metilasyon düzeyleri, bisülfid muamelesi sonrası eşzamanlı PZR yöntemi ile analiz edilmiştir.

Sonuçlar: Vakaların %57,5'inde gebelik elde edilmiş, canlı doğum oranı ise %42,5 olarak bulunmuştur. Gebe olan ve olmayan gruplar arasında ya da canlı doğum gerçekleşen ve gerçekleşmeyen gruplar arasında DNA metilasyon düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Ortalama embriyo transfer günü 5 olup, vakaların çoğuna iki embriyo transfer edilmiştir. Transferlerin %47,5'i taze, %52,5'i ise dondurulmuş embriyolarla gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, SERPING1 metilasyonu ile azalmış over rezervi, AMH ve FSH düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır.

Tartışma: Servikal sekresyonlarda non-invaziv olarak tespit edilen seçilmiş genlerin DNA metilasyon değişikliklerinin IVF başarısını öngörmediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, SERPING1'in over fonksiyonunda rol oynayabileceği görülmektedir. IVF sonuçlarının öngörülmesini geliştirmek amacıyla alternatif epigenetik biyobelirteçlerin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Canlı doğum, DNA metilasyonu, endometriyal reseptivite, implantasyon penceresi, in vitro fertilizasyon

PS-31 \ Do DNA Methylation Changes in Implantation Window Genes Predict Live Birth in IVF ET Cycles?

Bala Gür Dedeoğlu¹, Cemil Kaya², Kübra Nur Kaplan İlhan¹, Mehmet Erdem³, Ahmet Erdem³

¹Ankara University, Biotechnology Institute, Ankara, Türkiye

²CK Clinics

³Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Türkiye

Objective: DNA methylation plays a critical role in gene regulation during the implantation window. However, its predictive value for live birth outcomes in in vitro fertilization (IVF) remains unclear. This study aimed to investigate whether DNA methylation changes in cervical secretions could serve as a non-invasive biomarker for predicting live birth in fresh and frozen embryo transfer cycles.

Materials-Methods: The study included 40 women aged 24-43 years who underwent embryo transfer with at least one good-quality embryo. Cervical secretion samples were collected prior to embryo transfer, and DNA was isolated. Based on literature review, seven implantation-related genes (CXCL14, SERPING1, EMCN, RARRES1, PAEP, THBS2, and GPX3) were selected, and their DNA methylation levels were analyzed by bisulfite treatment followed by multiplex PCR.

Results: Pregnancy was achieved in 57.5% of cases, while the live birth rate was 42.5%. No significant differences in DNA methylation levels were detected between pregnant and non-pregnant groups, or between live birth and non-live birth groups ($p > 0.05$). The median embryo transfer day was 5, and most patients received two embryos. Fresh and frozen transfers were performed in 47.5% and 52.5% of cases, respectively. Additionally, SERPING1 methylation was correlated with diminished ovarian reserve, AMH, and FSH levels.

Discussion: DNA methylation changes of selected genes in cervical secretions did not predict IVF success. However, SERPING1 appears to play a potential role in ovarian function. Further studies are warranted to identify alternative epigenetic biomarkers for improving the prediction of IVF outcomes.

Keywords: DNA methylation, endometrial receptivity, in vitro fertilization, live birth, window of implantation

PS-32 \ Parkinson Hastalığında MicroRNA Profili ve Biyobelirteç Potansiyeli

Yasemin Ünal¹, Dilek Akbaş², Çilem Özdemir³, Tuba Edgünlü⁴

¹Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Balıkesir, Türkiye

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik AD, Muğla, Türkiye

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoinformatik AD, Muğla, Türkiye

⁴Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Muğla, Türkiye

Amaç: Parkinson hastalığı (PH), dopaminerjik nöron kaybı ve α -sinüklein birikimi ile karakterizedir. Bu çalışmada PH hastalarının periferik kanında miR-15a-5p, miR-16-5p, miR-139-5p ve miR-34a-3p ekspresyonları incelenmiş ve biyobelirteç potansiyeli değerlendirilmiştir.

Gereç-Vöntem: Çalışmaya 47 PH hastası ve 46 yaş-cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Kan örnekleri 8 saatlik açlık sonrası alınmış ve -80°C'de saklanmıştır. RNA izolasyonu ve cDNA sentezi sonrası qRT-PCR ile miRNA ekspresyonları $2^{-\Delta\Delta CT}$ yöntemiyle ölçülmüştür. Hedef gen tahmini ve fonksiyonel analizler miRNAatap ve R yazılımı ile yapılmıştır.

Sonuçlar: PH grubunda miR-15a-5p ve miR-34a-3p anlamlı şekilde artarken, miR-139-5p anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$). miR-16-5p ekspresyonunda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Fonksiyonel analiz, protein ubiquitinasyonu, proteazomal yıkım, apoptotik süreçler ve nöroinflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Tartışma: Bulgular, miR-15a-5p ve miR-34a-3p'nin pro-apoptotik ve nörodegeneratif süreçlerle ilişkili olduğunu; miR-139-5p'nin nöroprotektif etkisinin kaybolduğunu göstermektedir. Bu miRNA'lar, PH'de tanı ve prognostik biyobelirteç olarak potansiyel sunmaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklenmiştir (Proje No: BAP-25-1003-001).

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, microRNA, biyobelirteç

PS-32 \ MicroRNA Profile and Biomarker Potential in Parkinson's Disease

Yasemin Ünal¹, Dilek Akbaş², Çilem Özdemir³, Tuba Edgünlü⁴

¹Bandırma Onyedi Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Balıkesir, Türkiye

²Muğla Sıtkı Koçman University, Department of Molecular Biology and Genetics, Graduate School of Natural and Applied Sciences, Muğla, Türkiye

³Muğla Sıtkı Koçman University, Department of Bioinformatics, Graduate School of Natural and Applied Sciences, Muğla, Türkiye

⁴Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Muğla, Türkiye

Objective: Parkinson's disease (PD) is characterized by dopaminergic neuron loss and α -synuclein accumulation. This study evaluated miR-15a-5p, miR-16-5p, miR-139-5p, and miR-34a-3p expression in peripheral blood of PD patients and assessed their biomarker potential.

Materials-Methods: 47 PD patients and 46 age- and sex-matched controls were included. Blood samples were collected after 8-hour fasting and stored at -80°C. RNA extraction and cDNA synthesis were followed by qRT-PCR using the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. Target genes and functional enrichment analyses were performed with miRNAatap and R software.

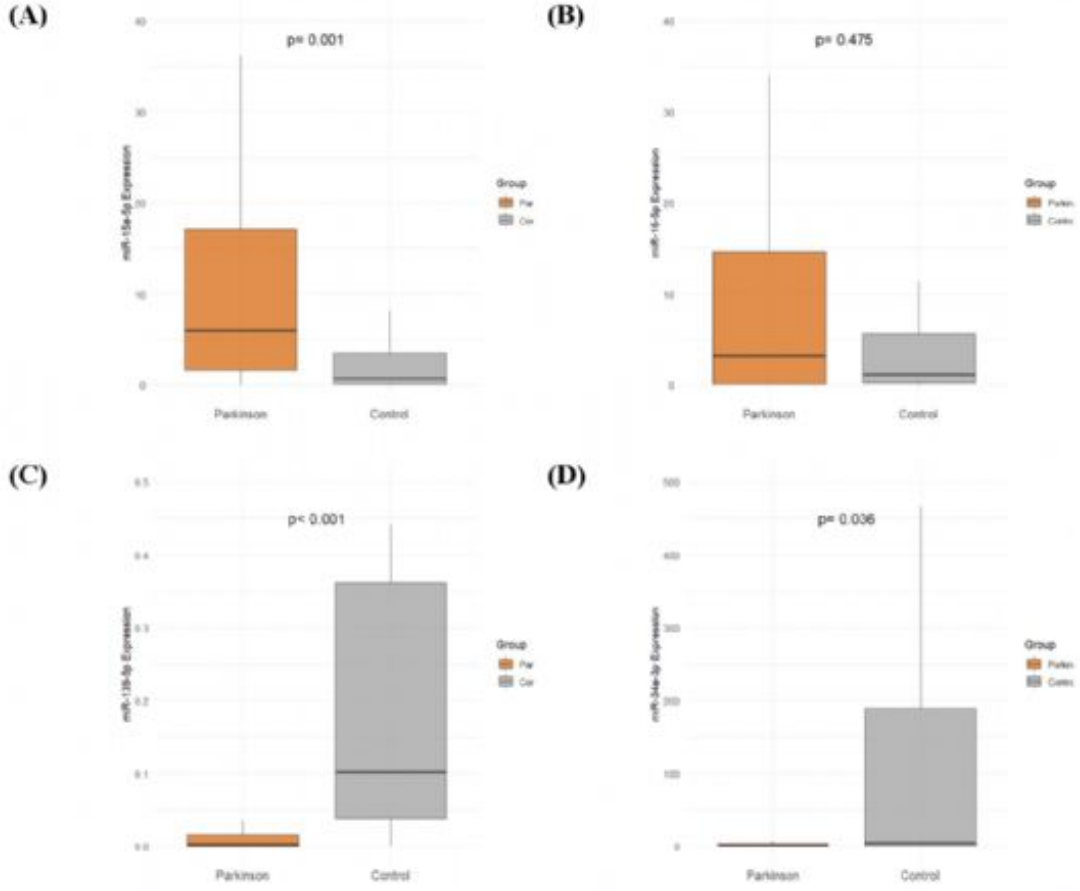
Results: miR-15a-5p and miR-34a-3p were significantly upregulated in PD patients, while miR-139-5p was downregulated ($p<0.05$); miR-16-5p showed no significant change. Functional analysis highlighted protein ubiquitination, proteasomal degradation, apoptosis, and neuroinflammation.

Discussion: miR-15a-5p and miR-34a-3p are associated with neurodegenerative and pro-apoptotic processes, whereas miR-139-5p downregulation reflects loss of neuroprotection. These miRNAs may serve as diagnostic and prognostic biomarkers in PD.

Funding: This study was supported by Bandırma Onyedi Eylül University Scientific Research Projects (BAP) (Project No: BAP-25-1003-001).

Keywords: Parkinson's disease, microRNA, biomarker

Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerde seçilmiş microRNA'ların ekspresyon düzeyleri.
Expression levels of selected microRNAs in Parkinson's disease patients and healthy controls.



(A) miR-15a-5p, (B) miR-16-5p, (C) miR-139-5p, (D) miR-34a-3p. miR-15a-5p, miR-16-5p ve miR-34a-3p ekspresyonları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p = 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,036$).

(A) miR-15a-5p, (B) miR-16-5p, (C) miR-139-5p, (D) miR-34a-3p. The expression levels of miR-15a-5p, miR-16-5p, and miR-34a-3p differed significantly between groups ($p = 0.001$; $p < 0.001$; $p = 0.036$).

PS-33 \ Kronik Tonsillitte mir-520d-5p, Smurf1 ve Smurf2 Genlerinin Moleküler ve *In Silico* Analizi

Murat Cenik¹, Ozan Gökdoğan², Ömer Faruk Güzel², Çilem Özdemir³, Tuba Edgünlü¹

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Muğla, Türkiye

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Muğla, Türkiye

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoinformatik AD, Muğla, Türkiye

Amaç: Çocukluk çağında sık görülen tonsil hipertrofisi ve rekürren tonsillit, solunum ve beslenme sorunları ile tekrarlayan enfeksiyonlara yol açmaktadır. Bu hastalıkların patofizyolojisinde inflamasyon ve immün yanıtın yanı sıra TGF- β sinyal yolunun da önemli rolü olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, SMURF1 ve SMURF2 genleri ile olası hedef mikroRNA olan miR-520d-5p'nin kronik tonsillitteki ekspresyon profilleri ve biyoinformatik ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Adenotonsiller hipertrofi ve kronik tonsillit nedeniyle opere edilen çocuk hastalardan elde edilen tonsil dokularında SMURF1, SMURF2 genleri ve miR-520d-5p'nin ekspresyon düzeyleri RT-qPCR ile belirlenmiştir. Ayrıca genler arası ilişkiler ve miR-520d-5p'nin olası biyolojik süreçleri *in silico* araçlarla analiz edilmiştir.

Sonuçlar: Rekürren tonsillit grubunda, tonsil hipertrofisi grubuna kıyasla SMURF1 ve miR-520d-5p ekspresyonları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.032$ ve $p=0.038$). SMURF2 geninde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.512$). *In silico* analizlerde SMURF1 ve SMURF2 genlerinin SMAD1, SMAD5 ve SMAD6 başta olmak üzere 12 farklı gen ile etkileşimde olduğu gösterilmiştir. miR-520d-5p'nin özellikle TGF- β sinyal yoluna bağlı biyolojik süreçlerde yer aldığı belirlenmiştir.

Tartışma: Bulgularımız, kronik tonsillit patogeneğinde SMURF1 ve miR-520d-5p'nin rol oynayabileceğini göstermektedir. TGF- β sinyal yolunun düzenleyici bileşenleriyle ilişkili bu gen ve mikroRNA'nın, hastalığın biyobelirteçleri veya yeni tedavi hedefleri olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik tonsillit, miRNA, gen ekspresyonu, *in silico*

PS-33 \ Molecular and In Silico Analysis of mir-520d-5p, Smurf1, and Smurf2 Genes in Chronic Tonsillitis

Murat Cenik¹, Ozan Gökdoğan², Ömer Faruk Güzel², Çilem Özdemir³, Tuba Edgünlü¹

¹Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Muğla, Türkiye

²Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Muğla, Türkiye

³Muğla Sıtkı Koçman University, Institute of Science, Department of Bioinformatics, Muğla, Türkiye

Objective: Tonsil hypertrophy and recurrent tonsillitis are among the most common pediatric ENT disorders, leading to respiratory difficulties, feeding problems, and recurrent infections. In addition to inflammation and immune response, the TGF- β signaling pathway plays a crucial role in their pathophysiology. This study aimed to investigate the expression profiles of SMURF1 and SMURF2 genes, as well as their potential regulatory microRNA miR-520d-5p, in chronic tonsillitis, along with their bioinformatic interactions.

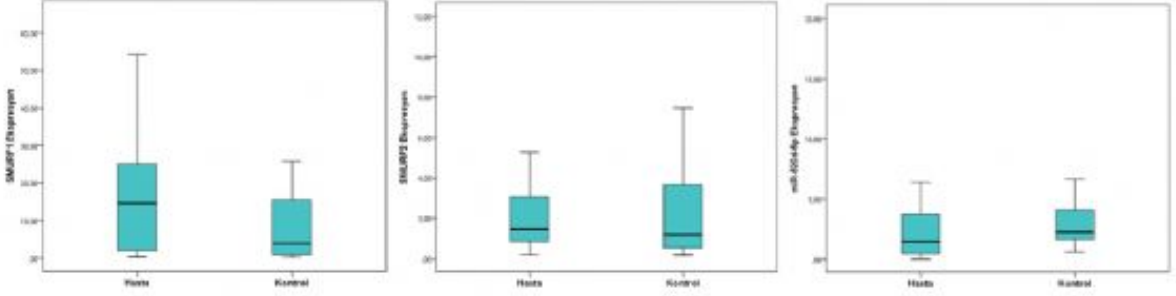
Materials-Methods: Tonsil tissues obtained from children undergoing surgery for adenotonsillar hypertrophy and chronic tonsillitis were analyzed. Expression levels of SMURF1, SMURF2, and miR-520d-5p were determined by RT-qPCR. *In silico* analyses were performed to evaluate gene interactions and biological processes potentially regulated by miR-520d-5p.

Results: Compared to the tonsil hypertrophy group, the recurrent tonsillitis group showed significantly higher expression of SMURF1 and miR-520d-5p ($p=0.032$ and $p=0.038$, respectively). No significant difference was observed for SMURF2 ($p=0.512$). *In silico* analyses revealed that SMURF1 and SMURF2 interact with 12 different genes, particularly SMAD1, SMAD5, and SMAD6, which are key regulators of the TGF- β pathway. miR-520d-5p was found to be involved in multiple biological processes, with the TGF- β signaling pathway being the most prominent.

Discussion: Our findings suggest that SMURF1 and miR-520d-5p may contribute to the pathogenesis of chronic tonsillitis. Their close relationship with TGF- β pathway regulators highlights their potential as biomarkers or novel therapeutic targets in this disease.

Keywords: Chronic tonsillitis, miRNA, gene expression, *in silico*

Hasta ve kontrol gruplarında SMURF1, SMURF2 ve miR-520d-5p gen ekspresyon seviyelerinin karşılaştırmalı grafikleri Comparative graphs of SMURF1, SMURF2, and miR-520d-5p gene expression levels in patient and control groups



Hasta ve kontrol gruplarındaki SMURF1, SMURF2 ve miR-520d-5p genlerinin ekspresyon seviyeleri grafiksel olarak gösterilmiştir.
Gene expression levels of SMURF1, SMURF2, and miR-520d-5p in patient and control groups are presented graphically.

PS-34 \ Alzheimer Hastalığında SCF Kompleks Genlerinin Ekspresyonu ve *in silico* Analizi

Murat Cenik¹, Tuba Okluoğlu², Çilem Özdemir³, Osman Özgür Yalın⁴, Yüksel Erdal⁵, Dilek Akbaş⁶, Ecenur Özdemir¹, Murat Yılmaz¹, Tuba Edgünlü⁷

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji AD, Muğla, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İstanbul, Türkiye

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoinformatik AD, Muğla, Türkiye

⁴Medicana Ataköy Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁵Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İstanbul, Türkiye

⁶Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik AD, Muğla, Türkiye

⁷Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Muğla, Türkiye

Amaç: Çalışmada, Alzheimer hastalığında SCF kompleks genleri Cul1, Skp1 ve Fbxo7'nin ekspresyon düzeylerinin incelenmesi ve bu genlerin hastalık patogenezindeki olası fonksiyonel rollerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç-Yöntem: Klinik olarak tanı almış 45 AH hastası ve yaş-cinsiyet uyumlu 45 sağlıklı kontrolden periferik kan örnekleri alındı. Toplam RNA izole edilerek Cul1, Skp1 ve Fbxo7 gen ekspresyonları kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR) ile ölçüldü. Biyoinformatik analizler kapsamında fonksiyonel zenginleştirme GeneCodis 4 ile, gen etkileşim ağı analizi ise GeneMANIA kullanılarak yapıldı.

Sonuçlar: qRT-PCR analizleri, Cul1 ve Fbxo7 ekspresyon düzeylerinin AH hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde arttığını gösterdi (sırasıyla $p = 0.031$ ve $p = 0.039$). Skp1 ekspresyonunda ise anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0.836$). Fonksiyonel zenginleştirme analizleri K48-bağlantılı ubiquitinasyon, proteazom aracı protein degradasyonu ve ubiquitin ligaz-substrat adaptör aktivitesi ile ilişkili olduğunu ortaya koydu. KEGG analizinde Hücre döngüsü, TGF-beta sinyal yolağı ve Ubikuitin aracı proteoliz öne çıktı. Gen etkileşim ağında özellikle Fbxo ailesi ile güçlü bağlantılar saptandı.

Tartışma: Cul1 ve Fbxo7 ekspresyonundaki artış, AH'de bozulmuş proteolitik süreçler ve proteostatik dengesizliğe işaret ederek biyomarker ve terapötik hedef potansiyeli taşımaktadır. Skp1'de anlamlı değişiklik olmamasına rağmen proteostastadaki rolü nedeniyle daha geniş örneklerle araştırılması gerekmektedir. Bulgularımız, AH'de ubiquitin-proteazom sisteminin anlaşılmasına katkı sağlamakta ve yeni tedavi stratejileri geliştirilmesine ışık tutmaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) tarafından desteklenmiştir (Proje No: 27993).

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, Cul1, Fbxo7, SCF kompleksi, Skp1

PS-34 \ Expression and *in silico* Analysis of SCF Complex Genes in Alzheimer's Disease

Murat Cenik¹, Tuba Okluoğlu², Çilem Özdemir³, Osman Özgür Yalın⁴, Yüksel Erdal⁵, Dilek Akbaş⁶, Ecenur Özdemir¹, Murat Yılmaz¹, Tuba Edgünlü⁷

¹Muğla Sıtkı Koçman University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biology, Muğla, Türkiye

²Yeditepe University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, İstanbul, Türkiye

³Muğla Sıtkı Koçman University, Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Bioinformatics, Muğla, Türkiye

⁴Medicana Ataköy Hospital, Department of Neurology, İstanbul, Türkiye

⁵Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, İstanbul, Türkiye

⁶Muğla Sıtkı Koçman University, Graduate School of Natural and Applied Sciences, Department of Molecular Biology and Genetics, Muğla, Türkiye

⁷Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Muğla, Türkiye

Objective: This study aimed to analyze the expression profiles of SCF complex genes (Cul1, Skp1, and Fbxo7) in Alzheimer's disease and to evaluate their potential functional implications in disease mechanisms.

Materials-Methods: Peripheral blood samples were collected from 45 clinically diagnosed AD patients and 45 age- and sex-matched healthy controls. Total RNA was isolated, and gene expression levels of Cul1, Skp1, and Fbxo7 were measured using quantitative real-time PCR (qRT-PCR). Bioinformatics analyses included functional enrichment through GeneCodis 4 and gene interaction network analysis using GeneMANIA.

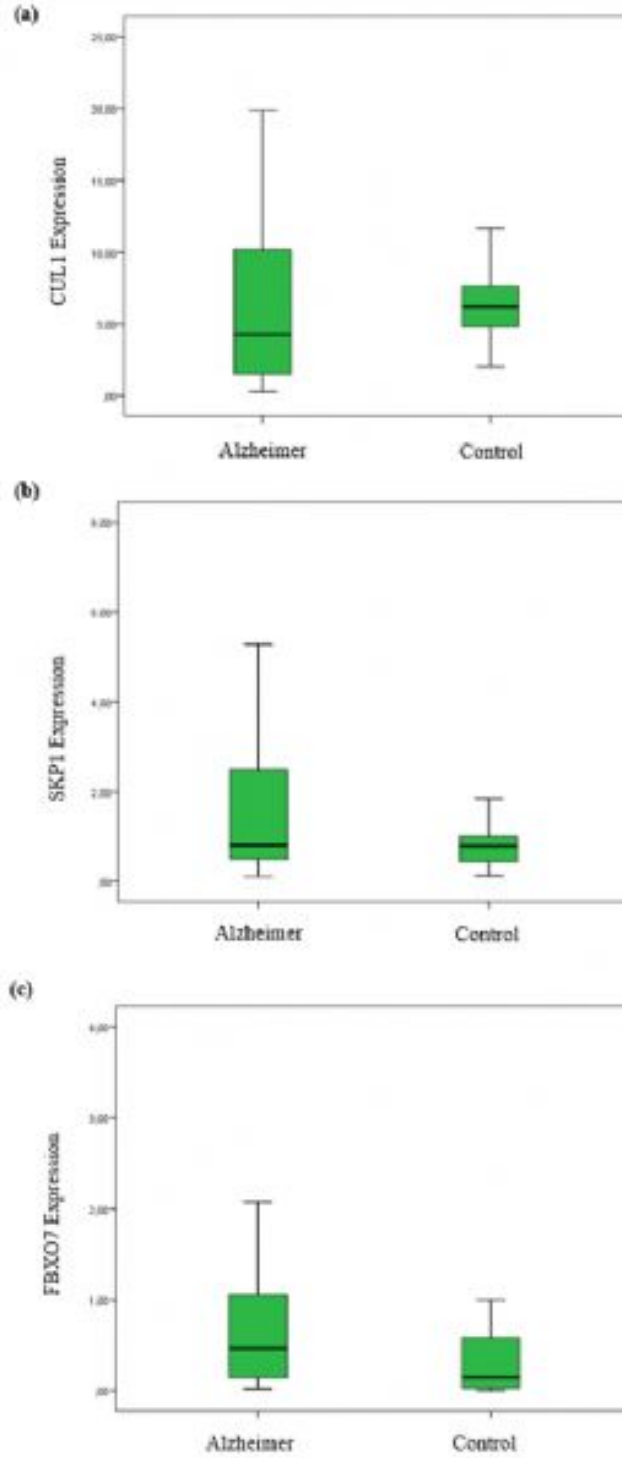
Results: qRT-PCR results revealed that Cul1 and Fbxo7 expression levels were significantly upregulated in AD patients compared with controls ($p = 0.031$ and $p = 0.039$, respectively). In contrast, Skp1 expression showed no significant difference between groups ($p = 0.836$). Functional enrichment indicated associations with K48-linked ubiquitination, proteasome-mediated protein degradation, and ubiquitin ligase-substrate adaptor activity. KEGG pathway analysis highlighted cell cycle regulation, TGF-beta signaling, and ubiquitin-mediated proteolysis as key pathways. Network analysis demonstrated strong interactions particularly with the Fbxo gene family.

Discussion: The increased expression of Cul1 and Fbxo7 indicates impaired proteolytic processes and proteostatic imbalance in AD, highlighting their potential as biomarkers and therapeutic targets. Although Skp1 expression was unchanged, its established role in proteostasis indicates that further investigations with larger cohorts are warranted. These findings contribute to a better understanding of the ubiquitin-proteasome system in AD and may guide the development of novel therapeutic approaches.

Funding: This study was supported by the Health Institutes of Turkey (TÜSEB) (Project No: 27993).

Keywords: Alzheimer's disease, Cul1, Fbxo7, SCF complex, Skp1

Alzheimer hastalığında SCF kompleks genlerinin ekspresyon düzeyleri Expression levels of SCF complex genes in Alzheimer's disease



*Alzheimer hastaları ve sağlıklı kontrollerde Cul1 (a), Skp1 (b) ve Fbxo7 (c) genlerinin ekspresyon düzeyleri.
Expression levels of Cul1 (a), Skp1 (b), and Fbxo7 (c) genes in Alzheimer's disease patients and healthy controls*

PS-35 \ Konjenital Kalp Anomalileri Olan İki Olguda MED13L Gen Varyantları

Hilal Şentürk¹, Tuğba Kalaycı¹, Ayça Dilruba Aslanger¹, Güven Toksoy¹, Tuğba Saraç Sivrikoz², Zehra Oya Uyguner¹, Evrim Kömürcü Bayrak¹
¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul, Türkiye
²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Perinatoloji BD, İstanbul, Türkiye

Amaç: Konjenital kalp anomalileri (KKA), en sık rastlanan doğumsal malformasyonlardan olup genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur. *MED13L* geni, kalp ve beynin erken gelişiminde rol oynayan transkripsiyonel koaktivatör olarak işlev gören büyük bir protein kompleksinin bir alt birimini kodlar. Bu çalışmada, *MED13L* varyantı saptanan iki KKA'lı olgunun klinik özellikleri karşılaştırılarak genetik etiolojilerinin aydınlatılması amaçlandı.

Gereç-Yöntem: KKA'leri olan iki olguda (Olgu 1, Atriyal septal defekt, pulmoner stenoz ve nöromotor gelişim geriliği olan 6 aylık erkek ve Olgu 2, pulmoner atrezili Fallot Tetralojisi olan tıbbi termine erkek fetüs) tüm ekzom dizileme analizi yapıldı. Saptanan *MED13L* (NM_015335.5) varyantlarının olası patojenik etkileri in silico analiz araçları kullanılarak değerlendirildi. Varyantların klinik önemi OMIM, PubMed, ClinVar ve HGMD gibi genetik veri tabanlarında incelendi, sınıflandırmasında ACMG kriterleri esas alındı. Aile segregasyonları Sanger dizi analizleri ile yapıldı.

Sonuçlar: Olgu 1'de novel *MED13L* c.3613C>T/p.(Gln1205*) varyantı saptanmış olup ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik olarak sınıflandırıldı. Segregasyon analizinde bu varyantın de novo olduğu belirlendi. ACMG'ye göre klinik önemi belirsiz (VUS) olan Olgu 2'de saptanan c.830G>A/p.(Arg277Gln)/rs748371589 varyantının ise in silico analiz araçlarında zararlı etkide olduğu tahmin edilmekte olup segregasyon analizinde, anneden kalıtıldığı belirlendi. Türler arasında korunmuş olan (PhyloP100 skoru: 7.23145) bu yanlış anlamlı nadir varyantın klinik bulguları olmayan annedeki varlığı, tesadüfi niteliği tam olarak dışlanamamakla birlikte otozomal dominant kalıtım modeli ile uyumlu olarak eksik penetrans/değişken ekspresivite ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Tartışma: *MED13L*, mediatör kompleksinin bir alt birimi olarak gen ekspresyonunu düzenlemekte olup bu işlevi ile özellikle nöro-kardiyak gelişim süreçlerinde kritik önem taşımaktadır. Bu çalışmada Olgu 1'de *MED13L* geninde gösterilen erken dur kodonuna yol açan varyant, sendromik fenotipik bulguları olan bir infantta gözlenmiştir. Olgu 2'de annesinden kalıtılan yanlış anlamlı varyant ise yalnızca izole KKA olan fetüste saptanmıştır.

Bu sonuçlar, daha önce sınırlı sayıda çalışmada saptanan *MED13L* gen varyantlarının bulguları ile uyumlu olarak, KKA etiolojinde fenotipik ve genetik heterojeniteyi desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital kalp anomalileri, *MED13L* geni, nadir varyantlar

PS-35 \ MED13L Gene Variations in Two Cases with Congenital Heart Anomalies

Hilal Şentürk¹, Tuğba Kalaycı¹, Ayça Dilruba Aslanger¹, Güven Toksoy¹, Tuğba Saraç Sivrikoz², Zehra Oya Uyguner¹, Evrim Kömürcü Bayrak¹
¹İstanbul University, İstanbul Faculty of Medical, Department of Medical Genetics, İstanbul, Türkiye
²İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, İstanbul, Türkiye

Objective: Congenital heart anomalies (CHA) are one of the most common congenital malformations and are genetically heterogeneous of diseases. The *MED13L* gene encodes a subunit of a large protein complex that functions as a transcriptional coactivator involved in the early development of the heart and brain. This study aimed to elucidate the genetic etiology of two cases of CHA with *MED13L* variants by comparing their clinical features.

Materials-Methods: Whole exome sequencing analysis was performed in two cases of CHA (Case 1, a 6-month-old male fetus with atrial septal defect, pulmonary stenosis, and neuromotor developmental delay; and Case 2, a medically terminated male fetus with Tetralogy of Fallot and pulmonary atresia). The potential pathogenic effects of the identified *MED13L* (NM_015335.5) variants were evaluated using in silico analysis tools. Variant classification was based on the ACMG (The American College of Medical Genetics and Genomics) recommendations. Family segregation analyses were performed.

Results: The novel *MED13L* c.3613C>T, p.(The Gln1205*) variant was detected in Case 1 and classified as likely pathogenic according to the ACMG. This variant was determined as de novo. The c.830G>A, p.(The Arg277Gln)/rs748371589 variant detected in Case 2, which was of uncertain clinical significance (VUS) according to ACMG, was predicted to be deleterious by in silico analysis tools and was determined to be maternally inherited by segregation analysis. The presence of this rare missense variant, conserved across species (PhyloP100 score: 7.23145), in a mother without clinical findings was thought to be associated with incomplete penetrance/variable expressivity, consistent with an autosomal dominant inheritance model, although its coincidental nature cannot be excluded.

Discussion: These results, consistent with the findings of *MED13L* gene variants identified in a limited number of previous studies, support the notion of phenotypic and genetic heterogeneity in the etiology of CHA.

Keywords: Congenital heart anomalies, *MED13L* gene, rare variants

PS-36 \ TNFAIP3 c.1139T>C (p.Leu380Pro) Varyantı Saptanan Bir Pediatrik Olgudaki Otoinflamasyon ve MSMD Benzeri Bulgular: A20 Eksikliği Spektrumunda Yeni Bir Klinik Tablo mu?

Aslı Karacan Konrat¹, Ayşe Süleyman², Ayça Dilruba Aslanger³, Evrim Kömürcü Bayrak³

¹Okan Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatrik Allerji BD, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul, Türkiye

Amaç: *TNFAIP3* (TNF- α İndüklenmiş Protein 3) geni tarafından kodlanan A20 proteini, inflamatuvar yanıtta rol oynayan negatif bir düzenleyicidir. Bu çalışmada, Mikobakteriyel Enfeksiyona Mendelyen Yatkınlık (MSMD) ön tanısıyla izlenen ve lokalize osteomyelitis ile immün disregülasyon bulgularına sahip bir çocuk olguda saptanan *TNFAIP3* genindeki c.1139T>C (p.Leu380Pro) varyantının fenotipe etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, *TNFAIP3*'ün MSMD'ye benzer hastalıklara katkı potansiyeli vurgulanarak tanısız genetik spektrumun genişleyebileceğinin gösterilmesi hedeflenmiştir.

Gereç-Yöntem: Olguda, üç yaşında başlayan kültür negatif osteomyelitis, tekrarlayan döküntüler, lenfadenopati ve hepatosplenomegali bulguları mevcut olup immünolojik olarak NBT testi yapılmış ve lenfosit alt grup analizi ile immünooglobulin düzeyleri belirlenmiştir. Olguya genetik araştırma için periferik kandan DNA izolasyonu sonrası tüm ekzom dizileme (TED) analizi yapılmıştır. Biyoinformatik analizlerin ardından varyantlar ACMG/AMP (2015) kriterlerine göre sınıflandırılmış ve Sanger dizileme ile doğrulanmıştır. Segregasyon analizi ile aile bireyleri değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Olgunun bağışıklık testleri genel olarak normal bulunmuş; ancak selektif IgA eksikliği, CD19+ B hücre artışı ile CMV ve alfa-hemolitik streptokok pozitifliği saptanmıştır. Tüm ekzom dizileme (TED) analizinde *TNFAIP3* geninde heterozigot c.1139T>C (p.Leu380Pro) varyantı tespit edilmiş, varyant ACMG sınıflamasına göre "klinik önemi belirsiz" (VUS) olarak değerlendirilmiştir. *In silico* analizler, ilgili aminoasit değişiminin hastalıkla ilişkili olabileceğini öngörmektedir. Segregasyon analizinde bu varyant asemptomatik annede de heterozigot olarak tespit edilmiş olup, aile öyküsünde döküntü, romatizma, diyabet ve epilepsi gibi otoimmünite ile ilişkili fenotipler mevcuttur.

Tartışma: Patojenik *TNFAIP3* varyantları, literatürde A20 haplo yetersizliği (HA20) ve otoinflamatuvar ailevi Behçet-benzeri sendrom 1 (AIFB1) ile ilişkilendirilmiştir. Yakın tarihli çalışmalar, bu genin inflamasyonun çözülmesini ve mikobakteriyel enfeksiyonlara karşı konak yanıtını düzenlediğini göstermektedir. Bu varyantlar, otoinflamatuvar hastalıklara ve mikobakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığa katkıda bulunabilir. Bilinen aday genlerde (~halen yaklaşık 18 gen) varyant saptanamayan MSMD olgularında, tanı sürecinde *TNFAIP3* ve diğer düzenleyici genlerin değerlendirilmesi, klinik yönetim ve tedavi stratejilerine yön vermede faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: *TNFAIP3*, otoinflamasyon, MSMD, TED, VUS

PS-36 \ Autoinflammation and MSMD-like Features in a Pediatric Case with TNFAIP3 c.1139T>C (p.Leu380Pro) Variant: A Novel Clinical Phenotype in the A20 Deficiency Spectrum?

Aslı Karacan Konrat¹, Ayşe Süleyman², Ayça Dilruba Aslanger³, Evrim Kömürcü Bayrak³

¹Okan University, Department of Medical Biology and Genetics, İstanbul, Türkiye

²İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy, İstanbul, Türkiye

³İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, İstanbul, Türkiye

Aim: The *TNFAIP3* (Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Protein 3) gene encodes A20, a key negative regulator of the inflammatory response through inhibition of TNF- α -mediated NF- κ B signaling. This study aims to evaluate the phenotypic effects of a heterozygous *TNFAIP3* c.1139T>C (p.Leu380Pro) variant identified in a pediatric patient followed with a pre-diagnosis of Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD), presenting with localized osteomyelitis and immune dysregulation. Additionally, the study highlights *TNFAIP3*'s potential contribution to MSMD-like conditions, suggesting an expansion of the current diagnostic genetic spectrum.

Materials-Methods: The patient presented at age three with culture-negative osteomyelitis, recurrent skin rashes, lymphadenopathy, and hepatosplenomegaly. Immune workup included neutrophil oxidative burst (NBT), lymphocyte subset analysis, and measurement of immunoglobulin levels. Genomic DNA was extracted from peripheral blood and subjected to whole-exome sequencing (WES). Bioinformatic analysis was followed by variant classification according to ACMG/AMP (2015) guidelines, and confirmation was performed via Sanger sequencing. Segregation analysis was carried out in family members.

Results: The patient's immune tests were generally normal; however, selective IgA deficiency, increased CD19+ B cells, and CMV and alpha-hemolytic streptococcus positivity were detected. WES identified a heterozygous *TNFAIP3* c.1139T>C (p.Leu380Pro) variant. This variant is classified as a variant of uncertain significance (VUS) according to ACMG, with *in silico* predictions suggesting possible pathogenicity. Segregation analysis revealed the same variant in the asymptomatic mother. The family history includes symptoms suggestive of autoimmunity, such as rash, rheumatologic disease, diabetes, and epilepsy.

Discussion: Pathogenic *TNFAIP3* gene variants have been linked to A20 haploinsufficiency and autoinflammatory familial Behçet-like syndrome 1. These variants may increase susceptibility to autoinflammatory diseases and mycobacterial infections. In MSMD cases, evaluating *TNFAIP3* and other regulatory genes at diagnosis can guide clinical management and treatment strategies, potentially guiding treatment strategies.

Keywords: *TNFAIP3*, autoinflammation, MSMD, WES, VUS

PS-37 \ Çoklu Primer Tümörü Olan Bir Kadında Yeni Nesil Dizileme Yöntemi ile Saptanan *VHL* ve *NF1* Genlerinde Çift Heterozigot Mutasyonlar: Bir Olgu Sunumu

Cansu Uğurtaş¹, Merve Gökbayrak², Duygu Aydın², Pelin Canbaz², Fulya Dursun², Tolgahan Özer², Nurhan Külcü Sarıkaya³, Deniz Sünnetçi Akkoyunlu², Seda Eren Keskin², Yasemin Bakkal Temi⁴, Hakan Savlı², Naci Çine²

¹Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

³Kocaeli Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Kocaeli, Türkiye

⁴Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Amaç: Von Hippel-Lindau (*VHL*) geni hipoksiyle indüklenebilir faktör yolunu baskılayarak, Neurofibromin 1 (*NF1*) geni ise Ras-MAPK yolunu negatif düzenleyerek tümör baskılayıcı rol oynamaktadır. Bu genlerdeki germ hattı patojenik varyantlar sırasıyla *VHL* hastalığı ve nörofibromatozis tip 1 ile ilişkilidir. Kalıtsal kanser yatkınlığı sendromlarının tanısı, hastaların tedavi yönetimi ile aile bireylerinin tarama stratejileri açısından kritik öneme sahiptir. Bu vaka raporunda, literatürde daha önce bildirilmemiş *VHL* ve *NF1* genlerinde çift heterozigot germ hattı varyantı taşıyan nadir bir olgu sunulmaktadır, bu genetik kombinasyonun klinik fenotip ve tümör profiline etkileri değerlendirilmektedir.

Olgu: Çoklu primer tümörü bulunan 62 yaşındaki kadın hastadan periferik kan ve FFPE tümör dokusu toplanarak, DNA izole edilmiştir. Yeni Nesil Dizileme yöntemi ile iki farklı çoklu gen paneli (850 gen - Twist; 578 gen - NanOnco) kullanılarak genetik analizler gerçekleştirilmiştir. Saptanan varyantlar American College of Medical Genetics (ACMG) kriterlerine göre yorumlanmıştır. Periferik kanda heterozigot olarak saptanan *VHL* c.500G>A (p.Arg167Gln) ve *NF1* c.7909C>T (p.Arg2637Ter) varyantları, FFPE tümör dokularında daha düşük allel frekanslarıyla (sırasıyla %37 ve %21) tespit edilmiştir. *VHL* varyantı, Von Hippel-Lindau Tip 2B; *NF1* varyantı ise klasik nörofibromatozis tip 1 fenotipiyle uyumludur. Klinik olarak hastada kolon adenokarsinomu, pankreas nöroendokrin tümörü ve kistik renal hücreli karsinom olmak üzere üç farklı primer tümör tespit edilmiştir. PET/CT görüntüleme ve klinik takip ile olgunun uygulanan sistemik kemoterapiye yanıt verdiği belirlenmiştir.

Sonuç: Bu olgu, *VHL* ve *NF1* genlerinde çift heterozigot germ hattı varyantlarının fenotipik ve tümör oluşumuna etkilerini ortaya koyan önemli bir örnektir. *VHL*-HIF ve *NF1*-RAS-MAPK sinyal yolları arasındaki potansiyel epistatik etkileşim, çoklu primer tümör gelişimini açıklamada dikkate değerdir. Ayrıca, FFPE dokularda düşük allel frekanslarının değerlendirilmesi, somatik mozaiklik ve tümör heterojenitesi olasılığını desteklemektedir. Genetik testlerin, çoklu primer tümör öyküsü olan olgularda tanı, sınıflama ve izlem açısından önemi giderek artmaktadır. Bu tür nadir kombinasyonların artan sıklıkla raporlanması, genotip-fenotip korelasyonlarının anlaşılmasına ve yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine olanak sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Çoklu primer tümör, Nörofibromatozis tip 1, yeni nesil dizileme, Von Hippel-Lindau

PS-37 \ Double Heterozygous Mutations in *VHL* and *NF1* Genes Detected by Next-Generation Sequencing in a Woman with Multiple Primary Tumors: A Case Report

Cansu Uğurtaş¹, Merve Gökbayrak², Duygu Aydın², Pelin Canbaz², Fulya Dursun², Tolgahan Özer², Nurhan Külcü Sarıkaya³, Deniz Sünnetçi Akkoyunlu², Seda Eren Keskin², Yasemin Bakkal Temi⁴, Hakan Savlı², Naci Çine²

¹Kocaeli University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Genetics and Molecular Biology, Kocaeli, Turkey

²Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Kocaeli, Turkey

³Kocaeli University Vocational School of Health Services, Department of Medical Services and Techniques, Kocaeli, Turkey

⁴Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Kocaeli, Turkey

Objective: The Von Hippel-Lindau (*VHL*) gene acts as a tumor suppressor by inhibiting the hypoxia-inducible factor pathway, whereas Neurofibromin 1 (*NF1*) negatively regulates the Ras-MAPK pathway. Germline pathogenic variants in these genes are associated with *VHL* disease and neurofibromatosis type 1, respectively. Accurate diagnosis of hereditary cancer predisposition syndromes is critical for patient management and family screening. This case report describes a rare individual carrying previously unreported double heterozygous germline variants in *VHL* and *NF1*, evaluating their effects on clinical phenotype and tumor spectrum.

Case: Peripheral blood and FFPE tumor tissues were collected from a 62-year-old woman with multiple primary tumors, and DNA was extracted. Genetic analyses were performed using two distinct multi-gene panels (850 genes - Twist; 578 genes - NanOnco) via next-generation sequencing (NGS). Variants were interpreted according to the American College of Medical Genetics (ACMG) guidelines. Heterozygous *VHL* c.500G>A (p.Arg167Gln) and *NF1* c.7909C>T (p.Arg2637Ter) variants were identified in peripheral blood and detected in FFPE tumor tissues at lower allele frequencies (37% and 21%, respectively). The *VHL* variant corresponds to *VHL* Type 2B, and the *NF1* variant aligns with classical neurofibromatosis type 1 phenotype. Clinically, the patient presented with three distinct primary tumors: colon adenocarcinoma, pancreatic neuroendocrine tumor, and cystic renal cell carcinoma. PET/CT imaging and clinical follow-up demonstrated responsiveness to systemic chemotherapy.

Conclusion: This case illustrates the phenotypic and tumorigenic implications of double heterozygous germline variants in *VHL* and *NF1*. Potential epistatic interactions between *VHL*-HIF and *NF1*-Ras-MAPK pathways may underlie the development of multiple primary tumors. The detection of low allele frequencies in FFPE tissues supports somatic mosaicism and tumor heterogeneity. Genetic testing in patients with multiple primary tumors is increasingly vital for diagnosis, classification, and management. Reporting such rare variant combinations enhances understanding of genotype-phenotype correlations and may inform novel therapeutic strategies.

Keywords: Multiple primary tumor, Neurofibromatosis type 1, next-generation sequencing, Von Hippel-Lindau

PS-38 \ Çölyak Hastalarında T Hücre Aktivasyonu Rho GTPaz Aktive Edici Protein (TAGAP) ve Miyozin IXB Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması

Anwar Alabood¹, Sonay Temurhan², Çiğdem Kekik Çınar²,
Dinara Bokenbay², Rumeysa Yavilioğlu¹, Melek Büyük³,
Aslı Çiftçibaş Örmeci⁴, Fatma Savran Oğuz²

¹İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji BD, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Gastroenteroloji BD, İstanbul, Türkiye

Amaç: Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı bulunan bireylerde gluten alımıyla tetiklenen otoimmün karakterli kronik bir ince bağırsak enteropatisidir. HLA-DQ2/DQ8 allelleri hastalık riskinin büyük kısmını açıklasa da, HLA dışı lokusların da patogeneizde rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmada, Türk popülasyonunda TAGAP (rs1738074) ve MYO9B (rs1457092, rs1545620, rs2305767) gen polimorfizmlerinin ÇH ve klinik alt tiplerle ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya biyopsi ile tanısı doğrulanmış 108 ÇH hastası ve 100 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Genotipleme TaqMan® SNP kitleri ve gerçek zamanlı PZR ile yapılmıştır. Hardy-Weinberg dengesi, ki-kare/Fisher kesin testi ve alt grup analizleri uygulanmıştır.

Sonuçlar: TAGAP rs1738074 ve MYO9B rs1457092/rs2305767 polimorfizmleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak MYO9B rs1545620 varyantı tipik ÇH alt grubunda anlamlı bulunmuş; T alleli riski artırırken (OR=1,93; %95 CI: 1,07-3,48; $p=0,028$), G alleli koruyucu etki göstermiştir. Ayrıca MYO9B rs1545620 GG genotipi kilo kaybı ve anemiyle, rs1457092 CC genotipi hematolojik bulgularla, rs2305767 CC genotipi ise atipik formda ishale ilişkili bulunmuştur. TAGAP rs1738074 T alleli ise asemptomatik olgularda anemi ve ekstraintestinal tutulumla ilişkilendirilmiştir.

Tartışma: TAGAP ve MYO9B polimorfizmleri Türk toplumunda genel çölyak yatkınlığı için belirleyici görünmemekle birlikte, bazı varyantların klinik seyir ve alt tiplerde önemli etkiler gösterebileceği saptanmıştır. Bulgular, ÇH'nin genetik heterojenitesine ışık tutmakta ve HLA dışı belirteçlerin bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesi ile izlem stratejilerine katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, TAGAP, MYO9B, SNP, genetik yatkınlık

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje ID: 40295).

PS-38 \ Investigation of T-Cell Activation Rho GTPase Activating Protein (TAGAP) and Myosin IXB Gene Polymorphisms in Celiac Patients

Anwar Alabood¹, Sonay Temurhan², Çiğdem Kekik Çınar²,
Dinara Bokenbay², Rumeysa Yavilioğlu¹, Melek Büyük³,
Aslı Çiftçibaş Örmeci⁴, Fatma Savran Oğuz²

¹Istanbul University, Institute of Health Sciences, İstanbul, Türkiye

²Istanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İstanbul, Türkiye

³Istanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, Department of Pathology, İstanbul, Türkiye

⁴Istanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, İstanbul, Türkiye

Objective: Celiac disease (CD) is a chronic autoimmune enteropathy triggered by gluten ingestion in genetically predisposed individuals, mainly those carrying HLA-DQ2/DQ8 alleles. While these explain part of the genetic risk, non-HLA loci such as T-cell Activation Rho GTPase Activating Protein (TAGAP) and Myosin IXB (MYO9B) have also been implicated. This study investigated the association of TAGAP (rs1738074) and MYO9B (rs1457092, rs1545620, rs2305767) polymorphisms with CD and its clinical subtypes in the Turkish population.

Materials-Methods: A total of 108 biopsy-confirmed CD patients and 100 healthy controls were enrolled. Genotyping was performed using TaqMan® Single Nucleotide Polymorphism (SNP) assays and real-time Polymerase Chain Reaction (PCR). Statistical analyses included Hardy-Weinberg equilibrium, chi-square/Fisher's exact tests, logistic regression, and subgroup analyses.

Results: No significant differences were observed in overall allele and genotype frequencies for TAGAP rs1738074 and MYO9B rs1457092/rs2305767 ($p>0.05$). However, MYO9B rs1545620 was significantly associated with classical CD: the T allele increased risk (OR=1.93, 95% CI: 1.07-3.48, $p=0.028$), whereas the G allele was protective. Subgroup analyses revealed genotype-phenotype correlations: rs1545620 GG was linked to weight loss and anemia, rs1457092 CC to hematological abnormalities, and rs2305767 CC to diarrhea in atypical CD. Moreover, TAGAP rs1738074 T allele was associated with anemia and extraintestinal manifestations in asymptomatic cases.

Discussion: Although TAGAP and MYO9B variants are not major susceptibility factors in this population, some polymorphisms influence clinical presentation and severity. These findings underscore the genetic heterogeneity of CD and suggest that non-HLA markers may contribute to personalized risk assessment and disease monitoring.

Keywords: Celiac disease, TAGAP, MYO9B, SNP, genetic susceptibility

This study was supported by the Scientific Research Projects Coordination Unit of İstanbul University (Project ID: 40295).

PS-39 \ Miyastenia Gravis Patogenezinde T Hücre Aktivasyonu İlişkili Genlerin RNA Düzeyinde Değerlendirilmesi

Denada Braho¹, Sarah Hamide Lazrak², Ceyda Çolakoğlu Bergel³, Emel Oğuz Akarsu², Işıl Ezgi Eryılmaz³, Ünal Egeli³, Hamdi Necdet Karlı²

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji AD, Bursa, Türkiye

²Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Bursa, Türkiye

³Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Bursa, Türkiye

Amaç: Miyastenia gravis (MG); nöromusküler kavşağı etkileyen, T hücrelerine bağımlı otoimmün bir hastalıktır. MG, artan kas güçsüzlüğü ile karakterize olup ağır olgularda solunum kaslarında tutulum ile seyretmektedir. Hastalık heterojen yapısı nedeniyle yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu nedenle hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için MG patogenezindeki moleküler mekanizmaların belirlenmesi gerekmektedir. MG'li hastaların büyük bir kısmında asetilkolin reseptörlerine (AChR'ler) karşı oluşturulan patojenik otoantikolar bulunmakta olup antikör üretimi aktifleşmiş T hücrelerine bağımlı B hücreleri aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu mekanizmada aktifleşmiş T hücre rolünün anlaşılması MG patogenezinde yeni hedefler belirlenmesi için önem taşımaktadır. Mevcut çalışmada ilk kez T hücre proliferasyonu, aktivasyonu ve homeostazında rol oynayan *RhoA*, *Cdc2*, *Smad4*, *β-katenin*, *NF-κB* ve *IκBα* genlerinin MG patogenezindeki rollerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Mevcut prospektif çalışmaya 10 MG hastası ve 10 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışma grubundan alınan periferik kan örneklerinden total RNA izole edilerek *RhoA*, *Cdc2*, *Smad4*, *β-katenin*, *NF-κB* ve *IκBα* genlerinin ekspresyon seviyeleri RT-qPCR ile analiz edildi. Ekspresyon sonuçları RT-Profilers (https://www.qiagen.com/tr/applications/geneglobe/qpcr-data-analysis) ile değerlendirildi.

Sonuçlar: Çalışmada MG hastalarının %50'si (n=5) kadın, %50'si (n=5) erkekti. Hastaların tamamında AChR'ye karşı otoantikör pozitifliği. RT-qPCR sonuçlarına göre MG hastalarında *RhoA*, *Smad4* ve *IκBα* gen ekspresyon düzeylerinin kontrole göre sırasıyla 9.1-kat ($p=0.03$), 3.4-kat ($p>0.05$) ve 8.4-kat ($p=0.01$) upregüle olduğu belirlendi. Ayrıca kontrol grubuna kıyasla hastalarda *Cdc2* ve *NF-κB* gen ekspresyon seviyelerinin de sırasıyla 1.12- ve 1.31-kat downregüle olduğu ($p>0.05$) tespit edildi.

Tartışma: Literatürde NF-κB sinyalizasyonunu regüle eden RhoA-ROCK yolağının bağışıklık kaskadı, T hücre çoğalması ve aktivasyonunun erken adımlarında rol oynadığı; ayrıca bu yolağın NF-κB yolağı aracılığıyla farklı immün sistem hücrelerinin aktivasyonu ve polarizasyonunda modülatör olduğu bilinmektedir. Çalışma bulguları MG hastalarında *RhoA* ve *IκBα* genlerinde anlamlı upregülasyon olduğunu göstermektedir. Daha fazla olgu ile validasyon gerekmele birlikte mevcut çalışmada ilk kez RhoA-ROCK/NF-κB ekseninin MG patogenezinde immün yanıtın regüle edilmesinde ve hastalığın heterojen seyrinin açıklanmasında önemli bir mekanizma olabileceği öne sürülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gen ekspresyonu, Miyastenia gravis, RhoA-ROCK/NF-κB sinyalizasyonu, T hücre aktivasyonu

PS-39 \ Evaluation of T Cell Activation Associated Genes at the RNA Level in the Pathogenesis of Myasthenia Gravis

Denada Braho¹, Sarah Hamide Lazrak², Ceyda Çolakoğlu Bergel³, Emel Oğuz Akarsu², Işıl Ezgi Eryılmaz³, Ünal Egeli³, Hamdi Necdet Karlı²

¹Bursa Uludağ University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biology, Bursa, Türkiye

²Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Bursa, Türkiye

³Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Bursa, Türkiye

Objective: Myasthenia gravis (MG) is a T cell-dependent autoimmune disease affecting the neuromuscular junction. It is characterized by progressive muscle weakness and, in severe cases, respiratory involvement. Due to its heterogeneity, MG is associated with high morbidity and mortality. Identifying the molecular mechanisms underlying pathogenesis is essential for targeted therapies. In most patients, pathogenic autoantibodies against acetylcholine receptors (AChRs) are present, produced by B cells activated through T cells. Understanding activated T cell roles is therefore crucial for defining new therapeutic targets. This study aimed to evaluate, for the first time, the potential roles of *RhoA*, *Cdc2*, *Smad4*, *β-catenin*, *NF-κB*, and *IκBα* genes—key regulators of T cell proliferation, activation, and homeostasis—in MG pathogenesis.

Materials-Methods: This prospective study included 10 MG patients and 10 healthy controls. Peripheral blood samples were collected, and total RNA was isolated. Expression levels of *RhoA*, *Cdc2*, *Smad4*, *β-catenin*, *NF-κB*, and *IκBα* were analyzed by RT-qPCR, and results were evaluated using the RT-Profiler tool (Qiagen).

Results: Among MG patients, 50% were female (n=5) and 50% male (n=5), all with AChR autoantibody positivity. RT-qPCR analysis showed significant upregulation of *RhoA* (9.1-fold, $p=0.03$) and *IκBα* (8.4-fold, $p=0.01$), along with moderate upregulation of *Smad4* (3.4-fold, $p>0.05$). In contrast, *Cdc2* and *NF-κB* were slightly downregulated (1.12- and 1.31-fold, $p>0.05$).

Discussion: The RhoA-ROCK pathway is known to regulate NF-κB signaling, influencing T cell proliferation and activation, as well as immune cell polarization. The present findings demonstrate significant upregulation of *RhoA* and *IκBα* in MG patients, suggesting that the RhoA-ROCK/NF-κB axis may represent a central mechanism in immune regulation and disease heterogeneity. Although validation in larger cohorts is required, these results highlight a novel potential pathway in MG pathogenesis.

Keywords: Gene expression, Myasthenia gravis, RhoA-ROCK/NF-κB signaling, T cell activation

PS-40 \ SLC30A8 Geni rs13266634C/T Varyantı Türk Toplumunda Obez Bireylerde Tip 2 Diyabet Gelişimini Etkiler Mi?

Fatma Göktürk¹, Dudu Erkoçkaya¹, Mustafa Halit¹, Fatma Batırbek², Hilal Arıkoğlu¹

¹Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Konya, Türkiye

²İzmir Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İzmir, Türkiye

Amaç: Prevelansı giderek artan küresel bir salgın olarak ifade edilen diyabet ve obezite, en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Türkiye, diyabet ve obezite hasta sayısının yüksek olduğu Avrupa ülkelerinden biridir. Obezite ve Tip 2 diyabetin (T2D) en önemli ortak özelliği, insülin mekanizmasında oluşan bozukluklar ve/veya değişikliklerdir. Genom boyu ilişki (GWA) çalışmaları sonucunda insülin mekanizması ile ilişkili olan ve T2D için risk oluşturan gen ve varyantlar bildirilmiştir. Bunlardan biri de insülin paketleme ve sekresyonunda önemli rol oynayan, çinko taşıyıcısı Zinc8 proteinini kodlayan SLC30A8 geni ve rs13266634C/T varyantıdır. Non-obez diyabetik bireylerde yaptığımız önceki çalışmamız SLC30A8 genindeki bu varyantın T alelinin, literatür ile uyumlu olarak, Türk toplumunda koruyucu olduğunu göstermiştir. Sunulan çalışmamızda ise obez bireylerde SLC30A8 genindeki rs13266634C/T varyantının diyabet ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç-Yöntem: Çalışmamıza 233 T2D ve 126 kontrol obez birey olmak üzere toplam 359 obez birey dahil edildi. Bireylerden alınan periferik kandan DNA izolasyonu yapıldı ve SLC30A8 geni rs13266634C/T varyantı PCR-RFLP yöntemi ile genotiplendirildi.

Sonuçlar: Çalışmamızda obez T2D bireylerin genotipi %68,24 CC (n=159), %31,76 CT (n=74) tespit edilirken; obez kontrol grubunda ise %98,41 CC (n=124), %1,59 CT (n=2) olduğu belirlendi. Bireylerde TT genotipi tespit edilmedi.

Tartışma: Elde edilen sonuçlar; obez bireylerde T2D ve kontrol grupları arasında SLC30A8 geni rs13266634C/T varyantında C alelinin genotipik olarak baskın olduğunu göstermektedir. Ancak diyabetik olmayan obez bireylerde T alelinin çok nadir görülmesi ilgi çekicidir. Bu nedenle; SLC30A8 geninin/Zinc8 proteininin diyabet ile obezitenin patogenezindeki rollerinin daha kapsamlı araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: T2D, obezite, SLC30A8 geni, rs13266634C/T varyantı

PS-40 \ Does the rs13266634 C/T Variant of the SLC30A8 Gene Influence the Development of Type 2 Diabetes in Obese Individuals in the Turkish Population?

Fatma Göktürk¹, Dudu Erkoçkaya¹, Mustafa Halit¹, Fatma Batırbek², Hilal Arıkoğlu¹

¹Selçuk University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Konya, Türkiye

²İzmir Bakırçay University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İzmir, Türkiye

Objective: Diabetes and obesity, described as global epidemics with increasing prevalence, are among the most significant health problems worldwide. Turkey is one of the European countries with a high number of diabetes and obesity cases. The most important common feature of obesity and type 2 diabetes (T2D) is the presence of alterations and/or impairments in the insulin mechanism. Genome-wide association (GWA) studies have identified genes and variants associated with the insulin mechanism that confer risk for T2D. One such gene is SLC30A8, which encodes the zinc transporter Zinc8 protein, playing a crucial role in insulin packaging and secretion. Our previous study in non-obese diabetic individuals demonstrated, consistent with the literature, that the T allele of the rs13266634 variant of the SLC30A8 gene has a protective effect in the Turkish population. The present study aimed to investigate the association of the rs13266634 C/T variant of the SLC30A8 gene with diabetes in obese individuals.

Materials-Methods: A total of 359 obese individuals were included in this study, comprising 233 obese individuals with T2D and 126 obese controls. DNA was isolated from peripheral blood samples, and the rs13266634 C/T variant of the SLC30A8 gene was genotyped using the PCR-RFLP method.

Results: Among obese T2D individuals, the genotype distribution was 68.24% CC (n=159) and 31.76% CT (n=74), whereas in the obese control group, the distribution was 98.41% CC (n=124) and 1.59% CT (n=2). The TT genotype was not detected in either group.

Discussion: The results indicate that the C allele of the SLC30A8 rs13266634 variant is genotypically dominant in both obese T2D patients and obese controls. However, the extremely low frequency of the T allele in non-diabetic obese individuals is noteworthy. Therefore, further studies are needed to elucidate the roles of the SLC30A8 gene/Zinc8 protein in the pathogenesis of diabetes and obesity.

Keywords: Type 2 diabetes, obesity, SLC30A8 gene, rs13266634 C/T variant

PS-41 \ Türk Popülasyonunda miR-146a ve miR-155 varyantlarının psoriasis yatkınlığı ile güçlü ilişkisi

Fadime Mutlu İçduygu¹, Işıl Deniz Oğuz², Egemen Akgün³, Burak Akşan², Sevgi Kulaklı², Ebru Alp³

¹Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Giresun, Türkiye

²Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD., Giresun, Türkiye

³Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., Giresun, Türkiye

Amaç: İnflamatuar yanıtın düzenlenmesinde rol oynayan miR-146a ve miR-155'in psoriasis patogeneziindeki etkisi giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Bu çalışmada, miR-146a rs2910164 ve miR-155 rs767649 polimorfizmlerinin psoriasis ve psoriatik artrite yatkınlık ile ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya toplam 544 birey dahil edilmiştir: 284 psoriasis hastası (bunların 68'i psoriatik artritle) ve 260 sağlıklı kontrol. Katılımcıların genotipleri Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile belirlenmiştir. Allel ve genotip frekansları hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmış, ayrıca genetik varyantların hastalık klinik bulguları ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: MiR-146a rs2910164 polimorfizmine ait C alleli ile CC ve GC genotiplerinin psoriasis hastalarında anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$). Buna karşılık, miR-155 rs767649 polimorfizmine ait A alleli ve AA genotipi kontrol grubunda daha sık izlenmiştir (sırasıyla $p = 0,005$ ve $p = 0,002$). Psoriatik artritle ve artritsiz hastalar arasında allel ve genotip dağılımları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Ayrıca rs2910164 CC ve GC genotipleri daha erken yaşta hastalık başlangıcı ile ilişkili bulunurken ($p = 0,006$), CC genotipi yüksek PASI skoru ile anlamlı ilişki göstermiştir ($p = 0,024$).

Tartışma: Bu çalışma, miR-146a rs2910164 ve miR-155 rs767649 polimorfizmlerinin Türk popülasyonunda psoriasis yatkınlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak bu varyantların psoriatik artrit gelişimi üzerinde belirgin bir etkisi saptanmamıştır. Bulgular, özellikle rs2910164 polimorfizminin hem daha erken hastalık başlangıcına hem de artmış hastalık şiddetine katkı sağladığını düşündürmektedir. Bu sonuçlar, psoriasis genetik alt yapısının anlaşılmasına katkı sunmaktadır ve gelecekte genetik temelli risk değerlendirme ve hedefe yönelik tedavi stratejileri için potansiyel oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, psoriatik artrit, miR-146a, miR-155

Bu çalışma Giresun Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu tarafından desteklenmiştir (Proje Numarası: SAĞ-BAP-A-250221-58).

PS-41 \ Strong association of miR-146a and miR-155 variants with psoriasis susceptibility in the Turkish Population

Fadime Mutlu İçduygu¹, Işıl Deniz Oğuz², Egemen Akgün³, Burak Akşan², Sevgi Kulaklı², Ebru Alp³

¹Giresun University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Giresun, Türkiye

²Giresun University, Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Giresun, Türkiye

³Giresun University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Giresun, Türkiye

Objective: The role of miR-146a and miR-155 in regulating inflammatory responses has increasingly attracted attention in the pathogenesis of psoriasis. In this study, we investigated the association of miR-146a rs2910164 and miR-155 rs767649 polymorphisms with susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis.

Materials-Methods: A total of 544 individuals were included in the study: 284 patients with psoriasis (68 of whom had psoriatic arthritis) and 260 healthy controls. The genotypes of the participants were determined using the Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) method. Allele and genotype frequencies were compared between patient and control groups, and the relationship of genetic variants with clinical characteristics of the disease was evaluated.

Results: The C allele and CC and GC genotypes of the miR-146a rs2910164 polymorphism were found to be significantly more frequent in psoriasis patients ($p < 0.001$). In contrast, the A allele and AA genotype of the miR-155 rs767649 polymorphism were more common in the control group ($p = 0.005$ and $p = 0.002$, respectively). No significant differences in allele and genotype distributions were observed between patients with and without psoriatic arthritis ($p > 0.05$). Additionally, the rs2910164 CC and GC genotypes were associated with earlier disease onset ($p = 0.006$), while the CC genotype was associated with higher PASI scores ($p = 0.024$).

Discussion: This study demonstrates that the miR-146a rs2910164 and miR-155 rs767649 polymorphisms are associated with psoriasis susceptibility in the Turkish population. However, these variants were not found to have a significant effect on the development of psoriatic arthritis. The findings particularly suggest that the rs2910164 polymorphism contributes to both earlier disease onset and increased disease severity. These results provide insights into the genetic basis of psoriasis and may serve as a potential framework for future genetic risk assessment and targeted therapeutic strategies.

Keywords: Psoriasis, psoriatic arthritis, miR-146a, miR-155

PS-42 \ İdiyopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Etiyolojisinde TRPM6 Geninde rs2274924 ve rs3750425 Polimorfizim Araştırılması

Seda Seferoğulları Yıldırım¹, İrfan Yaman², Ahsen Güler¹, Hasan Korkmaz², Ebru Etem Önalın¹

¹Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Elazığ, Türkiye

Amaç: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) sebebi net bilinmeyen vasküler direncin artmasına bağlı pulmoner hipertansiyon olgusunun bir alt grubudur. Magnezyum (Mg+2) iyonuna duyarlı bir iyon kanalı olan Geçici reseptör potansiyel melastatin (6) (TRPM6)'nın akciğer ve endotel hücrelerde ifade edildiği ve hipomagnezemi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda mevcut çalışmada İPAH hastalarında TRPM6 geninin rs2274924 ve rs3750425 varyantlarının ve promoter metilasyon düzeylerinin sağlıklı bir kontrol grubu ile karşılaştırılarak analiz edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Mevcut çalışma 198 İPAH tanılı hasta ve 198 sağlıklı kontrol grubu ile yürütülmüştür. Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılarak Real-time PCR Taq-Man genotipleme yöntemi kullanılarak TRPM6 genindeki rs2274924 ve rs3750425 polimorfizimleri analiz edilmiştir. Genin promoter metilasyon düzeyi DNA'nın bisülfid modifikasyonu sonrası metilasyon spesifik primerlerin varlığında kantitatif qRT-PCR analizi ile saptanmıştır.

Sonuçlar: rs2274924 genotip dağılımları ve allel frekansları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi. rs3750425 genotip dağılımları açısından CT heterozigot genotipinin hasta grubunda %40 oranında ve kontrol grubunda %28 oranında görüldüğü ve istatistiki olarak anlamlı düzeyde CT heterozigot genotipinin hasta grubunda attığı belirlendi (p=0.036). Ancak bu anlamlılık düzeyine allel frekansları açısından sınırda bir anlamlılık değeri (p=0.073) elde edilemedi. Metilasyon analizi sonucunda hasta ve kontrol grupları arasında metilasyon açısından anlamlı bir farklılık elde edilmedi. Haplotip analizi sonucunda ise rs2274924/rs3750425 haplotipleri açısından genotip bulgularımızı destekler şekilde TT/CT haplotipinin kontrole göre hasta grubunda ciddi oranda arttığı tespit edildi.

Tartışma: Mevcut çalışmada TRPM6 geninin rs2274924 polimorfizmi ile İPAH arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıt elde edilememesine rağmen, rs3750425 polimorfizmi CT genotipinin İPAH'a yatkınlık açısından bir risk faktörü olabileceğini destekleyen ilk kanıtlar elde edilmiştir. Bu durum belirtilen varyantın İPAH riski açısından Mg+2 alımıyla ilişkili olarak değişebileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçları doğrulamak ve TRPM6 geninin rs3750425 varyantının İPAH ve Mg+2 ilişkisi açısından anlaşılması için daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Geçici reseptör potansiyel melastatin 6 (TRPM6), İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH), polimorfizm, magnezyum

PS-42 \ Investigation of rs2274924 and rs3750425 Polymorphisms in TRPM6 Gene in the Etiology of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension

Seda Seferoğulları Yıldırım¹, İrfan Yaman², Ahsen Güler¹, Hasan Korkmaz², Ebru Etem Önalın¹

¹Fırat University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Elazığ, Türkiye

²Fırat University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Elazığ, Türkiye

Objective: Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) is a subgroup of pulmonary hypertension characterized by increased vascular resistance of unknown origin. The transient receptor potential melastatin 6 (TRPM6) gene encodes a magnesium (Mg²⁺)-sensitive ion channel expressed in lung and endothelial cells and has been linked to hypomagnesemia. This study aimed to investigate the association of rs2274924 and rs3750425 polymorphisms and promoter methylation levels of the TRPM6 gene with IPAH in comparison with healthy controls.

Materials-Methods: The study included 198 IPAH patients and 198 healthy individuals. Genomic DNA was extracted from blood samples, and the rs2274924 and rs3750425 variants were analyzed by real-time PCR TaqMan genotyping. The promoter methylation level of TRPM6 was determined by quantitative qRT-PCR with methylation-specific primers following bisulfite modification of DNA.

Results: No significant difference was observed between groups in terms of rs2274924 genotype distributions or allele frequencies. For the rs3750425 variant, the CT heterozygous genotype was more frequent in patients (40%) than in controls (28%), representing a statistically significant increase (p = 0.036). However, allele frequencies showed only borderline significance (p = 0.073). Promoter methylation analysis revealed no significant differences between groups. Haplotype analysis indicated a significant increase in the TT/CT haplotype in the patient group, consistent with the rs2274924/rs3750425 genotype findings.

Discussion: In conclusion, while the current study did not reveal an association between the rs2274924 polymorphism and IPAH, preliminary evidence suggests that the CT genotype of rs3750425 may contribute to IPAH susceptibility. These findings indicate that this variant could influence IPAH risk in relation to magnesium metabolism. Further large-scale studies are needed to validate these results and to clarify the potential mechanistic role of the TRPM6 rs3750425 variant in IPAH pathogenesis.

Keywords: Transient receptor potential melastatin 6 (TRPM6), Idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH), polymorphism, magnesium

PS-43 \ Hiperglisemik HUVEC Hücrelerinde Melatonin Müdahalesiyle GABARAPL2 Gen Ekspresyonunun Modülasyonu

Müzeyyen İzmirli¹, Lütfiye Özpak¹, Mehmet Akif Yılmaz¹, Mustafa Çelik¹, Mustafa Çiçek¹, Seyfettin Çelik², Mehmet Bekir Kelleci¹

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Kahramanmaraş, Türkiye

²Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji, Gaziantep, Türkiye

Amaç: Hiperglisemi ile karakterize olan glukoz toksisitesi, hücresel strese ve diyabetik komplikasyonlara yol açan önemli bir patolojik durumdur. Otofaji, hücresel stres durumunda, hücrelerin temel savunma mekanizmasıdır. Bu süreçte, hasarlı organeller, proteinler ve ayrıca fazla glikojen, lizozomlar aracılığıyla parçalanıp geri dönüştürülür. Otofaji ile ilişkili Gen 8 (ATG8) ailesinin bir üyesi olan Gama Amino Bütirik Asit Reseptör ilişkili Protein Benzeri 2 (GABARAPL2) geninin ürünü olan Atg8 proteini, otofagozomların (otofajik kesecikler) oluşumunda ve olgunlaşmasında kritik bir rol oynar. Melatonin (M), karanlıkta salgılanan ve vücudun biyolojik saatini düzenleyerek uykuya geçişi kolaylaştıran, antioksidan özelliği olan bir hormondur. Bu çalışmada, in vitro ortamda, hiperglisemi modeli oluşturulmuş (HG) İnsan Göbek Kordonu Ven Endotel Hücreleri (HUVEC)'nde melatonin maruziyeti gerçekleştirilmiş ve GABARAPL2 gen ekspresyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Bu amaç ile hücre kültüründe HUVEC uygun koşullarda kültüre edilmiş, MTT ile glukoz ve melatonin için IC50'leri belirlenmiş, arkasından RT-PCR ile GABARAPL2 gen ekspresyonu değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: GABARAPL2 geni ekspresyon seviyesi için HG+M grubunda, kontrol grubuna kıyasla yaklaşık 2 kat bir azalma gözlemlenmiş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,004). HG+M grubunda, HG grubuna kıyasla bir azalma gözlemlenmiştir, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tartışma: Sonuç olarak, yüksek glikoza maruz kalan HUVEC'lerin melatonin ile tedavi edilmesi sonucunda GABARAPL2 gen ekspresyonu yani otofaji baskılanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Otofaji, Hiperglisemi, HUVEC, GABARAPL2

PS-43 \ Modulation of GABARAPL2 Gene Expression by Melatonin Intervention in Hyperglycemic HUVEC Cells

Müzeyyen İzmirli¹, Lütfiye Özpak¹, Mehmet Akif Yılmaz¹, Mustafa Çelik¹, Mustafa Çiçek¹, Seyfettin Çelik², Mehmet Bekir Kelleci¹

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Medical School, Medical Biology, Kahramanmaraş, Türkiye

²Gaziantep University, Medical School, Medical Biology, Gaziantep, Türkiye

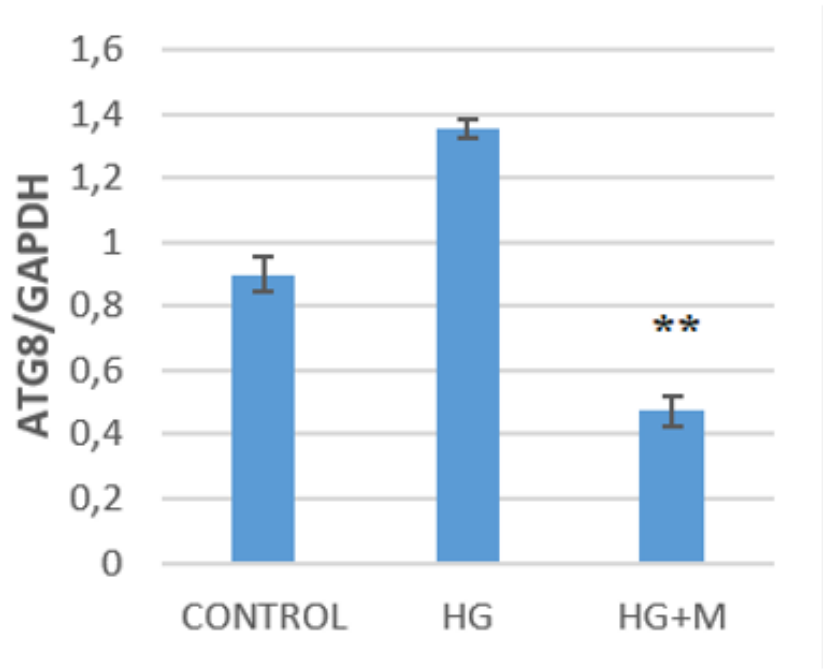
Objective: Glucose toxicity, characterized by hyperglycemia, is a significant pathological condition that leads to cellular stress and diabetic complications. Autophagy is the primary defense mechanism of cells under cellular stress. During this process, damaged organelles, proteins, and excess glycogen are degraded and recycled via lysosomes. The Atg8 protein, the product of the Gamma Amino Butyric Acid Receptor-Associated Protein-Like 2 (GABARAPL2) gene, a member of the Autophagy-Associated Gene 8 (ATG8) family, plays a critical role in the formation and maturation of autophagosomes (autophagic vesicles). Melatonin (M), a hormone with antioxidant properties that is primarily secreted in the dark, regulates the body's biological clock and facilitates sleep onset. This study aimed to evaluate GABARAPL2 gene expression in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) exposed to melatonin in vitro, using a hyperglycemia (HG) model.

Materials-Methods: For this purpose, HUVECs were cultured under appropriate conditions; for glucose and melatonin, their IC50s were determined using MTT, and GABARAPL2 gene expression was subsequently assessed using RT-PCR.

Results: An approximate two-fold decrease in GABARAPL2 gene expression was observed in the HG+M group compared to the control group, and this decrease was statistically significant (p=0.004). A decrease was observed in the HG+M group compared to the HG group, but this decrease was not statistically significant.

Discussion: Consequently, treatment of HUVECs exposed to high glucose with melatonin suppressed GABARAPL2 gene expression and, thus, autophagy.

Keywords: Autophagy, hyperglycemia, HUVEC, GABARAPL2

Şekil 1 \ Figure 1

Hiperглиsemi modeli oluşturulmuş HUVEC'te GABARAPL2 gen ekspresyon düzeyleri
GABARAPL2 gene expression levels in HUVEC modeled with hyperglycemia

PS-44 \ Konya Bölgesinde Farklı Tip Kornea Distrofilerinde Genetik Arka Plan: Bir Aile Çalışması

Fatma Batırbek¹, Dudu Erkoç Kaya², Banu Bozkurt³, Fehmi Özkan⁴, Hilal Arıkoğlu²

¹İzmir Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İzmir, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Konya, Türkiye

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Konya, Türkiye

⁴Konya Numune Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Konya, Türkiye

Amaç: Kornea distrofileri (Cornea dystrophy; CD), gözün kornea tabakasında inflamatuvar olmayan opasiteler ile belirti veren, ilerleyici, çoğunlukla bilateral bir hastalık grubudur. Ülkemizde kornea distrofilerinin genetik temeli ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda klinik muayenede Granular kornea distrofisi tip 1 (GCD1), GCD2 (Avelino), Lattis (LCD), Maküler kornea distrofisi (MCD) ön tanılı ve Reis-Bückler ve Thiel-Benke kornea distrofisi (sırasıyla RBCD ve TBCD) olduğu düşünülen ailelerde, bu hastalıkların gelişimi ile ilişkilendirilen TGFB1 ve CHST6 genleri araştırılmıştır.

Gereç-Yöntem: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve tam oftalmolojik muayene sonucunda GCD1, GCD2, LCD, RBCD, TBCD ve MCD ön tanısı alan 13 proband ve aileleri çalışmaya dahil edildi. Probandlar ile hasta olan ve olmayan akrabaları çalışmaya alınmadan önce bilgilendirildi ve onamları alındı. Bireylerden genetik analiz için 5-6 cc periferik kan örneği EDTA'lı tüplere alındı. TGFB1 geninde, sıcak nokta mutasyonlarının yer aldığı, ekzon 4 ve 12 bölgeleri ile CHST6 geninin tüm kodlanan bölgeleri uygun primerler kullanılarak PCR-DNA dizi analizi ile değerlendirildi.

Sonuçlar: GCD1 ön tanılı bireyler TGFB1 geni R555W mutasyonunu heterozigot olarak taşıyordu. LCD ön tanılı bireyler TGFB1 geni R124C mutasyonu belirlenmedi. Klinik muayenede RBCD ve TBCD olduğu olduğu düşünülen hastalar ise LCD1'e yol açan R124C mutasyonunu heterozigot olarak taşıyordu. Bu bireylerin hiçbirinde CHST6 varyasyonları tespit edilmedi. MCD ön tanılı hasta bireylerin tümünde ise farklı CHST6 varyasyonları bulunurken, TGFB1 gen varyasyonları yoktu. GCD2 (Avellino) ön tanılı bireylerde ise her iki gende de varyasyon belirlenmedi.

Tartışma: Klinikte CD'lerin teşhisi hala klinik ve histolojik incelemelerle yapılmaktadır. Ancak çalışmamızda da ortaya konulduğu gibi genotip-fenotip korelasyonun karmaşıklığı nedeniyle bazı CD'lerin klinik fenotiplendirilmesi zorlayıcı olabilmektedir. Bu nedenle, genetik mutasyon analizi, özellikle hastalığın erken evrelerinde tanıyı doğrulamaya ve klinik yönetime yardımcı olabilir. Ayrıca kornea distrofilerinin genetik ve hücresel temelini anlaşılması, oldukça sınırlı tedavi seçenekleri olan kornea distrofilerinde ilaç geliştirme çalışmaları için önemli bir zemin oluşturacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kornea distrofileri, TGFB1, CHST6, genetik varyasyon

PS-44 \ Genetic background of different types of corneal dystrophies in Konya region: A family study

Fatma Batırbek¹, Dudu Erkoç Kaya², Banu Bozkurt³, Fehmi Özkan⁴, Hilal Arıkoğlu²

¹İzmir Bakırçay University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İzmir, Türkiye

²Selçuk University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Konya, Türkiye

³Selçuk University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Konya, Türkiye

⁴Konya Numune Hospital, Clinic of Ophthalmology, Konya, Türkiye

Aim: Corneal dystrophies (CD) are a group of progressive, mostly bilateral diseases characterized by non-inflammatory opacities in the corneal layer of the eye. Studies on genetic basis of CDs in our country are quite limited. In this study, we investigated the TGFB1 and CHST6 genes, which are associated with development of these diseases, in families with clinically diagnosed of Granular corneal dystrophy type 1 (GCD1), GCD2 (Avelino), Lattice (LCD) and Macular corneal dystrophy (MCD) and suspected Reis-Bückler and Thiel-Benke corneal dystrophies (RBCD and TBCD, respectively).

Materials-Methods: Thirteen probands and their families admitted to the Department of Ophthalmology, Selçuk University Faculty of Medicine and received preliminary diagnosed as GCD1, GCD2, LCD, RBCD, TBCD and MCD after a complete ophthalmologic examination were included in the study and consent forms were obtained. For genetic analysis, 5-6 cc of peripheral blood samples were collected. Exons 4 and 12, including hotspot mutations in TGFB1 gene, and whole coding region of CHST6 gene were evaluated using PCR-DNA sequencing.

Results: Individuals with a prediagnosis of GCD1 carried the TGFB1 gene R555W mutation heterozygous. Individuals with a prediagnosis of LCD had a TGFB1 gene R124C mutation that was not detected. Patients who were considered as RBCD and TBCD clinically were heterozygous for R124C mutation leading LCD1. No individuals had any CHST6 variations. All individuals prediagnosed as MCD had different CHST6 variations while they had no TGFB1 variations. No variations were detected for both genes in GCD2 patients.

Discussion: Clinical diagnosis of CD is still made through clinical and histological examinations. However, as demonstrated in our study, the complexity of the genotype-phenotype correlation makes clinical phenotyping of some CDs challenging. Therefore, genetic mutation analysis can help confirming the diagnosis and clinical management, particularly in early stages of the disease. Furthermore, understanding the genetic and cellular basis of CDs, which have limited treatment options, will provide important grounds for drug development.

Keywords: Corneal dystrophies, TGFB1, CHST6, genetic variation

PS-45 \ Knock-In Raporlayıcı Hücrelerde İlaç Kütüphanesi Taraması ile Belirlenen Aday HDAC İnhibitörlerinin ATP7B Gen İfadesindeki Düzenleyici Rolü

Barış Sergi¹, Beyza Tütüncüler², Selahattin Can Özcan¹, Batuhan Altay², Ayça Acar², Ceyda Açılan Ayhan³

¹Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM), İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

³Tıp Fakültesi, Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: ATP7B, bakır dengesinin korunması için gerekli olan bir bakır taşıyıcı ATPazdır. ATP7B gen bölgesinde veya promotöründe görülen genetik mutasyonlar Wilson hastalığının (WH) temel nedenidir; bu durum ATP7B ekspresyonunun azalmasına ve bakır homeostazının bozulmasına yol açar. Tersine, ATP7B'nin aşırı ekspresyonu platin bazlı kemoterapiye karşı direnç gelişimine katkıda bulunur. Transkripsiyon ve epigenetik düzenleme gen ifadesi için kritik olsa da ATP7B'yi kontrol eden mekanizmalar büyük ölçüde tanımlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, ATP7B'nin kromatin düzeyindeki düzenlenmesini incelemek ve transkripsiyonunu değiştiren bileşikler belirlemek için fonksiyonel bir model geliştirmektir.

Gereç-Yöntem: HEK293T hücrelerinde tek bir ATP7B allelinin ekzon 1 bölgesine firefly luciferase kaseti entegre edilerek CRISPR/Cas9 temelli bir knock-in raporlayıcı model oluşturuldu. Bu model doğal düzenleyici bağlamı koruyarak endojen promotör aktivitesinin nicel ölçümünü sağladı. Yaklaşık 150 küçük molekülden oluşan bir epigenetik ilaç kütüphanesi toksik olmayan dozlarda tarandı. Aday bileşikler; endojen ATP7B mRNA düzeyleri, global histon modifikasyonlarının western blot analizi, ATP7B promotöründe ChIP-qPCR ve hepatik (Huh7) ile non-hepatik (Du145) hücre hatlarında tekrarlanabilirlik testleriyle doğrulandı.

Sonuçlar: Tarama sonucunda ATP7B transkripsiyonunu artıran birkaç bileşik saptandı ancak raporlayıcı aktiviteyi düzenli olarak baskılayan hiçbir bileşik bulunmadı. HDAC inhibitörleri en güçlü uyarıcı grup olarak öne çıktı. Western blot analizleri, Chidamide ve MS-275'in H3K9ac, H3K18ac ve H3K27ac düzeylerinde belirgin artış sağladığını gösterdi. Bu iki ilaç ChIP-qPCR deneylerinde test edilerek ATP7B promotöründe H3K18ac zenginleşmesine yol açtığı saptandı. Bulgularan etkiler oksidatif stresten bağımsız ve farklı hücre tiplerinde doğrulandı.

Tartışma: Bu çalışma ATP7B ekspresyonunun geri dönüşümlü kromatin durumlarıyla kontrol edildiğini ortaya koymaktadır. HDAC aktivitesi baskılayıcı rol üstlenirken, inhibitörler promotör asetilasyonunu artırarak transkripsiyonu serbest bırakmaktadır. Knock-in raporlayıcı model, gen ekspresyonunun doğal gen bölgelerinde kontrolünü incelemek için güçlü bir araçtır. Klinik olarak bu bulgular, WH'de ATP7B ekspresyonunu artırmak ve platin dirençli kanserlerde ATP7B düzeylerini ayarlayarak tedavi etkinliğini geliştirmek için yeni olanaklar sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: ATP7B, CRISPR/CAS9 Knock-in Raporlayıcı, epigenetik, ilaç kütüphanesi

PS-45 \ Drug Library Screening on Knock-In Reporter Cells Identifies HDAC Inhibitors as Modulators of ATP7B Gene Expression

Barış Sergi¹, Beyza Tütüncüler², Selahattin Can Özcan¹, Batuhan Altay², Ayça Acar², Ceyda Açılan Ayhan³

¹Koç University, Koç University Research Center for Translational Medicine (KUTTAM), İstanbul, Türkiye

²Koç University, Graduate School of Health Sciences, İstanbul, Türkiye

³Koç University, School of Medicine, İstanbul, Türkiye

Objective: ATP7B, a copper-transporting ATPase, is essential for maintaining copper balance. Genetic mutations within the ATP7B coding region or promoter underlie Wilson's disease (WD), leading to reduced expression and impaired copper homeostasis. Conversely, ATP7B overexpression contributes to resistance against platinum-based chemotherapy. While transcriptional and epigenetic regulation are critical for gene expression, the mechanisms controlling ATP7B remain poorly characterized. This study aimed to establish a functional model to investigate chromatin-level regulation of ATP7B and identify compounds that modulate its transcription.

Materials-Methods: A CRISPR/Cas9 knock-in reporter model was generated by inserting a firefly luciferase cassette into exon 1 of a single ATP7B allele in HEK293T cells, preserving the endogenous regulatory context. An epigenetic drug library of ~150 small molecules was screened at non-toxic concentrations. Candidate hits were validated by assessing endogenous ATP7B mRNA expression, western blotting of global histone modifications, ChIP-qPCR at the ATP7B promoter, and reproducibility testing in hepatic (Huh7) and non-hepatic (Du145) cell lines.

Results: The screening revealed several compounds that increased ATP7B transcription, but none that consistently inhibited reporter activity. HDAC inhibitors emerged as the strongest activators. Western blot analysis identified Chidamide and MS-275 as the most effective compounds, producing global increases in H3K9ac, H3K18ac, and H3K27ac. These two drugs were selected for ChIP-qPCR experiments, which demonstrated specific enrichment of H3K18ac at the ATP7B promoter. The effects were independent of oxidative stress and validated across multiple cell lines.

Discussion: This study demonstrates that ATP7B expression is controlled by reversible chromatin states, with HDAC activity acting as repressor. HDAC inhibition relieves this repression, increasing promoter acetylation and transcription. The knock-in reporter model provides a powerful tool to study control of gene expression at native gene loci. Clinically, these findings highlight opportunities to enhance ATP7B expression in WD and modulate its levels in platinum-resistant cancers to improve therapeutic outcomes.

Keywords: ATP7B, CRISPR/CAS9 Knock-In reporter, drug library, epigenetics

PS-46 \ Taksan Dirençli Prostat Kanseri ABCB1 Transkripsiyon Faktörlerinin Genomik Lokus Proteomikleri ile Haritalanması

Büşra Yıldırım¹, Selahattin Can Özcan², Umut Çağırıl³, Batuhan Altay¹, Ayça Acar¹, Ceyda Açılan⁴

¹Koç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi, Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

³Koç Üniversitesi, Fen ve Mühendislik Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Prostat kanseri (PCa) sıklıkla kastrasyona dirençli prostat kanseri (KRPK) evresine ilerler ve bu aşamada taksan bazlı kemoterapilerin etkinliği direnç gelişimi nedeniyle azalır. Bu direncin temel mekanizmalarından biri, ilaçların hücre içinde birikimini azaltan çoklu ilaç taşıyıcı proteini ABCB1 (MDR1)'in aşırı ekspresyonu olmasıdır. Her ne kadar ABCB1'in farmakolojik inhibisyonu taksan duyarlılığını geri kazandırabilse de immünolojik yan etkiler sınırlayıcıdır. Bu çalışma, ABCB1 ekspresyonunu düzenleyen yeni transkripsiyon faktörlerini ve kromatine bağlı proteinleri tanımlayarak KRPK'de taksan duyarlılığını geri kazandırabilecek terapötik hedefleri ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Gereç-Yöntem: ABCB1 promotöründeki düzenleyici ağı haritalanması için CASPEX (dCas9-APEX2 füzyonu) tabanlı genomik lokus proteomikleri yaklaşımı kullanıldı. ABCB1 transkripsiyon başlangıç bölgesini hedefleyen kılavuz RNA'lar tasarlanarak ChIP ile doğrulandı. Canlı hücrelerde CASPEX aracılı biyotinylasyon yapıldı, streptavidin ile saflaştırılan proteinler LC-MS/MS ile analiz edildi. Elde edilen proteinler MaxQuant ve DEP biyoinformatik boru hatları ile değerlendirildi, zenginleşme skorları, literatür desteği ve farklı kanserlerde ABCB1 ekspresyonu ile korelasyon kriterlerine göre filtrelendi. Önceliklendirilen adaylar shRNA ve CRISPR-Cas9 knockout deneyleriyle fonksiyonel olarak test edildi.

Bulgular: Kütle spektrometrisi ile 2873 biyotinylenmiş protein belirlendi; bunların 127'si ABCB1 lokusunda zenginleşmiş transkripsiyon faktörleriydi. On yeni aday düzenleyici önceliklendirildi. Bilinen ABCB1 düzenleyicilerinin yanı sıra DNA onarımı, kromatin yeniden şekillenmesi ve histon modifikasyonu ile ilişkili proteinler de saptandı. Fonksiyonel analizler, seçilen adayların ABCB1 ekspresyonu ve taksan yanıtını modüle ettiğini doğruladı.

Tartışma: Bu çalışma, ilaç direnci genlerinin düzenleyicilerini ortaya çıkarmak için lokusa özgü proteomiklerin güçlü bir strateji olduğunu göstermektedir. ABCB1 promotöründe tanımlanan yeni transkripsiyon faktörleri ve kromatin ilişkili proteinler, KRPK'de taksan direncinin epigenetik ve transkripsiyonel kontrolüne dair yeni bilgiler sunmaktadır. Bulgular, kemodirencin aşılması için hedefe yönelik stratejilerin geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, taksan direnci, ABCB1, genomik lokus proteomik, CASPEX

PS-46 \ Mapping ABCB1 Transcription Factors in Taxane-Resistant Prostate Cancer by Genomic Locus Proteomics

Büşra Yıldırım¹, Selahattin Can Özcan², Umut Çağırıl³, Batuhan Altay¹, Ayça Acar¹, Ceyda Açılan⁴

¹Koc University, Graduate School of Health Sciences, İstanbul, Türkiye

²Koc University, Research Center for Translational Medicine, İstanbul, Türkiye

³Koc University, School of Science and Engineering, Molecular Biology and Genetics Department, İstanbul, Türkiye

⁴Koc University, School of Medicine, İstanbul, Türkiye

Objectives: Prostate cancer (PCa) frequently progresses to castration-resistant prostate cancer (CRPC), where taxane chemotherapy loses efficacy due to resistance. A key mechanism of this resistance is the overexpression of the multidrug transporter ABCB1 (MDR1), which reduces intracellular drug accumulation. Although pharmacological inhibition of ABCB1 can restore sensitivity, it causes immunological side effects. This study aimed to identify novel transcription factors and chromatin-associated proteins regulating ABCB1 expression to reveal therapeutic targets that could resensitize CRPC to taxanes.

Materials-Methods: To map the regulatory landscape of the ABCB1 promoter, we used a genomic locus proteomics approach based on CASPEX (dCas9-APEX2). Guide RNAs targeting the ABCB1 transcription start site were designed and validated by ChIP. CASPEX-mediated proximity labeling was performed in living cells, followed by streptavidin pull-down and LC-MS/MS. Identified proteins were analyzed with MaxQuant/DEP pipelines and filtered using enrichment scores, literature evidence, and correlation with ABCB1 expression across cancers. Top candidates were functionally prioritized and validated via shRNA or CRISPR-Cas9 knockout assays to evaluate their contribution to taxane resistance.

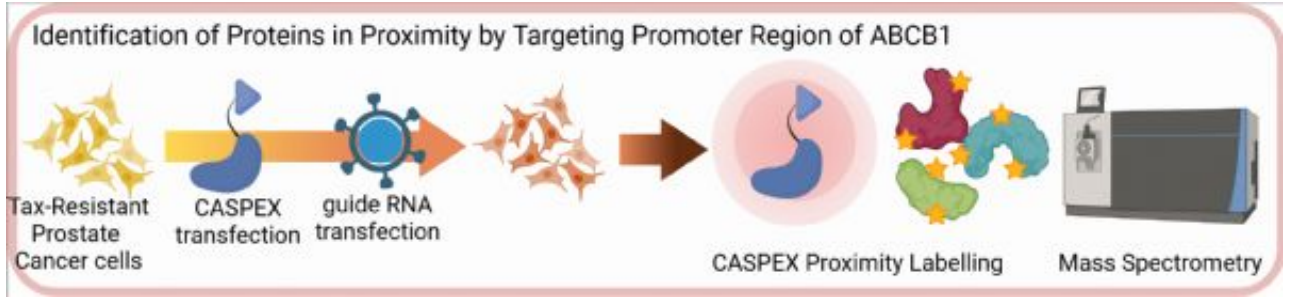
Results: Mass spectrometry identified 2873 biotinylated proteins, including 127 transcription factors enriched at the ABCB1 locus. Ten novel candidates with potential regulatory impact were prioritized. Known ABCB1 regulators, together with proteins involved in DNA repair, chromatin remodeling, and histone modification, were also recovered, supporting the specificity and robustness of the approach. Functional experiments confirmed the regulatory role of selected candidates in modulating ABCB1 expression and taxane response.

Discussion: This study establishes locus-specific proteomics as a powerful strategy to uncover regulators of drug resistance genes. The identification of novel transcription factors and chromatin-associated proteins at the ABCB1 promoter provides new insight into the epigenetic and transcriptional control of taxane resistance in CRPC. These findings highlight promising molecular targets for therapeutic intervention to overcome chemoresistance.

Keywords: Prostate cancer, taxane resistance, ABCB1, genomic locus proteomics, CASPEX

Caspex iş akışı

Caspex work flow



PS-47 \ CASPEX Yakınlık-Etiketleme Yöntemi ile ATP7B Promotorundaki Düzenleyici Faktörlerin Belirlenmesi

Umut Çağırıl¹, Büşra Yıldırım², Batuhan Altay², Ayça Acar², Neslihan Yüksel Çatal², Selahattin Can Özcan³, Ceyda Açılan⁴

¹Koç Üniversitesi, Fen ve Mühendislik Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik AD, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hücresel ve Moleküler Biyoloji ve Genetik AD, İstanbul, Türkiye

³Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM), İstanbul, Türkiye

⁴Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Amaçlar: ATP7B, bakır dengesinde kritik öneme sahip bakır taşıyıcı bir ATPazı kodlar. ATP7B'nin düzensizliği Wilson hastalığına katkıda bulunur ve kanserde sisplatin direncini etkiler. Bu çalışma, ATP7B promotorundaki transkripsiyonel düzenlemeyi, özellikle transkripsiyon başlangıç bölgesi (TSS) -3000 civarını incelemeyi ve ATP7B ekspresyonunu kontrol eden düzenleyici faktörleri tanımlamayı amaçladı.

Gereç-Yöntem: Genomik lokus proteomik analizi için, ATP7B TSS -3000 bp bölgesindeki 7 lokusu hedefleyen, kararlı CASPEX (CRISPR-dCas9-APEX2) eksprese eden hücre hatları üretildi. CASPEX'in hedef bölgelerdeki lokalizasyonu ChIP-qPCR ile doğrulandı. Doğrulanmanın ardından, yaşayan hücrelerde Biotin-Fenol ile biyotinyasyon reaksiyonları gerçekleştirildi ve zenginleştirilmiş proteinler streptavidin pulldown yöntemiyle saflaştırıldı. Örnekler ardından LC-MS/MS ile analiz edildi. Aday faktörler anlamlılık için katı tanımlama eşiklerine göre filtrelendi ve herkese açık ChIP-Seq ve transkripsiyon faktörü bağlanma veri tabanları kullanıldı.

Bulgular: Kütle spektrometrisi, ATP7B promotorunda zenginleşmiş, tekrarlanabilir bir aday düzenleyici protein seti tanımladı. Analiz, DNA onarımı ve oksidatif stres yanıtında rolü olan transkripsiyon faktörlerini ve kromatine bağlı proteinleri öne çıkardı. Bu analizden sonra MEN1, HOXB6, GATA6 ve TOX4 üzerinde odaklanıldı. TOX4 aşırı eksprese eden hücreler kullanılarak yapılan ChIP-qPCR, TOX4'ün ATP7B promotoruna doğrudan bağlandığını gösterdi.

Tartışma: Bu çalışma, ATP7B promotorundaki düzenleyici kompleksleri haritalamak için CASPEX'in güçlü bir strateji olduğunu ortaya koymaktadır. ChIP-qPCR ile yapılan doğrulama lokusa özgü hedeflemeyi teyit etti ve devamında yapılan proteomik analizler ATP7B transkripsiyonunu düzenleyebilecek yeni faktörleri tanımladı. MEN1, HOXB6, GATA6 ve özellikle TOX4'ün doğrulanmış promotor bağlanmasının, bu faktörlerin düzenleyici rolüne güçlü kanıt sağladığı gösterildi. Bu bulgular, bakır homeostazi ve kemodirençte ATP7B düzenlenmesini aydınlatmak için yeni ipuçları sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: ATP7B, transkripsiyonel düzenleme, CASPEX, genomik lokus proteomik, TOX4

PS-47 \ Identification of Regulatory Factors at the ATP7B Promoter Using CASPEX Proximity-Labeling

Umut Çağırıl¹, Büşra Yıldırım², Batuhan Altay², Ayça Acar², Neslihan Yüksel Çatal², Selahattin Can Özcan³, Ceyda Açılan⁴

¹Koç University, School of Science and Engineering, Department of Molecular Biology and Genetics, İstanbul, Türkiye

²Koç University, School of Medicine, Department of Cellular and Molecular Biology and Genetics, İstanbul, Türkiye

³Koç University Research Center for Translational Medicine (KUTTAM), İstanbul, Türkiye

⁴Koç University, School of Medicine, İstanbul, Türkiye

Objectives: ATP7B encodes a copper-transporting ATPase essential for copper balance. Dysregulation of ATP7B contributes to Wilson's disease and influences cisplatin resistance in cancer. This study aimed to interrogate transcriptional regulation at the ATP7B promoter, focusing on the transcription start site (TSS) -3000 region, and to identify regulatory factors that control ATP7B expression.

Materials-Methods: For genomic locus proteomics analysis, stable CASPEX (CRISPR-dCas9-APEX2) expressing cell lines targeting the ATP7B TSS -3000bp in 7 loci were generated. Successful localization of CASPEX to the target regions were verified by ChIP-qPCR. Following validation, biotinylation reactions were performed with Biotin-Phenol in living cells, and enriched proteins were purified using streptavidin pulldown. Samples were subsequently analyzed by LC-MS/MS. Candidate factors were filtered using stringent identification thresholds for significance, publicly available ChIP-Seq and TF-binding databases.

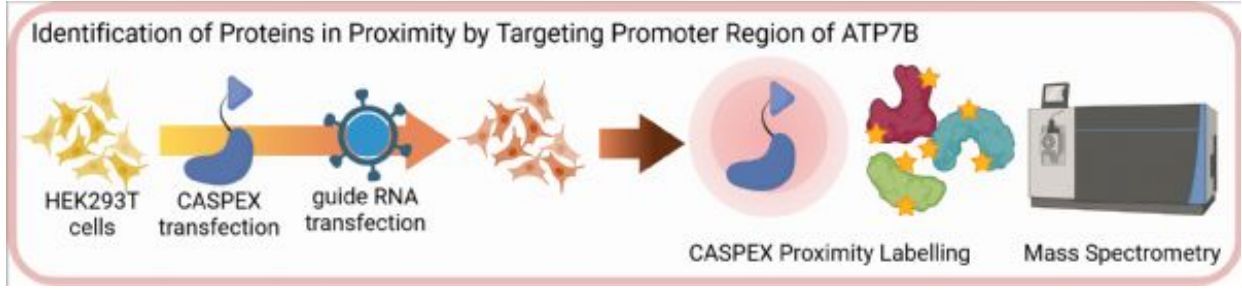
Results: Mass spectrometry identified a reproducible set of candidate regulatory proteins enriched at the ATP7B promoter. Analysis highlighted transcription factors and chromatin-associated proteins with roles in DNA repair and oxidative stress response. Following this analysis, we focused on MEN1, HOXB6, GATA6, and TOX4. Using TOX4 overexpression cells, ChIP-qPCR demonstrated that TOX4 directly localized to the ATP7B promoter.

Discussion: This work establishes CASPEX as a powerful strategy to map regulatory complexes at the ATP7B promoter. Verification by ChIP-qPCR confirmed locus-specific targeting, and downstream proteomic analyses identified novel factors potentially modulating ATP7B transcription. The focused validation of MEN1, HOXB6, GATA6, and TOX4—particularly the confirmed promoter binding of TOX4—provides strong evidence for their regulatory role. These findings offer new leads to elucidate ATP7B regulation in copper homeostasis and chemoresistance.

Keywords: ATP7B, transcriptional regulation, CASPEX, genomic locus proteomics, TOX4

Caspex iş akışı

Caspex work flow



PS-48 \ Mitochondriyal Hastalıklarda mtDNA Dizilemesinin Tanısal Faydası: Dört Olgunun Klinik ve Genetik Analizi

Hilal Şentürk¹, Güven Toksoy², Çağrı Güleç², Tuğba Kalaycı²,
Ayça Dilruba Aslanger², Evrim Komurcu Bayrak²,
Zehra Oya Uyguner², Asuman Gedikbaşı³

¹İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimleri AD, İstanbul, Türkiye

Amaç: Primer mitokondriyal hastalıklar (PMD), bozulmuş oksidatif fosforilasyon nedeniyle multisistemik tutulum gösteren karmaşık bozukluklardır. Heteroplazmi nedeniyle, mtDNA dizilemesi yapılabilen etkilenen dokulardan alınan örneklerde tanı verimi daha yüksektir; negatif sonuç durumunda kas dokusundan analiz önerilmektedir. Bu çalışmada, dört PMD olgusunda genotip-fenotip ilişkisinin ve heteroplazmi oranlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç-Yöntem: PMD ön tanısı ile dört olgu değerlendirildi. DNA izolasyonu için Olgu 1'de periferik kan, Olgu 2 ve 3'te hem periferik kan hem kas, Olgu 4'te yalnızca kas dokusu kullanıldı. mtDNA'nın 16.569 baz çifti, dört primer çiftiyle uzun PZR yöntemi kullanılarak (amplicon boyları; 5077, 4393, 5465, 5540 bp) çoğaltıldı ve ürünler saflaştırıldı. Dizileme için, Ion Xpress™ Plus Fragman Kütüphane Kiti kullanıldı. Ion S5™ platformunda dizileme gerçekleştirildi. Ion Torrent SS Varyant Çağırma programından elde edilen veriler, rCRS (NC_012920.1) referans genomu ve Mitomap veritabanı kullanılarak analiz edildi.

Sonuçlar: Olgu 1-3, laktik asidoz ve CK yüksekliği bulguları mevcut ayrıca, kas güçsüzlüğü, mitokondriyal diyabet, inme benzeri ataklar ve hipotiroidi gibi değişken bulgularla fenotipik heterojenite sergilemiştir. Olgu 1 ve 2'de MT-TL1 m.3243A>G patojenik varyantı saptandı. Heteroplazmi oranları Olgu 1'in kanında %31, Olgu 2'de periferik kanda %50 ve kas dokusunda %85 olarak tespit edildi. Olgu 3'te MT-TL1 geninde m.3302A>G varyantı saptandı; heteroplazmi her iki dokuda %10 olarak ölçüldü. Olgu 4'te kas dokusundan yapılan dizilemede MT-ATP6 geninde m.8993T>C homoplazik olarak saptandı.

Tartışma: MT-TL1 genindeki m.3243A>G ve m.3302A>G, MT-ATP6 genindeki m.8993T>C değişimleri MITOMAP'ta hastalık ilişkisi bildirilen patojenik varyantlardır. Literatürde m.3243A>G MELAS, MIDD, Leigh sendromu, SNHL, CPEO ve multiorgan disfonksiyon ile, m.3302A>G ilerleyici iskelet kası miyopatisi ve mitokondriyal diyabet ile, MT-ATP6 patojenik varyantı ise Leigh sendromu ve nörojenik kas güçsüzlüğü ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada saptanan mtDNA varyantları, olgulardaki klinik bulguları açıklamakta ve yeni nesil dizileme yaklaşımı, incelenen materyallerdeki heteroplazmi oranlarını saptamada hem tanısal hem de klinik takip açısından etkin bir yaklaşım sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mitokondriyal hastalıklar, mtDNA dizileme, heteroplazmi, genotip-fenotip korelasyonu

PS-48 \ Diagnostic Utility of mtDNA Sequencing in Mitochondrial Diseases: Clinical and Genetic Analysis of Four Cases

Hilal Şentürk¹, Güven Toksoy², Çağrı Güleç², Tuğba Kalaycı²,
Ayça Dilruba Aslanger², Evrim Komurcu Bayrak²,
Zehra Oya Uyguner², Asuman Gedikbaşı³

¹Istanbul University, Institute of Graduate Studies in Health Sciences, Istanbul, Türkiye

²Istanbul University, Istanbul Faculty of Medical, Department of Medical Genetics, Istanbul, Türkiye

³Istanbul University, Institute of Child Health, Department of Pediatric Basic Sciences, Istanbul, Türkiye

Objective: Primary mitochondrial diseases (PMDs) are heterogeneous disorders with multisystemic involvement due to impaired oxidative phosphorylation. Because of heteroplasm, the diagnostic yield of mitochondrial DNA (mtDNA) sequencing is higher in affected tissues; thus, muscle analysis is recommended when blood results are negative. This study aimed to evaluate genotype-phenotype correlations and heteroplasm levels in four patients with suspected PMD.

Materials-Methods: Four patients were included. DNA was isolated from peripheral blood in Case 1, from both blood and muscle in Cases 2 and 3, and from muscle only in Case 4. The 16,569 bp mtDNA was amplified by long-range PCR with four primer pairs (amplicon sizes: 5077, 4393, 5465, 5540 bp), purified, and sequenced using the Ion Xpress™ Plus Fragment Library Kit on the Ion S5™ platform. Variant calling was performed with the Ion Torrent Variant Caller, and data were analyzed against the rCRS (NC_012920.1) reference genome and MITOMAP database.

Results: Cases 1-3 showed lactic acidosis and elevated CK, along with features such as muscle weakness, mitochondrial diabetes, stroke-like episodes, and hypothyroidism, reflecting phenotypic heterogeneity. The MT-TL1 m.3243A>G pathogenic variant was found in Cases 1 and 2, with heteroplasm levels of 31% in blood (Case 1) and 50% in blood and 85% in muscle (Case 2). Case 3 carried the MT-TL1 m.3302A>G variant with heteroplasm levels of 10% in both tissues. Case 4 harbored the MT-ATP6 m.8993T>C variant, homoplasmically detected in muscle.

Discussion: The MT-TL1 m.3243A>G, MT-TL1 m.3302A>G, MT-ATP6 m.8993T>C variants are pathogenic changes listed in MITOMAP. Reported associations include MELAS, MIDD, Leigh syndrome, SNHL, CPEO, and multisystemic dysfunction for m.3243A>G; skeletal myopathy and mitochondrial diabetes for m.3302A>G; and Leigh syndrome with neurogenic weakness for m.8993T>C. The variants identified explain the clinical findings and highlight next-generation sequencing as an effective approach for detecting heteroplasm, with significant diagnostic and follow-up implications.

Keywords: Mitochondrial diseases, mtDNA sequencing, heteroplasm, genotype-phenotype correlation

PS-49 \ Oleuropeinin İnsan Dermal Fibroblast Hücrelerinde Anjiyogenez ve ECM Düzenleyici Genler Üzerindeki Etkisi

İrem Gündüz¹, Ayla Solmaz Avcıkurt¹, Sinem Gültekin Tosun¹

¹Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Balıkesir, Türkiye

Amaç: Bu çalışmanın amacı, insan dermal fibroblast hücrelerinde (HDFa) oleuropeinin ekstraselüler matriks (ECM) düzenleyici ve anjiyogenezle ilişkili genler üzerindeki düzenleyici etkilerini incelemektir. Özellikle MMP-9, FGF ve VEGF gen ekspresyon düzeyleri, oleuropeinin yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonu süreçlerine potansiyel katkılarını ortaya koymak amacıyla değerlendirilmiştir.

Gereç-Yöntem: HDFa hücreleri, LSGS içeren human fibroblast expansion basal medium içerisinde çoğaltılmıştır. Hücreler, 10 µg/mL oleuropein ile 24, 48 ve 72 saat süreyle muamele edilmiştir. Uygulama sürelerinin sonunda hücreler toplanarak pellet hâline getirilmiştir. Hücre pelletlerinden total RNA izolasyonu standart protokoller ile gerçekleştirilmiş ve cDNA sentezi yapılmıştır. MMP-9 (ECM düzenleyici) ve FGF ile VEGF (anjiyogenezle ilişkili) gen ekspresyonları, kantitatif real-time PCR (RT-qPCR) ile analiz edilmiştir. Deneyler en az üç bağımsız tekrar ile yürütülmüş ve veriler $p < 0,05$ değeri ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Oleuropein uygulaması, HDFa hücrelerinde zamana bağlı gen ekspresyon artışı sağlamıştır. 72. saatte kontrol grubuna kıyasla, VEGF ekspresyonu 2,39 kat, FGF ekspresyonu 1,91 kat, MMP-9 ekspresyonu 2,83 kat artış göstermiş ve tüm değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tartışma: Bulgular, oleuropeinin dermal fibroblastlarda hem ECM düzenleyici hem de anjiyogenezle ilişkili gen ekspresyonlarını artırarak yara iyileşmesini destekleyebileceğini göstermektedir. MMP-9 ekspresyonundaki artış, ECM'in yeniden şekillenmesini ve fibroblast göçünü kolaylaştırırken, FGF ve VEGF artışı hücresel proliferasyon ve yeni damar oluşumunu teşvik etmektedir. Bu sonuçlar, oleuropeinin antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinin yanı sıra fibroblast aktivitesini düzenleyerek dermal doku rejenerasyonuna katkı sağlayabileceğini ve biyomedikal uygulamalarda yara iyileşmesini hızlandırıcı potansiyele sahip olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anjiyogenez, ECM düzenlenmesi, fibroblast, oleuropein

PS-49 \ The Effect of Oleuropein on Angiogenesis and ECM-Regulatory Genes in Human Dermal Fibroblast Cells

İrem Gündüz¹, Ayla Solmaz Avcıkurt¹, Sinem Gültekin Tosun¹

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

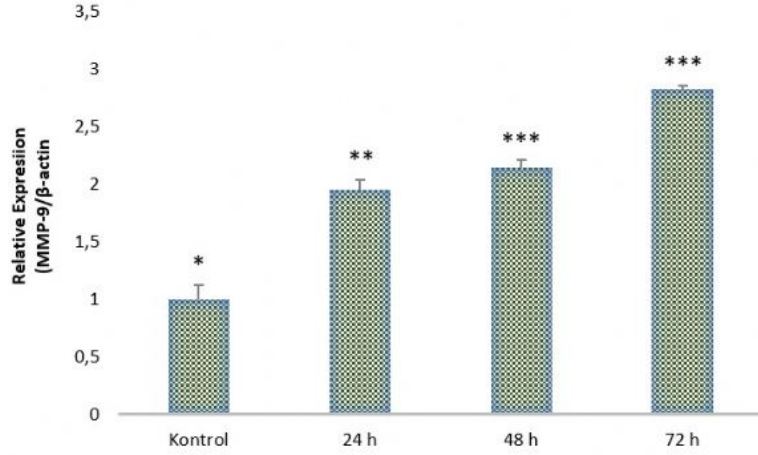
Objective: This study aimed to investigate the modulatory effects of oleuropein on extracellular matrix (ECM) regulatory and angiogenesis-related genes in human dermal fibroblast cells (HDFa). In particular, the expression levels of MMP-9, FGF, and VEGF were evaluated to elucidate the potential contributions of oleuropein to wound healing and tissue regeneration processes.

Materials-Methods: HDFa cells were cultured in human fibroblast expansion basal medium containing LSGS. Cells were treated with 10 µg/mL oleuropein for 24, 48, and 72 hours. At the end of each treatment period, cells were collected and pelleted. Total RNA was extracted from cell pellets using standard protocols, and complementary DNA (cDNA) was synthesized. Gene expression levels of MMP-9 (ECM regulatory) and FGF and VEGF (angiogenesis-related) were analyzed using quantitative real-time PCR (RT-qPCR). All experiments were performed in at least three independent replicates, and data were statistically analyzed with $p < 0.05$ considered significant.

Results: Oleuropein treatment induced a time-dependent increase in gene expression in HDFa cells. At 72 hours, compared with the control group, VEGF expression increased 2.39-fold, FGF expression increased 1.91-fold, and MMP-9 expression increased 2.83-fold, with all changes reaching statistical significance ($p < 0.05$).

Discussion: The findings indicate that oleuropein enhances both ECM regulatory and angiogenesis-related gene expression in dermal fibroblasts, thereby potentially supporting wound healing. The upregulation of MMP-9 may facilitate ECM remodeling and fibroblast migration, while increased FGF and VEGF levels promote cellular proliferation and neovascularization. These results suggest that oleuropein, in addition to its antioxidant and anti-inflammatory properties, may regulate fibroblast activity and contribute to dermal tissue regeneration, highlighting its potential as a bioactive agent for accelerating wound healing and tissue repair.

Keywords: Angiogenesis, ECM remodeling, fibroblast, oleuropein

Şekil 1 \ Figure 1

Şekil 1. Oleuropein'in HDFa hücrelerinde MMP-9 gen ekspresyonuna zamana bağlı etkisi. Veriler, üç bağımsız deneyin ortalama \pm standart sapma (SD) olarak sunulmuştur. Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık sırasıyla $*p < 0,05$, $**p < 0,01$ ve $***p < 0,001$ ile gösterilmiştir. Figure 1. Time-dependent effects of oleuropein on MMP-9 gene expression in HDFa cells. Data are presented as mean \pm standard deviation (SD) of three independent experiments. Statistical significance compared to the control group is indicated as $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, and $***p < 0.001$.

Tablo 1

Primer	Forward	Reverse
MMP-9	5'-TTCCAAACCTTTGAGGGCGA -3'	5'-CAAAGGCGTCGTCAATCACC-3'
VEGF	5'-AGGAGGAGGGCAGAATCATCA-3'	5'-CTCGATTGGATGGCAGTAGCT-3'
FGF	5'-GGAGAAGAGCGACCCTCACATCA-3'	5'-GCCAGGTAACGGTTAGCACACACT-3'
β -actin	5'-CCAACCGCGAGAAGATGA-3'	5'-CCAGAGCGTACAGGGATA-3'

Gen ekspresyon analizi için kullanılan primer dizileri

Table 1

Primer	Forward	Reverse
MMP-9	5'-TTCCAAACCTTTGAGGGCGA -3'	5'-CAAAGGCGTCGTCAATCACC-3'
VEGF	5'-AGGAGGAGGGCAGAATCATCA-3'	5'-CTCGATTGGATGGCAGTAGCT-3'
FGF	5'-GGAGAAGAGCGACCCTCACATCA-3'	5'-GCCAGGTAACGGTTAGCACACACT-3'
β -actin	5'-CCAACCGCGAGAAGATGA-3'	5'-CCAGAGCGTACAGGGATA-3'

Primer sequences used for gene expression analysis

PS-50 \ Treacher Collins Sendromunda Pediatrik Kardiyak Komplikasyon ve Erişkin Psikososyal Yükün Karşılaştırmalı Değerlendirmesi

Hilal Türk Yardım¹, Gül Ölçek¹

¹Istanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji AD, İstanbul, Türkiye

Amaç: Treacher Collins Sendromu (TCS), çoğunlukla TCOF1 gen mutasyonları ile ilişkili, otozomal dominant geçişli nadir bir kraniyofasiyal sendromdur (Splendore ve dig., 2000). Klinik spektrum; işitme kaybı, yüzçene anomalileri, oftalmolojik bulgular ve nadiren kardiyovasküler komplikasyonları içerir (Trainor & Dixon, 2013). Bu çalışmada, mitral kapak yetmezliği bulunan 7 yaşındaki bir çocuk olgu ile 25 yaşındaki erişkin bir olgunun karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Odyolojik test sonuçları, kraniyofasiyal bulgular ve sistemik veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edilmiştir. Çocuk olgunun kardiyak değerlendirilmesi ekokardiyografi raporlarına, erişkin olgunun psikososyal değerlendirmesi ise Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) sonuçlarına dayandırılmıştır. Bulgular literatürde bildirilen verilerle karşılaştırılmıştır (Posnick ve dig., 2010).

Bulgular: Her iki olguda da bilateral iletim tipi işitme kaybı ve belirgin kraniyofasiyal anomaliler saptanmıştır. Çocuk olguda ayrıca mitral kapak yetmezliği, artikülasyon bozukluğu ve beslenme güçlüğü gözlenmiştir. Erişkin olguda maloklüzyon, gömülü 20 yaş dişleri ve BDÖ'de hafif depresif belirtiler öne çıkmıştır. Çocuk olgudaki kardiyak bulgular, literatürde nadiren bildirilen komplikasyonlarla uyumludur. Erişkin olguda ise uzun dönemli sosyal zorlukların psikolojik duruma yansıdığı belirlenmiştir.

Sonuç: Bu karşılaştırma, TCS'nin pediatrik dönemde sadece cerrahi ve işitsel müdahalelerle sınırlı olmadığını; kardiyak izlemin de gerekli olduğunu göstermektedir. Erişkin olgu ise sendromun uzun dönemli psikososyal yükünü ortaya koymaktadır. Bulgular, Vincent ve dig. (2016) tarafından bildirilen serilerle uyumlu olup, TCS'nin multisistemik ve yaşam boyu izlem gerektiren bir sendrom olduğunu desteklemektedir. Bu çalışma, farklı yaş dönemlerinden iki olgunun karşılaştırılmasıyla TCS'nin klinik çeşitliliğini vurgulayan az sayıdaki bildiriden biridir.

Anahtar Kelimeler: Treacher collins sendromu, TCOF1 gen mutasyonu, işitme kaybı, kardiyak komplikasyon, psikososyal yük

PS-50 \ Comparative Evaluation of Pediatric Cardiac Complication and Adult Psychosocial Burden in Treacher Collins Syndrome

Hilal Türk Yardım¹, Gül Ölçek¹

¹Istanbul Medipol University, Faculty of Health Sciences, Department of Audiology, İstanbul, Türkiye

Aim: Treacher Collins Syndrome (TCS) is a rare craniofacial disorder, mostly associated with TCOF1 gene mutations and inherited in an autosomal dominant manner (Splendore et al., 2000). The clinical spectrum includes hearing loss, craniofacial anomalies, ophthalmological findings, and, rarely, cardiovascular complications (Trainor & Dixon, 2013). This study aimed to compare a 7-year-old pediatric case with mitral valve insufficiency and a 25-year-old adult case to emphasize age-related clinical variability.

Materials-Methods: Audiological findings, craniofacial characteristics, and systemic data were retrospectively obtained from patient records. The pediatric case was evaluated using echocardiography, while the adult case was assessed with the Beck Depression Inventory (BDI). Findings were compared with previously reported series (Posnick et al., 2010).

Results: Both cases presented bilateral conductive hearing loss and prominent craniofacial anomalies. The pediatric case additionally exhibited mitral valve insufficiency, articulation disorder, and feeding difficulties. The adult case showed malocclusion, impacted wisdom teeth, and mild depressive symptoms on the BDI. The cardiac complication observed in the pediatric case is consistent with rarely reported findings in TCS. In contrast, the adult case reflected long-term psychosocial challenges associated with craniofacial differences and hearing impairment.

Conclusion: This comparison highlights that TCS requires not only surgical and audiological interventions during childhood but also systematic follow-up addressing cardiac and psychosocial dimensions. The pediatric case underscores the importance of cardiac monitoring, while the adult case demonstrates the psychosocial burden of long-term disease management. In line with Vincent et al. (2016), these findings support the multisystemic and lifelong nature of TCS. This report is among the few comparative analyses emphasizing the clinical diversity of TCS across different age groups.

Keywords: Treacher collins syndrome, TCOF1 gene mutation, hearing loss, cardiac complication, psychosocial burden

PS-51 \ *In Vitro* Yara İyileşme Modelinde Toksik Olmayan Doz *In Vivo* Modelde Toksik İnflamatuar Yanıt Oluşturabilir: Fumarik Asit Üzerine Bir Gözlem

Feyza Bengül¹, Nur Damla Korkmaz², Ali Asram Sağıroğlu³, Fatma Kaya Dağistanlı⁴, Fahri Akbaş², İlhan Onaran⁴

¹Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul, Türkiye

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul Türkiye

³İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji AD, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul, Türkiye

Fumarik asit (FA) terapötik amaçlarla farklı hastalıklarda kullanılan bir bileşiktir. *In vitro* yara modelinde 100 µM FA' in sıçan dermal fibroblast hücrelerinin migrasyonunu artırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Ancak bileşiğin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin *in vivo* çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda fumarik asitin *in vivo* akut ve streptozotosinle indüklenen tip 2 diyabet modeliyle kronik yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

Çalışmada Sprague-Dawley sıçanlar dört gruba ayrıldı: 1) Diyabetik Kontrol, 2) Diyabetik Tedavi, 3) Diyabetik-olmayan Kontrol, 4) Diyabetik-olmayan Tedavi. Streptozotosinle (65 mg/kg) diyabetik modeller oluşturulduktan sonra tüm deneklerde anestezi altında biyopsi punch aracılığıyla sırt orta hattına üçer adet 1 cm² eksizyonel yara oluşturuldu. Tedavi gruplarına 48 saatte bir 100 µM FA içeren pomad; kontrol gruplarına FA içermeyen pomad topikal olarak uygulandı. Deney sonunda (14.gün) tüm sıçanlar sakrifiye edildi. Yara iyileşmesi 3,7 ve 14. günlerde biyopsi alınmadan yara alanı ölçümüyle ImageJ programı kullanılarak izlendi. 3,7 ve 14. günlerde sırasıyla birer yaradan biyopsiyle alınan derilerde Hematoksilin-Eozin, Masson-Trikrom ve Sirius Red kullanılarak yapılan histokimyasal boyama ile epitelizasyon, fibroblast proliferasyonu, vaskülerizasyon ve inflammatuar hücre infiltrasyonunun takibi yapıldı. Yara iyileşmesi süreci Ehrlich-Hunt skorlama sistemiyle iki farklı bağımsız araştırmacı tarafından değerlendirildi.

Yara alanları günlere göre incelendiğinde *in vitro* sonuçlarla uyumlu olarak tedavi gruplarında kontrol gruplarına kıyasla etkili bir kapanma gözlemlendi. 7.günde yara alanı kontrole kıyasla istatistiksel olarak diyabetik-olmayan FA tedavi grubunda %19 ve diyabetik FA tedavi grubunda %32 oranında hızlı kapandı (p<0,05). Yara alanlarının mikroskopik incelemelerinde tedavi gruplarında yara alanının hızlı şekilde kapanmasına rağmen inflammatuar hücre infiltrasyonunun kontrol grubuna kıyasla artmış olduğu görüldü (p<0,05). Deney sonlandırıldıktan sonra otopsi sırasında tedavi gruplarında yaygın vasküler konjesyon gözlemlendi. Bulgular, topikal FA tedavisinin yara iyileşmesini hızlandırdığını ancak; *in vitro* çalışmada uygulanan toksik olmayan optimum dozun; bizim *in vivo* çalışmamızda neden olduğu inflammatuar yanıt ile sistematik toksik etki oluşturabileceğine dair kanıt sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fumarik asit, yara iyileşmesi, inflamasyon, Tip 2 diyabet

PS-51 \ Non-Toxic Dose in *In Vitro* Wound Healing Model May Induce Toxic Inflammatory Response in *In Vivo* Model: An Observation on Fumaric Acid

Feyza Bengül¹, Nur Damla Korkmaz², Ali Asram Sağıroğlu³, Fatma Kaya Dağistanlı⁴, Fahri Akbaş², İlhan Onaran⁴

¹Haliç University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İstanbul, Türkiye

²Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul University-Cerrahpaşa, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, İstanbul, Türkiye

⁴ İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, İstanbul, Türkiye

Fumaric acid (FA) is a compound used for therapeutic purposes in various diseases. *In vitro* studies have shown that 100 µM FA has been shown to accelerate wound healing. However, the effects of the compound on wound healing need to be evaluated *in vivo*. In our study, we aimed to investigate the effects of fumaric acid on acute and chronic wound healing *in vivo*.

In the study, Sprague-Dawley rats were divided into four groups: 1) Diabetic Control, 2) Diabetic Treatment, 3) Non-Diabetic Control, 4) Non-Diabetic Treatment. After creating diabetic models with STZ(65 mg/kg), three 1cm² excisional wound models were created on the back. The treatment groups were topically applied with an pomade containing 100 µM FA every 48 hours; the control groups were applied with an pomade without FA. Wound healing was monitored by measuring the wound area on days 3, 7, 14. Samples obtained by biopsy on these days were histochemically stained to observe epithelialization, fibroblast proliferation, vascularization, and inflammatory cell infiltration and were evaluated by two independent researchers using the Ehrlich-Hunt scoring system.

When wound areas were examined by day, rapid closure was observed in the treatment groups compared to the control groups, consistent with *in vitro* results. On day 7, wound closure was statistically faster by 19% in the non-diabetic FA treatment group and by 32% in the diabetic FA treatment group compared to the control (p<0.05). Microscopic examination of the wound areas revealed that, despite rapid closure in the treatment groups, inflammatory cell infiltration was increased compared to the control group (p<0.05). Widespread vascular congestion was observed in the treatment groups during autopsy.

The findings suggest that topical FA treatment accelerates wound healing; however, the non-toxic optimal dose used in the *in vitro* study may cause a systemic toxic effect due to the inflammatory response it induced in our *in vivo* study.

Keywords: Fumaric acid, wound healing, inflammation, type 2 diabetes

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2022-36515

XIX. TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ

27-30 Ekim 2025

PROF. DR. ASİM CENANİ GENÇ ARAŞTIRMACI ÖDÜLÜ
BAŞVURAN ÇALIŞMALAR

Ad Soyad: Onur Bender**Doktora Derecesini aldığı tarih:** 17.08.2020**Görev yaptığı Kurum:** Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü**Kısa özgeçmiş:**

Onur Bender, doktora derecesini 2020 yılında Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü'nden almıştır. Doktora sonrasında çalışmalarına aynı enstitüde devam etmiş ve deneysel terapötikler ile moleküler tıp alanlarında çok sayıda ulusal ve uluslararası projede araştırmacı ve yürütücü olarak görev almıştır. Araştırmaları özellikle kansere karşı özgün ilaç adayı moleküllerin geliştirilmesi, bu moleküllerin moleküler etki mekanizmalarının aydınlatılması ve hastalıkların moleküler patofizyolojilerinin araştırılması üzerine yoğunlaşmaktadır. Ayrıca, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde misafir öğretim üyesi olarak dersler vermektedir. Akademik faaliyetlerinin yanı sıra, saygın dergilerde editöryal kurul üyelikleri ve çok sayıda hakemlik ödülleri sahibidir. 2016 yılından bu yana Tıbbi Biyoloji ve Genetik Derneği üyesi olan Dr. Bender, bilimsel topluluklarda aktif rol almaya devam etmektedir.

Sunum Başlığı: Oksindol Türevlerinden Yeni Nesil İlaç Adayları: Hematolojik ve Solid Kanser Modellerinde Seçici Etkinlik ve Translasyonel Potansiyel

Sunum Özeti:

Kanser tedavisinde hedefe yönelik küçük moleküllerin geliştirilmesi, translasyonel araştırmaların en yenilikçi alanlarından biridir. Bu kapsamda, oksindol türevlerinden oluşan özgün bir bileşik kütüphanesi tasarlanmış, sentezlenmiş, karakterize edilmiş ve hem hematolojik maligniteler hem de solid tümör modellerinde kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir.

Hematolojik modellerde, 18 türev hücre temelli taramalara tabi tutulmuş ve özellikle FLT3-ITD mutasyonu taşıyan MV4-11 hücrelerinin büyümesi %83-91 oranında baskılanırken, yabancı tip hücrelerde minimal etki gözlenmiş, böylece iki kata varan seçici inhibisyon sağlanmıştır. Yüksek çözünürlüklü protein profillemeye analizlerine göre en güçlü adaylardan 5a bileşiği, büyüme faktörlerinde (IGFBP-2, -4) azalma, apoptotik inhibitörlerde (Survivin, p21)

baskılanma ve stres yanıt proteinlerinde (HSP ailesi, TNF- β) artış ile hücre ölümü tetiklemiştir. Mekanistik düzeyde, etkin bileşikler FLT3 kinazını düşük mikromolar aralıkta inhibe etmiş; moleküler modelleme çalışmaları, ATP bağlanma bölgesinde yüksek stabilite ile etkileşim kurduklarını doğrulamıştır. Solid tümör modellerinde, aynı bileşikler NCI-60 kanser

panelinde taranmış ve 6j bileşiği ER+ meme kanserine karşı belirgin ve seçici etki göstermiştir.

Normal meme hücrelerinde toksisite saptanmamış, morfolojik analizler sitostatik etkiyi desteklemiştir. In vivo olarak östrojen uyarımlı olgunlaşmamış sıçan modelinde uterin ağırlıkta %38 azalma, in vitro koşullarda ise ER- α reseptörlerinde %62 inhibisyon elde edilmiştir. Moleküler dinamik simülasyonları, 6j-ER- α kompleksinin yüksek stabiliteye sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Sonuç olarak, bu çalışmalar ortak yapısal temellerden yola çıkarak farklı kanser tiplerine yönelik özgün ve seçici küçük moleküllerin geliştirilmesini

ortaya koymaktadır. Hem hematolojik maligniteler hem de solid tümörlerde elde edilen bu bulgular, translasyonel onkolojide farmasötik formülasyonlara taşıyabilecek güçlü ilaç adayları sunmaktadır.

Ad Soyad: Belma Gözde Özdemir**Doktora Derecesini aldığı tarih:** PhD candidate ,28 Mayıs 2025**Görev yaptığı Kurum:** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü , Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Bölümü, Konya, Türkiye**Kısa özgeçmiş:**

23.05.1991 doğumluyum. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi mezunuyum. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde ihtisas yaptım. Şuan son sene Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinde jinekolojik onkoloji bölümünde yandal uzmanlığı yapmaktayım. Ayrıca Tıbbi Biyoloji Bölümünde doktora yapıyorum.

Sunum Başlığı: HOTAİR-miR34A-CCND1 Eksenini: BRCA1 Mutasyonlu Yumurtalık Kanseri Fonksiyonel ve Klinik AnalizBelma Gözde Özdemir^{1,2}, Ahmet Bilgi¹, Çetin Çelik¹, Hilal Ankoğlu²¹Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Konya, Türkiye²Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Konya, Türkiye

Amaç: Over kanseri, jinekolojik kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir. BRCA1 mutasyonu taşıyan hastalarda DNA çift zincir kırık onarımı ve homolog rekombinasyon yetersizliği bozulmuş olup, bu durum tümör biyolojisini, tedavi yanıtını ve prognozu önemli ölçüde etkilemektedir. mRNA-miRNA-lncRNA etkileşimlerine dayalı rekabetçi endojen RNA (ceRNA) ağları klinik açıdan giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu çalışma, BRCA1 mutasyonu olan yumurtalık kanseri dokularında ve uygun karşılaştırma gruplarında HOTAİR-miR-34a-CCND1 dağılımının daha net anlaşılmasını, ceRNA ifadesinin fonksiyonel olarak belirlenmesini ve bu değişimlerin büyümeyi hangi biyolojik yollarla teşvik ettiğinin açıklanmasını sağlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, yüksek dereceli seröz over kanseri (HGSOC) için transkriptomik ve klinik veriler TCGA-OV kohortundan elde edilmiştir. Klinik bilgiler ve RNA-seq ifade profilleri, TCGAbiolinks (v2.28.3) paketi kullanılarak GDC portalından indirilmiştir. Gen ifade analizleri, normalize edilmiş sayılar kullanılarak edgeR (v3.42.4) ile gerçekleştirilmiştir. Diferansiyel olarak ifade edilen genlerin fonksiyonel yorumu ve yol zenginleştirme analizi, clusterProfiler (v4.10.0) ve org.Hs.eg.db (v3.21.0) kullanılarak yapılmıştır; KEGG analizi için enrichKEGG fonksiyonu uygulanmıştır.

Bulgular: HOTAİR-miR-34a-CCND1 eksenini, BRCA1 mutasyonu olan yumurtalık kanseri hastalarında farklı ifade profilleri sergilemektedir. Ancak, Kaplan-Meier sağkalım analizleri anlamlı bir sağkalım farkı göstermemiştir ($p > 0.05$). KEGG yol analizi, bu genlerin özellikle kansere bağlı mikroRNA yollarında yer aldığını göstermiştir. HOTAİR-miR-34a-CCND1 eksenini teorik olarak tümör progresyonunda önemli bir rol oynasa da, bu genlerin ifade seviyeleri ile sağkalım arasında analiz edilen BRCA1 mutasyonlu over kanseri hastalarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte, yol zenginleştirme analizi bu genlerin kansere ilişkin çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç: HOTAİR-miR-34a-CCND1 eksenini, BRCA1 mutasyonlu yumurtalık kanserinde aday bir prognostik biyomarkerdir; HOTAİR hedefli yaklaşımlar veya miR-34a replasmanı, PARP inhibitörleri ve CDK4/6 inhibitörleri ile rasyonel kombinasyonlar için biyolojik bir temel sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: BRCA 1, CCND1, HOTAİR, Over kanseri**HOTAİR-miR34A-CCND1 Axis: Functional and Clinical Analysis in BRCA1 Mutated Ovarian Cancer**Belma Gözde Özdemir^{1,2}, Ahmet Bilgi¹, Çetin Çelik¹, Hilal Ankoğlu²¹Selçuk University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Konya, Türkiye²Selçuk University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Konya, Türkiye

Objectives: Ovarian cancer is a leading cause of gynecological cancer death. Patients carrying mutations in BRCA1 exhibit impaired DNA double-strand break repair and homologous recombination deficiency, significantly impacting tumor biology, treatment responses, and prognosis. Competing endogenous RNA (ceRNA) networks based on mRNA-miRNA-lncRNA interactions are gaining increasing clinical importance. This study provides a clearer understanding of the HOTAİR-miR-34a-CCND1 distribution in BRCA1-fed ovarian cancer tissues and appropriate comparison groups, functionally conferring ceRNA expression, and elucidating the biological pathways by which these resulting changes promote growth.

Materials and Methods: In this study, transcriptomic and clinical data for high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) were obtained from the TCGA-OV cohort. Clinical information and RNA-seq expression profiles were downloaded from the GDC portal with the TCGAbiolinks (v2.28.3) package. Gene expression analyses were performed with edgeR (v3.42.4) using normalized counts. Functional interpretation of differentially expressed genes and pathway enrichment analysis were performed using clusterProfiler (v4.10.0) and org.Hs.eg.db (v3.21.0); the enrichKEGG() function was applied for KEGG analysis.

Result: The HOTAİR-miR34A-CCND1 axis exhibits different expression profiles in patients with BRCA1-mutated ovarian cancer. However, Kaplan-Meier survival analyses did not reveal a significant survival difference ($p > 0.05$). KEGG pathway analysis showed that these genes are involved explicitly in cancer-associated microRNA pathways. While the HOTAİR-miR34a-CCND1 axis theoretically plays a vital role in tumor progression, no significant correlation was found between the expression levels of these genes and survival in the analyzed BRCA1-mutant ovarian cancer patients. However, pathway enrichment analysis suggests that these genes may be involved in various biological processes associated with cancer.

Conclusion: The HOTAİR-miR-34a-CCND1 axis is a candidate prognostic biomarker in BRCA-mutant ovarian cancer; HOTAİR-targeted approaches or miR-34a replacement may provide biological grounds for rational combinations with PARP inhibitors and CDK4/6 inhibitors.

Keywords: BRCA 1, CCND1, HOTAİR, Ovarian cancer

Ad Soyad: Kübra Çiğdem Pekkoç Uyanık**Doktora Derecesini aldığı tarih:** 10.03.2021**Görev yaptığı Kurum:** Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı**Kısa özgeçmiş:**

Dr. Kübra Çiğdem Pekkoç Uyanık, 1990 yılında İstanbul'da doğdu. İstanbul Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nü 2012 yılında tamamladı. Yüksek lisansını ise İstanbul Üniversitesi Genetik Anabilim Dalı'nda 2016 yılında tamamladı. Yüksek lisans eğitimi sırasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ve Tıbbi Biyoloji Anabilim dallarında rotasyon eğitimleri aldı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda otizm üzerine moleküler genetik çalışmaları yaptı. 2015 yılında Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na Araştırma Görevlisi olarak atanarak akademik kariyerine başladı. Dr. Pekkoç Uyanık, 2020 yılında İstanbul Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı'ndan doktora derecesini (PhD) aldı. Doktora eğitimi sırasında İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Enstitüsü'nde koroner hastalıklar üzerine moleküler genetik çalışmalarda bulunmuştur. Doktora eğitimi sonrası, Nörolojik, Endokrinolojik, Psikiyatrik ve Enfeksiyon Hastalıkları alanlarındaki farklı çalışma gruplarında TÜSEB ve BAP destekli akademik çalışmalar yürütmekte ve yer almaktadır. Akademik görevinin ve çalışmalarının yanı sıra, 2020 yılından itibaren Haliç Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) biriminde Koordinatör Yardımcısı olarak görev yapmaktadır. Mart 2021'de Dr. Pekkoç Uyanık, Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na Dr. Öğr. Üy. olarak atanmıştır. Aynı yıl, Dr. Öğr. Üy. Pekkoç Uyanık, Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Dekan Yardımcısı olarak görev almıştır. 2023 yılından beri Haliç Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Ön Değerlendirme Komisyon Üyesi, 2024 yılından itibaren ise Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Fakülte Kurulu Üyesidir. Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Uzmanı, Op. Dr. Orkun Uyanık ile evli olup, bir çocuğu annesidir.

Sunum Başlığı: Next-generation sequencing of CCR5, CXCR4, IFNAR1 variants in relation to HIV-1 disease progression and response**Sunum Özeti:**

HIV, which causes acquired immune deficiency syndrome (AIDS), invades the host cell via the CD4 receptor and CCR5 or CXCR4 co-receptors. Interferons induced early in HIV infection induce an antiviral defense mechanism through IFNAR signaling. Our study aimed to examine the relationship between CCR5, CXCR4, and IFNAR1 gene variations as a risk factor in HIV + patients and their response to their clinical parameters. Targeted next generation sequencing (tNGS) was used to perform molecular genotyping analysis of the CCR5, CXCR4, and IFNAR1 genes in genomic DNA from 22 HIV + patients and 25 healthy individuals as controls. We detected 13 rare mutations in the study, including 3 missense, 1 synonymous, 2 5'UTR, 4 3'UTR, and 1 frameshift variation. We also analyzed 6 common variants in the IFNAR1 and CXCR4 genes. HIV + patients carrying the homozygous TT genotype of the IFNAR1 intronic rs2856973:T > A variant had higher CD4 + T cell counts compared with patients carrying the TA + AA genotypes of the rs2856973 variant in the naive and first month of the ART ($p = 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). Similarly, participants receiving ART with a TT genotype of rs2856973:T > A

showed a significantly higher CD4 + T cell count in the third month ($p = 0.001$). Patients carrying the homozygous wild-type genotype of the CXCR4 intronic rs2680880:A > T SNP had lower CD4 + T cell count compared with subjects carrying the AT + TT mutant genotypes of rs2680880:A > T in the naive and first-month period ($p = 0.015$ and $p = 0.025$, respectively). Our results demonstrate that intronic variations in the IFNAR1 rs2856973:T > A and CXCR4 rs2680880:A > T genes can contribute to modifications in HIV progression and CD4 + T recovery under ART.