

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ BİR İLAÇ HEDEFİ OLARAK PROTEİN DEVİR HIZININ
(RİBOZOM- PROTEAZOM YOLAKLARI) GENOMİK VERİ
TABANLARINDA SORGULANMASI VE *IN-SILICO*
VALİDASYONU İLE KLİNİĞE TRANSLASYONU

Asım LEBLEBİCİ
ORCID: 0000-0002-5197-6631

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
Translasyonel Onkoloji Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

İZMİR
NİSAN 2024

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2017970107

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ BİR İLAÇ HEDEFİ OLARAK PROTEİN DEVİR HIZININ
(RİBOZOM- PROTEAZOM YOLAKLARI) GENOMİK VERİ
TABANLARINDA SORGULANMASI VE *IN-SILICO*
VALIDASYONU İLE KLİNİĞE TRANSLASYONU

Asım LEBLEBİCİ
ORCID: 0000-0002-5197-6631

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI

Translasyonel Onkoloji Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yasemin BAŞBINAR

ORCID: 0000-0001-9439-2217

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından 2021.KB.SAG.060 proje numarası ile desteklenmiştir. Ayrıca TÜBİTAK 2211A Yurt İçi Doktora Burs Programı, 2214 Yurt Dışı Doktora Araştırma Burs Programı ve 100/2000 YÖK Doktora Bursu kapsamında desteklenmiştir.

İZMİR
NİSAN 2024

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “Yeni Bir İlaç Hedefi Olarak Protein Devir Hızının (Ribozom- Proteazom Yolakları) Genomik Veri Tabanlarında Sorgulanması ve *In-silico* Validasyonu ile Kliniğe Translasyonu” başlıklı doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeler, akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Asım LEBLEBİCİ

01.03.2024

TEŞEKKÜR

Doktora eğitim sürecimde bilgi, deneyim ve akademik desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olduğunu hissettiren, olgulara farklı bakış açısıyla yaklaşmayı ve yeni fikirler üretme konusunda yol göstericiliği ile örnek aldığım değerli tez danışman hocalarım Prof. Dr. Yasemin BAŞBINAR ve Prof. Dr. Ender Berat ELLİDOKUZ'a,

Kendilerinden çok şey öğrendiğim ve akademik sürecime önemli katkılar veren değerli hocalarım Prof. Dr. Nur OLGUN'a, Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a, Prof. Dr. Femin YALÇIN KÜÇÜKBAYRAK'a, Doç. Dr. Zerrin IŞIK'a, Doç. Dr. Gizem ÇALIBAŞI KOÇAL'a, Doç. Dr. Altuğ KOÇ'a, Uz. Dr. Hatice Çilem BİNİCİER'e, Doç. Dr. Nuri YILDIRIM'a,

Doktora çalışmaları ile tanışma fırsatı bulduğum, hep desteklerini gördüğüm Translasyonel Onkoloji Anabilim dalındaki değerli arkadaşlarım Tolga, Nazlı, Beste, Caner, Hasan, Özge, Aslıhan, Koray, Ecenur, Ezgi ve lisans yıllarımdan itibaren desteği ile yanımda olan Mustafa'ya,

100/2000 YÖK Doktora Burs Programı, TÜBİTAK 2211/A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı ve TÜBİTAK 2214-A Yurt Dışı Doktora Sırası Araştırma Burs Programı kapsamında çalışmalarımı destekleyen yetkili kurumlara katkılarından ötürü teşekkür ederim.

İyi ve kötü günde yanımda olan, sevgi ve sabırları ile desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Asım LEBLEBİCİ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Kolorektal Kanser	2
2.2 Kolorektal Kanserin Moleküler Temeli.....	2
2.3 Ubiquitin-Proteazom Yolakları	4
2.4 Transkriptom (RNA sekanslama) Analizi	5
2.5 Genomik veri portallarına erişim için kullanılacak R ve Python paketleri.....	9
2.6 Diferansiyel Gen Ekspresyon Analizi	9
2.7 Gen seti zenginleştirme analizi	10
2.8 İlaç Gen ve Yolak Anlamlandırma Analizi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Araştırmanın Tipi.....	25
3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı	25
3.3. Araştırmanın Örneklemi.....	25
3.4. Çalışma Materyali.....	25
3.5. Araştırmanın değişkenleri	26
3.6. Veri Toplama Araçları.....	26
3.7. Çalışmada program ve yazılımlar	27
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi	27
3.9. <i>In-silico</i> analizler	28
3.10. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	29
3.11. Etik Kurul Onayı.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Ubiquitin-proteazom ile ilgili genlerin seçimi.....	31
4.2. Kolon Kanseriinde Ubiquitin-Proteazom ilişkili Genler Etkileşim Ağının Oluşturulması	32
4.3. Diferansiyel gen ekspresyon analizi	33
4.4. Gen koekspresyon (Coexpresssion) Ağ Analizi.....	33
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
7. KAYNAKLAR	48
8. KATKI	63

9.	ÖZGEÇMİŞ.....	64
----	---------------	----



TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Omikler ve ilgili oldukları alanlar.....	6
Tablo 2. Kamuya açık genomik veri portalları.....	9
Tablo 3. Genomik veri portallarına erişim için kullanılabilecek R ve Python paketleri	9
Tablo 4. Fonksiyonel gen seti zenginleştirme web araçları ve R paketleri	18
Tablo 5. İlaçla ilgili veritabanları	24
Tablo 6. Araştırma planı	25
Tablo 6. Kullanılan analiz ortamı ve paketler	27
Tablo 7. HGNC’de tanımlanmış olan UPP yolağı genleri.....	31
Tablo 8. WGCNA modüllerinde bulunan gen sayıları.....	36
Tablo 9. Grup karşılaştırmalarında KEGG yolak sonuçlarına göre genlerin ekspresyon durumunun değişimi tablolarda	39
Tablo 10. Grup karşılaştırmalarında Cancer-HALLMARK yolak sonuçlarına göre genlerin ekspresyon durumunun değişimi	40
Tablo 11. Grup karşılaştırmalarında TTrust-TF yolak sonuçlarına göre genlerin ekspresyon durumunun değişimi tablolarda verilmiştir.....	41
Tablo 12. İlaç veritabanı sonuçlarına göre genlere etki edebileceği gösterilen tablo ..	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No:
Şekil 1. UPP yolağı	5
Şekil 2. Genomic Data Commons (TCGA) portalı web arayüzü	8
Şekil 3. GEO veri portalı web arayüzü	8
Şekil 4. DAVID portalı web arayüzü	11
Şekil 5. Enrichr portalı web arayüzü	12
Şekil 6. KEGG portalı web arayüzü	13
Şekil 7. Ractome portalı web arayüzü	14
Şekil 8. Gene Ontology (GO) portalı web arayüzü	14
Şekil 9. String.db portalı web arayüzü	15
Şekil 10. cBioPortal web arayüzü	16
Şekil 11. Cytoscape programı görseli	17
Şekil 12. Drugbank ilaç veritabanı arayüzü	19
Şekil 13. DGIdb (Drug gene interaction database) ilaç veritabanı arayüzü	20
Şekil 14. ChEMBL ilaç veritabanı arayüzü	21
Şekil 15. PubChem ilaç veritabanı arayüzü	22
Şekil 16. STITCH ilaç veritabanı arayüzü	23
Şekil 17. LINCS1000 ilaç veritabanı arayüzü	24
Şekil 18. Araştırma planı	26
Şekil 19. Farklı yayınlarda ve veritabanlarında kullanılan listelerin venn diagramı ile kesişimlerinin gösterilmesi	32
Şekil 20: DEG ler için volcano grafiğı	33
Şekil 21. Sft threshold grafiğı	34

Şekil 22. Özgen bitişikliğinin ilişkili ısı haritası	35
Şekil 23. Bitişik modüllerin ilişkili hiyerarşik kümelenmesi	35
Şekil 24. Modül-özellik ısı haritası	36
Şekil 25. Kaplan-Meier grafikleri	37
Şekil 26. Seçilen modül, deg ve sağkalım sonuçlarının kesişiminden oluşan venn diagramı	39
Şekil 27. Kolorektal kanserde “Normal vs. Primer grubu arasındaki anlamlı genler için KEGG ve Cancer_Hallmark yolağı sonuçları	43
Şekil 28. Pan-kanserde gen ekspresyonu ile GDSC ilaçlarının (ilk 30) duyarlılığı arasındaki ilişki	44
Şekil 29. Pan-kanserde gen ekspresyonu ile CTRP ilaçlarının duyarlılığı (ilk 30) arasındaki ilişki	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

KRK: Kolorektal Kanser

IARC: Uluslararası Kanser Ajansı

HGP: Human Genome Project

SRA: Sequence Read Archive

ENA: The European Nucleotide Archive

DDBJ: DNA Data Bank of Japan

DRA: DDBJ Sequence Read Archive

GO: Gene Ontology

STRING: Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins system

KEGG: Kyoto Gen ve Genom Ansiklopedisi

DAVID: The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery

DEG: Differential Expression Gene

FC: Fold Change

PPI: Protein-Protein Intraction

CPM: Count Per Million

GSEA: Gene Set Enrichment Analyses

NGS: Next Generation Sequencing

**YENİ BİR İLAÇ HEDEFİ OLARAK PROTEİN DEVİR HIZININ
(RİBOZOM- PROTEAZOM YOLAKLARI) GENOMİK VERİ
TABANLARINDA SORGULANMASI VE IN-SILICO VALİDASYONU İLE
KLİNİĞE TRANSLASYONU**

Doktora Tezi

Asım LEBLEBİCİ

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Onkoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Protein bozunum süreci sürecinde etkili olduğu ortaya konulan genlerin ve bunlarla ilişkili moleküler mekanizmaların, yolakların ortaya konulması, biyobelirteç teminini ve terapötik hedeflerin aydınlatılmasını sağlayacaktır. Ubiquitin, proteinlere bağlanarak apoptozis, hücre bölünmesi ve çoğalma, hücre dejenerasyonu, DNA transkripsiyon ve tamiri, immun yanıt, organel biogenezi, antijen prosesleri, reseptör modülasyonu, viral enfeksiyonlar gibi birçok süreçte rol oynamaktadır. Proteinlerin ubiquitin modifikasyon süreçlerinde bağlanmayı kontrol eden E1 (activating enzyme), E2 (conjugating enzyme) ve E3 (ligase) enzimlerinin yanı sıra ayrılmayı kontrol eden de-ubiquitinasyon (DUB) enzimleri de görev almaktadır. Son zamanlarda, giderek artan sayıda, DUB enzimlerinin ekspresyon değişiklikleri ya da germline/somatik mutasyonları ile birçok kanser arasında ilişki olduğuna dair araştırmalar yayınlanmaktadır. DUB enzimlerinin tümör metastazı ile ilgili birçok sürecin yanı sıra EMT ile ilişkisini de ortaya koyan bazı çalışmalar bulunmaktadır. Araştırmanın amacı kolorektal kanserde yeni bir ilaç hedefi olarak protein devir hızının (ribozom-proteozom yolakları) transkriptom gen ekspresyon verilerinden sorgulamak ve in-silico biyoinformatik yöntemlerle doğrulayarak bir profil hedefi oluşturmaktır. Çalışmada yer alan ubiquitin-proteazom yolağı (UPP) ile ilişkili genler daha önce yapılan çalışmalardan derlenmiş ve protein etkileşimleri ile ubiquitin-proteazom yolağına özgü bir ağ oluşturulmuştur. Oluşturulan ağ analiz edilerek ADRB2, RXRA, CHRNA1 ve FGFR2 için ilaç hedefleri bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Yeni ilaç hedefleri, in-silico analizi, ubiquitin-proteazom yolu genleri, gen etkileşim ağı oluşturma, diferansiyel gen ekspresyon analizi, gen seti zenginleştirme analizi.

Tezin Sayfa Adedi: 82

Danışman: Prof. Dr. Yasemin BAŞBINAR

**INVESTIGATION OF PROTEIN TURNOVER (RIBOSOME-
PROTEASOME PATHWAY) AS A NEW DRUG TARGET IN GENOMIC
DATABASE AND CLINICAL TRANSLATION WITH IN-SILICO
VALIDATION**

Ph.D. Thesis

Asım LEBLEBİCİ

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

Department of Oncology

ABSTRACT

Revealing the genes that have been shown to be effective in the protein degradation process and the molecular mechanisms and pathways associated with them will enable the provision of biomarkers and the elucidation of therapeutic targets. Ubiquitin plays a role in many processes such as apoptosis, cell division and proliferation, cell degeneration, DNA transcription and repair, immune response, organelle biogenesis, antigen processes, receptor modulation, viral infections by binding to proteins. E1 (activating enzyme), E2 (conjugating enzyme) and E3 (ligase) enzymes that control binding as well as de-ubiquitination (DUB) enzymes that control dissociation are involved in ubiquitin modification of proteins. Recently, an increasing number of studies have been published on the association between altered expression or germline/somatic mutations of DUB enzymes and many cancers. There are some studies showing the association of DUB enzymes with EMT as well as many processes related to tumor metastasis. The aim of the study is to interrogate the protein turnover rate (ribosome-proteasome pathways) as a new drug target in colorectal cancer from transcriptome gene expression data and to create a profile target by validating it with in-silico bioinformatics methods. Genes related to the ubiquitin-proteasome pathway (UPP) were compiled from previous studies and a ubiquitin-proteasome pathway-specific network was created with protein interactions. The network was analyzed and drug targets were found for ADRB2, RXRA, CHRNA1, and FGFR2.

Key words: Novel drug targets, in-silico analysis, ubiquitin-proteasome pathway genes, gene network construction, differential gene expression analysis, gene set enrichment analysis.

Number of Pages: 82

Advisor: Prof. Dr. Yasemin BAŞBINAR

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmanın amacı kolorektal kanserde yeni bir ilaç hedefi olarak protein devir hızının (ribozom- proteozom yolakları) açık erişimli genomik veri tabanlarındaki (GDC, GEO, SRA, ArrayExpress, DDBJ vb.) gen ekspresyon verilerini sorgulamak ve in-silico biyoinformatik yöntemlerle doğrulayarak bir profil hedefi oluşturmaktır.

Protein bozunum süreci sürecinde etkili olduğu ortaya konulan genlerin ve bunlarla ilişkili moleküler mekanizmaların, yolakların ortaya konulması, biyobelirteç teminini ve terapötik hedeflerin aydınlatılmasını sağlayacaktır.

Kolorektal kanserde ubiquitin-proteazom ilişkili süreçlerde etkili olduğu bilinen genlerin ve bunlarla ilişkili moleküler mekanizmaların, yolakların büyük veri kapsamında in silico olarak ortaya konması, biyobelirteç ve terapötik hedeflerin biyoenformatik analiz metotlarıyla bulunmasıdır.

Laboratuara bağlı deney düzeneklerinin aksine in-silico çalışmalar daha esnek bir yapıya sahiptir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kolorektal Kanser

Kolorektal kanser tedavisinde geleneksel kemoterapi, birçok kanser türünde olduğu gibi genellikle ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. Ancak, kemoterapötik ilaçların spesifik olmaması ve ilaç direncinin gelişmesi, bu kanser türünde yüksek mortaliteye yol açan önemli faktörlerdir. Bu nedenle, kanser hücrelerinin direncini azaltmak amacıyla, konvansiyonel sitotoksik ilaçlarla birlikte hedeflenmiş ilaç kombinasyonları gibi yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bu kombinasyonlar, tümör hücrelerinin klonal olarak seçilme riskini azaltarak ilaç direncini önlemeye çalışır (1).

Kombine tedavi rejimlerinde, hücre büyümesi ve kanser progresyonu ile ilişkili moleküler hedeflerin işlevlerini engellemek veya değiştirmek için hedefe yönelik tedaviler kullanılarak özgüllük sağlanmaya çalışılır. Bu, büyüme faktörleri, hücre yüzeyi reseptörleri veya tümör oluşumuyla ilişkili enzimler gibi hedeflere odaklanır (2).

Kolorektal kanser tedavisinde yeni seçenekler arayışı, değişime uğramış metabolik faktörler ve kanser hücrelerinin yollarına odaklanarak gerçekleşmektedir. Ancak, tümör gelişimi ve metastazı teşvik eden genetik ve epigenetik faktörlerin anlaşılmasında önemli ilerlemelere rağmen, kanser ilaçlarının geliştirilmesinde tümör metabolizmasına yönelik değişikliklerin rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle, yeni kanser ilaçlarının geliştirilmesi süreci devam etmektedir, ancak bu alandaki ilerleme hala yavaştır (3).

2.2 Kolorektal Kanserin Moleküler Temeli

Normal bir hücrenin kanser hücresine dönüşümü oldukça karmaşık ve çok basamaklı bir süreçtir. Bir hücrenin kanser hücresi olarak tanımlanabilmesi için belirli özelliklere sahip olması gerekir. Bu özellikler arasında sınırsız çoğalma, çoğalma kontrol mekanizmalarına duyarsızlık, programlanmış hücre ölümünden kaçış, yeni damar oluşumu (anjiyogenez), dokuları istila etme ve metastaz yapabilme yeteneği bulunur (4).

Kolorektal kanser gibi birçok kanser türünde, genetik açıdan oldukça karmaşık ve çeşitlilik gösteren bir hastalık süreci görülür. Kromozomal dengesizlik (chromosomal instability, CIN), CpG bölgelerinin aşırı metilasyonu sonucu ortaya çıkan epigenetik değişiklikler ve DNA tamirinde bozukluklarla ilişkilendirilen mikrosatellit dengesizliği (microsatellite instability, MSI) gibi faktörler, kolorektal kanser gelişiminde önemli rol oynar (5).

Özellikle DNA tamirindeki bozukluklar sonucu ortaya çıkan MSI, kolorektal kanser vakalarının yaklaşık %13'ünde rol oynar. MSI, Lynch sendromu gibi kalıtsal kanser sendromlarının %90'ında ve sporadik kolorektal kanserlerin %20'sinde görülür. Ayrıca, DNA dizisinin CpG zengin bölgelerindeki aşırı metilasyon gibi epigenetik değişiklikler de kolorektal kanserin yaklaşık %40'ında etkilidir (6).

Kromozomal dengesizlik (chromosomal instability, CIN), kolorektal kanserlerin yaklaşık yarısında etkilidir ve özellikle sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %80'inde rol oynar. CIN, tümör baskılayıcı genlerden (tumour suppressor genes) APC, P53, SMAD2, SMAD4, DCC ve onkogenlerden K-ras, β -katenin gibi genlerin kanser gelişim sürecinde etkin olmasını sağlar (7).

Kolorektal kanserde, "multistep karsinogenez" olarak adlandırılan süreç, normal epitelden adenoma ve ardından karsinom gelişimini içerir. Bu süreçte, tümör baskılayıcı genler ve onkogenlerdeki çeşitli mutasyonların 20-40 yıl içinde birikmesiyle meydana gelir.

Kolon ve rektum dokusunda, mutasyon birikimi adenoma-karsinom gelişimine yol açar. Hızla bölünen kanser hücrelerindeki genetik dengesizliklerin multi-step karsinogenez sürecinde etkin olduğu düşünülür. Kolorektal kanserdeki CIN yolu, normal epitel hücresinde APC geninin iki allelinin kaybı veya inaktivasyonu ile başlar, bu da hücre çoğalmasında artış ve erken adenom oluşumuyla ilişkilidir. Sonrasında, erken adenom hücrelerindeki K-ras (12p), DCC-Smad (1qQ), p53 (17p) gibi genlerdeki mutasyonlar, kolon kanserine dönüşecek malin transformasyona yol açar.

2.3 Ubiquitin-Proteazom Yolakları

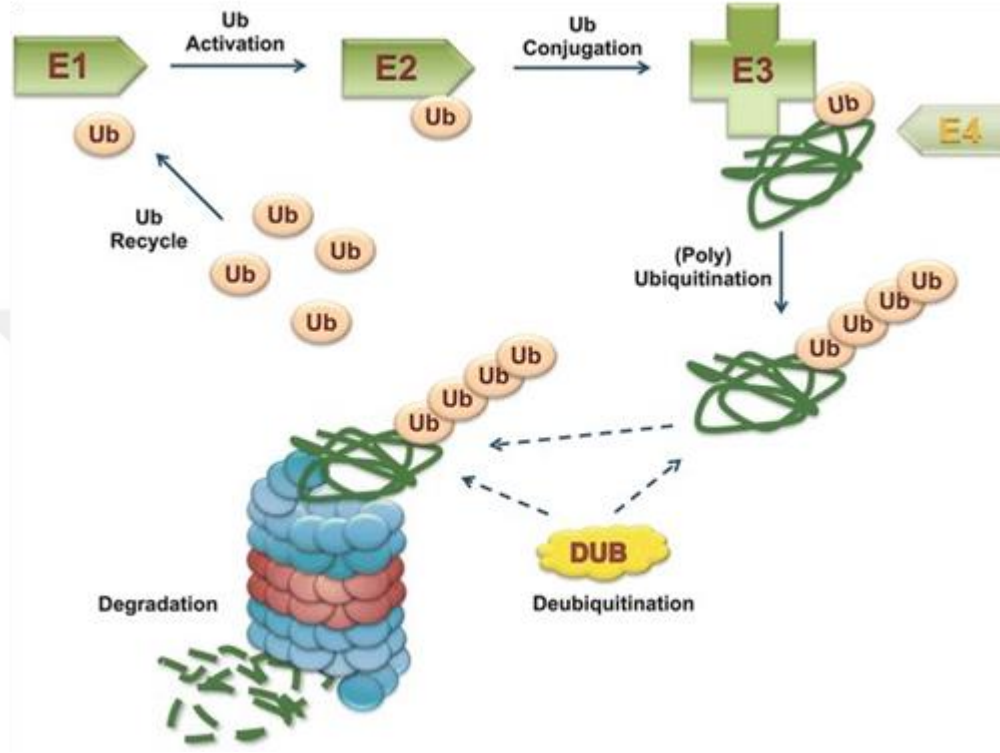
Ubiquitin, ökaryotik hücrelerde bulunan bir protein molekülüdür ve hedef proteinlere bağlanarak bu proteinlerin stabilitesinde, lokalizasyonunda veya aktivitesinde değişikliklere yol açar. Bu bağlanma, "ölüm dokunuşu" olarak adlandırılır ve bağlanan protein genellikle proteazomlarda parçalanmak üzere etiketlenir. Ubiquitin, apoptozis, hücre bölünmesi ve çoğalma, hücre dejenerasyonu, DNA transkripsiyon ve tamiri, immün yanıt, organel biyogenezi, antijen işleme, reseptör modülasyonu, viral enfeksiyonlar gibi birçok süreçte rol oynar (8).

Ubiquitin modifikasyon süreçlerinde bağlanmayı kontrol eden E1 (aktivasyon enzimi), E2 (konjugasyon enzimi) ve E3 (ligaz) enzimlerinin yanı sıra ayrılmayı kontrol eden de-ubiquitinasyon (DUB) enzimleri de görev alır. İnsan genom projesinin tamamlanmasıyla, yaklaşık 100 DUB enzimi tanımlanmış ve bunlar 6 ana grupta sınıflandırılmıştır: ubiquitin-specific proteases (USP), ubiquitin COOH-terminal hydrolases (UCH), ovarian tumor proteases (OTU), Josephins, the JAB1/MPN/MOV34 family (JAMM) ve motif interacting with Ub-containing novel DUB family (MINDY). Proteozom ilişkili DUB enzimleri, ubiquitin ile konjuge olan proteinlerin yıkımını engellerken; lizozom ilişkili DUB enzimleri, reseptörlerin parçalanması ve yeniden yapılanmasıyla ilişkilidir (9).

Son dönemde, DUB enzimlerinin ekspresyon değişiklikleri veya genetik mutasyonları ile birçok kanser türü arasında ilişki olduğuna dair artan sayıda araştırma yayınlanmaktadır. Örneğin, TNFAIP3 genindeki mutasyonlarla ilişkilendirilen DUB A20 enzimi, NF- κ B yolağının negatif regülatörü olarak bilinir ve non-Hodgkin lenfoma ile marginal zone lenfoma arasında bağlantı gösterilmiştir. DUB enzimlerinin gen ekspresyon düzeylerindeki değişiklikler, birçok kanser türü ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin, bazı meme kanseri türlerinde USP7 geninde aşırı ekspresyon görülürken, kolon ve tiroid kanserinde USP4 geninde aşırı ekspresyon, akciğer kanserinde ise USP4 geninde azalmış ekspresyon tespit edilmiştir (10).

DUB enzimlerinin tümör metastazı ve EMT (epitel-mezankimal geçiş) ile ilişkili birçok süreci etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, USP4 enziminin kolorektal kanserde PRL-3 proteininin yıkımını önlediği ve bu proteinin Akt yolağını aktive ederek E-cadherin düzeylerini azaltarak tümör oluşumu ve

yayılmasını etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca, 2015 yılında yapılan bir çalışmada, akciğer adenokarsinom hücrelerinde USP22'nin EMT'yi indükleyerek hücre invazyonunu artırdığı bulunmuştur (11).



Şekil 1. UPP yolağı (12)

2.4 Transkriptom (RNA sekanslama) Analizi

Transkriptom analizi, gen ifadesinin belirlenmesi amacıyla RNA sekanslama verilerinin kullanıldığı bir analiz türüdür. Bu analiz, belirli bir hücre veya doku örneğinden elde edilen RNA'nın, o örneğin gen ifadesi profilini ortaya çıkarmak için kullanılmasını içerir. Transkriptom analizi, hücrelerin farklı koşullar altında nasıl tepki verdiğini, belirli hastalıklarla nasıl ilişkili olduğunu veya belirli tedavi yöntemlerine nasıl cevap verdiğini anlamak için kullanılabilir. Analiz için hücre veya doku örnekleri alınır ve RNA örnekleme yöntemleriyle RNA izole edilir. RNA örnekleri, RNA sekanslama için uygun bir kütüphane hazırlama protokolüne tabi tutulur. Bu adım, RNA moleküllerinin klonlanması, parçalanması ve dizileme adaptörlerinin eklenmesini içerir. Hazırlanan RNA kütüphaneleri, yüksek-throughput RNA

sekanslama platformları kullanılarak dizilenir. Bu adım, RNA moleküllerinin dizilimini oluşturur. Elde edilen RNA sekanslama verileri, bioinformatik analiz araçları ve yazılımları kullanılarak analiz edilir. Bu adımda, gen ifadesinin nicel olarak belirlenmesi, diferansiyel gen ifadesi analizi, alternatif splicingin tespiti ve biyolojik yorumlama gibi işlemler gerçekleştirilir. Analiz sonuçları, biyolojik olarak anlamlı sonuçların çıkarılması ve bu sonuçların deneysel çalışmalara ve klinik uygulamalara nasıl uygulanabileceğine dair yorumlama adımlarını içerir.

Transkriptom analizi, gen ifadesi düzeyindeki değişiklikleri belirlemek ve hücrel süreçlerin, hastalıkların ve tedavi yöntemlerinin anlaşılmasına katkıda bulunmak için yaygın olarak kullanılan güçlü bir araçtır. Bu tür analizler, kanser araştırmaları, nörolojik hastalıkların mekanizmalarının anlaşılması, ilaç keşfi ve kişiselleştirilmiş tıp gibi birçok alanda önemli bilgiler sağlamaktadır (13).

Tablo 1. Omikler ve ilgili oldukları alanlar

Omikler	İlişkili alan
Genomics	DNA
Transcriptomics	RNA
Proteomics	Protein
Lipidomics	Lipid
Metabolomics	Metabolit
Phenomics	Fenotip

2.5.1. Sequence Read Archive (SRA)

Sequence Read Archive (SRA), tekrarlanabilirliği arttırmak ve veri setlerini analiz ederek yeni bulgulara ulaşmak amacıyla araştırmacılara biyolojik sekans verilerini ulaşılabilir halde sunar. SRA, Roche 454 GS Sistemi®, Illumina Genome Analyzer®, Applied Biosystems SOLiD System® dahil, yeni nesil sekanslama platformlarından ham sekans verilerini ve bilgilerini saklamaktadır (14).

2.5.2. European Nucleotide Archive (ENA)

The European Nucleotide Archive (ENA), ham sekans verilerini, sekans birleştirme (assembly) bilgisini ve işlevsel açıklamaları kapsayan, nükleotid sekanslama bilgi kayıtlarını kapsamlı bir şekilde sunar (15).

2.5.3. *Array Express*

ArrayExpress, fonksiyonel genomik veri arşivi, yeni nesil fonksiyonel genomik deneylerden elde edilen verileri depolar ve bu verileri araştırmacıların yeniden kullanımına sağlar. ArrayExpress, mikroarray ve sekanslama platformlarından veri arşivleri oluşturup araştırmaların tekrarlanabilirliğini sağlayan genomik veritabanlarından biridir. Deneylerden üretilen veriler doğrudan ArrayExpress'e gönderilir veya NCBI-Gene Expression Omnibus (GEO) veritabanından alınır. Yeni nesil sekansa dayalı deneyler için ham veriler Avrupa Nükleotit Arşivi (ENA)'ne aktarılır, deney tanımları ve işlenen veriler ArrayExpress'te arşivlenir.

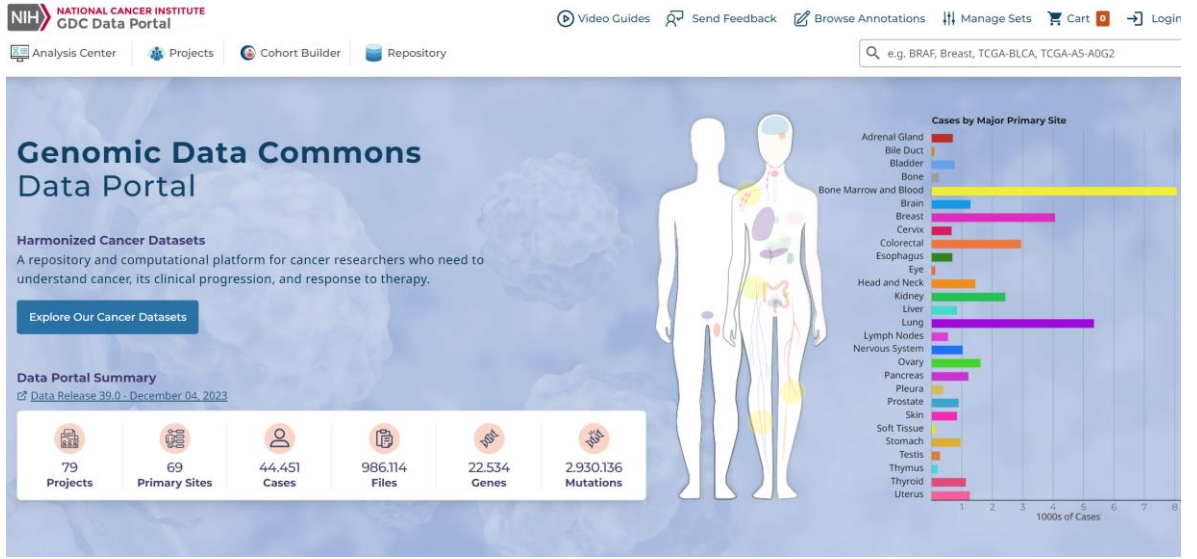
2.5.4. *Dna Data Bank of Japan (DDJB)*

DDBJ Sequence Read Archive (DRA), Roche 454 GS Sistem®, Illumina Genome Analyzer®, Applied Biosystems SOLiD® Sistem vb. yeni nesil sekans cihazları tarafından üretilen verileri depolamak için oluşturulan sekans arşividir. DRA, International Nucleotide Sequence Database Collaboration (INSDC) üyesidir ve verileri NCBI-SRA ve European Bioinformatic Institute (EBI)- ERA ile işbirliği dahilinde depolamaktadır.

2.5.5. *Genomic Data Commons (GDC)*

20,000'in üzerinde primer kanser ve farklı kanser türlerini kapsayan, merkezi bir kanser genomu araştırma programı olan eski ismiyle The Cancer Genom Atlas (TCGA) Ulusal Kanser Enstitüsü (NIH) ve Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü (NHGR) kurumlarının ortak çalışması ile 2006 yılında başlamış ve farklı disiplinlerden ve çok sayıda kurumdan araştırmacıları bir araya getirmiştir.

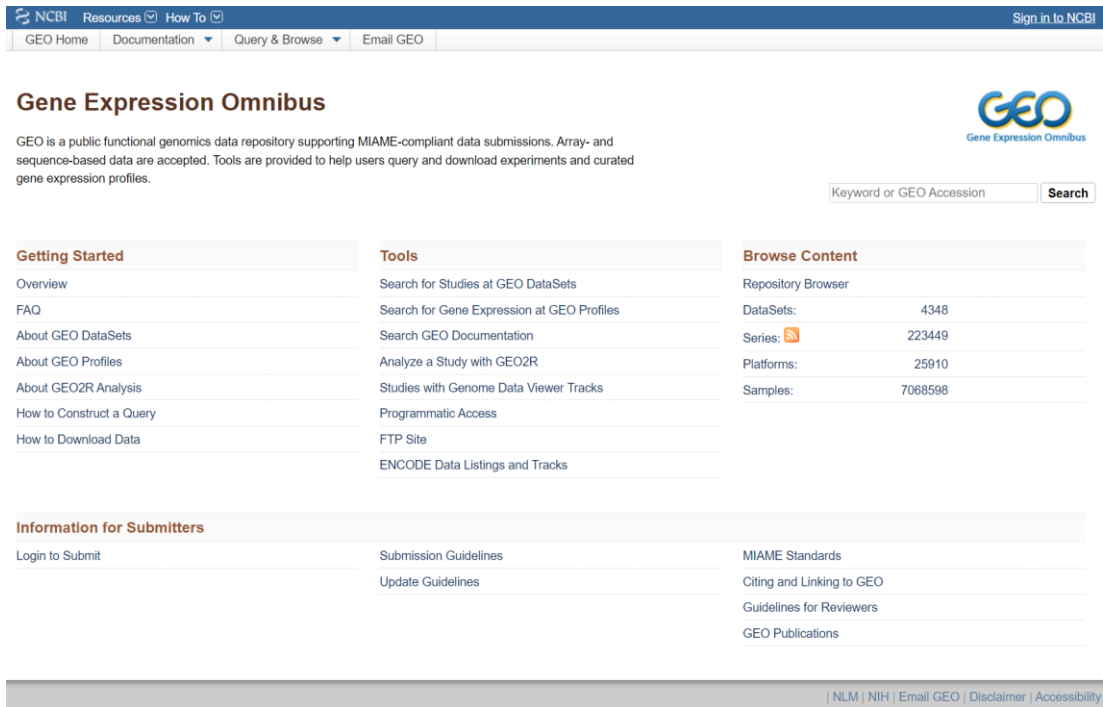
Gelecek yıllarda, TCGA 2.5 petabayttan fazla genomik, epigenomik, transkriptomik ve proteomik veri üretmesi beklenmektedir. Kanseri teşhis etme, tedavi etme ve önleme çalışmalarındanda kullanılan verilerin önemli bir bölümü kamuya açıktır.



Şekil 2. Genomic Data Commons (TCGA) portalı web arayüzü

2.5.6. Gene Expression Omnibus (GEO)

GEO, MIAME uyumlu veri gönderimlerini destekleyen bir genel fonksiyonel genomik veri deposudur. Dizi ve dizi tabanlı veriler kabul edilir. Kullanıcıların deneyleri sorgulamaları ve indirmelerine ve küratörlük gen ifadesi profillerini indirmelerine yardımcı olacak araçlar sağlanmıştır.



Şekil 3: GEO veri portalı web arayüzü

Tablo 2. Kamuya açık genomik veri portalları

Veri Portalı	Veritabanı tanımı	Erişim adresi
	ArrayExpress: Fonksiyonel Genomik Veri Arşivi	https://www.ebi.ac.uk/arrayexpress
	DNA dizileri toplanan biyolojik veri tabanı	https://www.ddbj.nig.ac.jp
	Gen ifade örüntüsü verileri	https://www.ebi.ac.uk/gxa
	Kamuya açık fonksiyonel genomik veri deposu	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo
	Kanser metastazına ilişkin büyük ölçekli gen ifade verileri	https://hcmdb.i-sanger.com
GDC Data Portal	Kanser Genom Atlası Programı	https://portal.gdc.cancer.gov

2.5 Genomik veri portallarına erişim için kullanılabilecek R ve Python paketleri

Veri portallarına erişim sağlamak, veri indirmek ve analiz süreçler için R ve Python ortamlarında oluşturulmuş paketler vardır. Portalların web arayüzlerine alternatif olarak bunları kullanarak daha hızlı ve etkin araştırmalar yapılmaktadır.

Tablo 3. Genomik veri portallarına erişim için kullanılabilecek R ve Python paketleri

Veri Portalı	R paketi	Python paketi
	ExpressionAtlas	Geneexpatlas
GDC Data Portal	TCGAbiolinks	Pytcga
	GEOquery	GEOparse

2.6 Diferansiyel Gen Ekspresyon Analizi

2.7.1. EdgeR R paketi

EdgeR, gen ekspresyon sayım verilerinin diferansiyel ekspresyon analizi için kullanılan bir R paketidir. RNA sekanslama, SAGE verilerinin diferansiyel ekspresyon analizleri veya ChIP-Seq verilerinin diferansiyel işaretleme analizi için dizayn edilmiştir. Paket negatif binom dağılımını temel alan empirik Bayes yöntemleri, exact testi ve genelleştirilmiş doğrusal modeller (GLM) dahil olmak üzere saymadaki değişkenliği ölçen bir model olarak istatistiksel yöntemleri uygular.

EdgeR paketine, sayım verilerinin okutulmasıyla ekspresyonu farklılaşan gen analizi iş akışı başlar. Programda filtreleme, normalizasyon işlemine tabi tutulan veriler grafik oluşturularak iki grup arasındaki (tümör ve normal grup) dağılım heterojenitesi incelenir. Deneysel dizayn bazlı dizayn marisi oluşturulur ve veriler negatif binomial genelleştirilmiş doğrusal modellere fit edilir. Veri seti için dağılım

tahmini fonksiyonu çalıştırılır ve ifadesi farklılaşan gen seti analizi uygulanır. Elde edilen gen listesi fonksiyonel zenginleştirme analizine tabi tutulur.

2.7 Gen seti zenginleştirme analizi

2.8.1 *Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID) fonksiyonel zenginleştirme web aracı*

DAVID (Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery), gen zenginleştirme analizi ve biyolojik anlamlılık analizi için bir araç ve veritabanıdır. Araştırmacıların, belirli gen listelerini analiz ederek bu genlerin biyolojik süreçler, hücresel bileşenler, moleküler fonksiyonlar ve hastalık ilişkileri gibi özelliklerini anlamalarına yardımcı olur.

DAVID'in ana özellikleri şunlardır:

1. **Gen Ontoloji ve Patway Analizi:** DAVID, gen listelerinin biyolojik anlamlılığını değerlendirmek için gen ontolojisi ve patika analizi yapar. Bu analizler, genlerin hangi biyolojik süreçlerde, hücresel bileşenlerde veya moleküler fonksiyonlarda yer aldığını belirlemeye yardımcı olur.
2. **Fonksiyonel Annotasyonlar:** DAVID, kullanıcıların gen listelerini çeşitli biyolojik ve patofizyolojik kategorilere göre analiz etmelerini sağlar. Bu kategoriler arasında KEGG yolları, biyolojik süreçler, hücresel bileşenler, hastalık ilişkileri ve protein etkileşim ağları bulunur.
3. **Grafik Görselleştirme:** Analiz sonuçları, kullanıcıların verileri grafiksel olarak görselleştirmesine olanak tanıyan çeşitli grafiklerle sunulur. Bu grafikler, örneğin dağılım grafiği, çubuk grafik veya ağ grafikleri gibi farklı türlerde olabilir.
4. **Entegrasyon ve İnteraktif Analiz:** DAVID, farklı veri kaynaklarından elde edilen verileri entegre eder ve kullanıcılara bu verilere interaktif olarak erişme imkanı sunar. Kullanıcılar, sonuçları filtreleyebilir, detaylandırabilir ve farklı veri kaynakları arasında ilişkileri keşfedebilirler (16).

NIH National Institutes of Health
DAVID Bioinformatics

Home Start Analysis Shortcut to DAVID Tools Technical Center Downloads & APIs Terms of Service About DAVID

Upload List Background

Upload Gene List

Demolist 1 Demolist 2
Upload Help

Step 1: Enter Gene List

A: Paste a list

Clear

Or

B: Choose From a File

Choose File No file chosen

Multi-List File ?

Step 2: Select Identifier

AFFYMETRIX_3PRIME_IVT_ID

Analysis Wizard

Tell us how you like the tool
Contact us for questions

Step 1. Submit your gene list through left panel.

An example:

Copy/paste IDs to "box A" -> Select Identifier as "Affy_ID" -> List Type as "Gene List" -> Click "Submit" button

1007_s_at
1053_at
117_at
121_at
1255_g_at
1294_at
1316_at
1320_at
1405_i_at
1431_at
1438_at
1487_at
1494_f_at
1598_g_at

Şekil 4. DAVID portalı web arayüzü

2.8.2 EnrichR Enrichr: kapsamlı bir gen seti zenginleştirme analizi web sunucusu

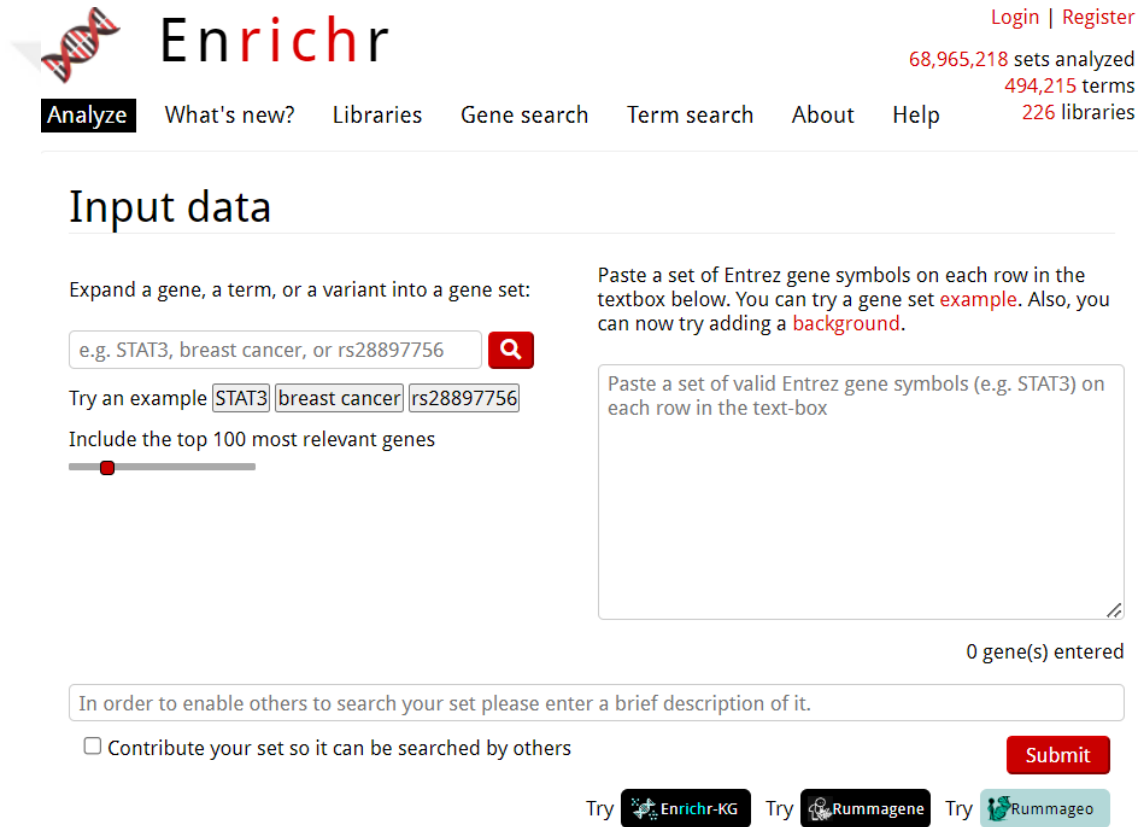
Enrichr, gen setlerini analiz etmek, biyolojik süreçleri ve patofizyolojik durumları anlamak için kullanılan bir çevrimiçi araç ve veritabanıdır. Enrichr, gen setlerini (örneğin, belirli genlerin listesi) bir dizi biyolojik veritabanı ve analiz aracıyla karşılaştırarak bu genlerin bağlantılı biyolojik yollarını ve fonksiyonlarını anlamaya yardımcı olur.

Enrichr'ın ana özellikleri şunlardır:

- Veritabanları ve Analiz Araçları:** Enrichr, gen setlerini çeşitli biyolojik ve patofizyolojik kategorilerdeki veritabanları ile karşılaştırır. Bu veritabanları arasında gen ifadesi, protein-protein etkileşimleri, metabolik yollar, hastalık ilişkili gen setleri ve farmakogenomik veritabanları bulunur.
- Annotasyon ve Zenginleştirme Analizi:** Enrichr, kullanıcının sağladığı gen setlerini bu veritabanları ile karşılaştırarak, genlerin ilişkili biyolojik süreçleri, patofizyolojik durumları veya farmakolojik etkileri hakkında zenginleştirilmiş bilgiler sağlar.

3. **Görselleştirme ve İnteraktif Analiz:** Enrichr, sonuçları görselleştirmek ve kullanıcıların çıktıları interaktif olarak keşfetmelerini sağlamak için çeşitli grafik ve araçlar sunar.

Enrichr, biyomedikal araştırmacılar, genetikçiler, biyologlar ve ilaç geliştirme uzmanları gibi birçok alandaki araştırmacılar tarafından kullanılan bir araçtır. Gen ifadesi analizi, ilaç ekranlaması, hastalık mekanizmalarının anlaşılması ve kişiselleştirilmiş tıp alanında gen setlerinin analizi için sıklıkla kullanılır. Enrichr, ücretsiz olarak çevrimiçi erişime sahiptir ve kullanıcılar tarafından geniş bir şekilde kullanılmaktadır.



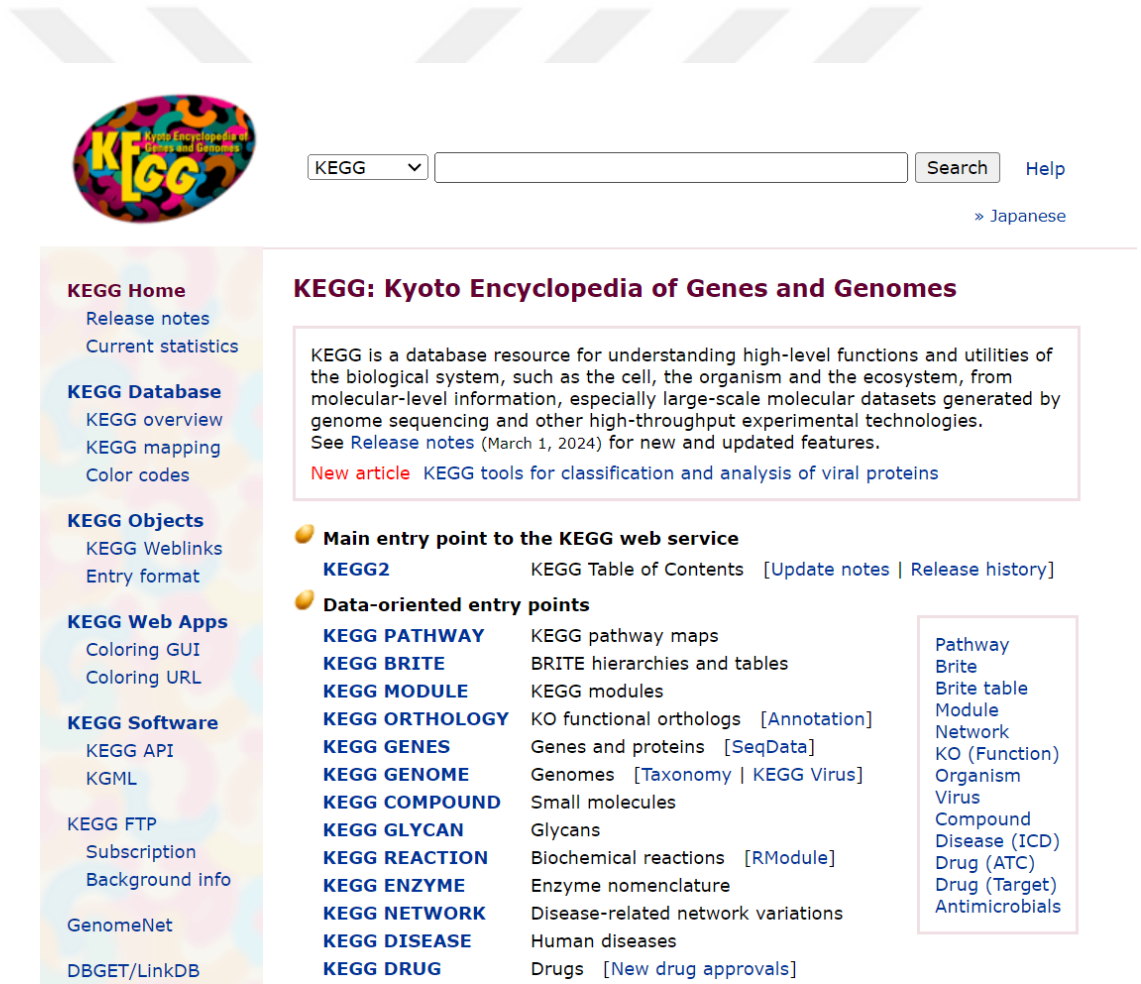
The screenshot displays the Enrichr web portal. At the top, there is a navigation bar with the Enrichr logo, a search bar, and links for 'Login', 'Register', and 'What's new?'. Below the navigation bar, the 'Input data' section is visible. It includes a text input field with a placeholder 'e.g. STAT3, breast cancer, or rs28897756' and a red search button. Below this, there are three example input boxes: 'STAT3', 'breast cancer', and 'rs28897756'. A slider for 'Include the top 100 most relevant genes' is set to 100. To the right, there is a large text area for pasting a set of valid Entrez gene symbols. Below the text area, it says '0 gene(s) entered'. At the bottom, there is a checkbox for 'Contribute your set so it can be searched by others' and a red 'Submit' button. The footer contains links to 'Enrichr-KG', 'Rummagene', and 'Rummageo'.

Şekil 5. Enrichr portalı web arayüzü

2.8.3 KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), biyolojik sistemlerin ve metabolik yolların kapsamlı bir veritabanı ve analiz aracıdır. KEGG, genler, proteinler ve metabolitler arasındaki etkileşimleri inceleyen, biyolojik süreçlerin anlaşılmasına ve genomik verilerin yorumlanmasına yardımcı olan bir kaynaktır.

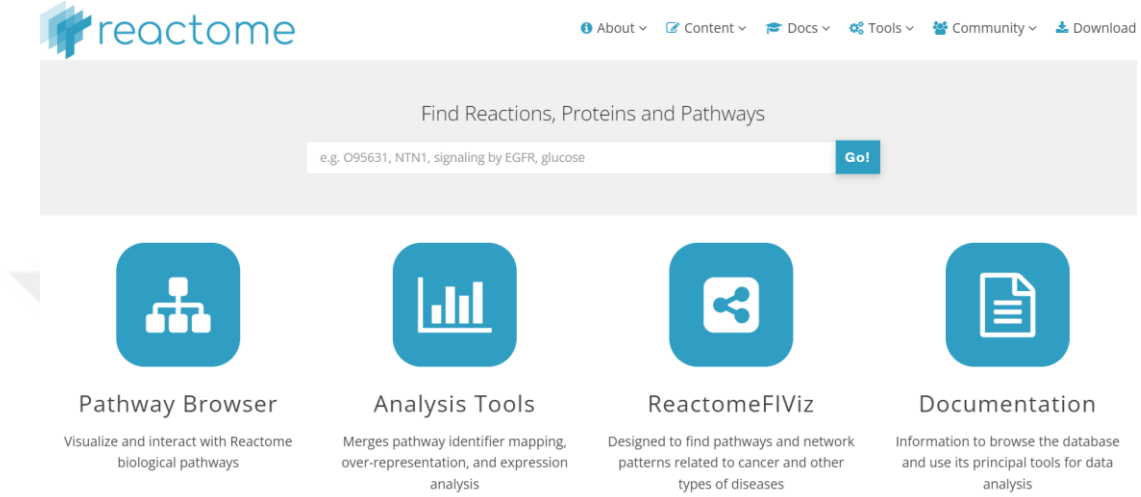
KEGG, hücresel süreçleri, metabolik yolları, hastalık patogenezi ve gen düzenlenmesini kapsayan bir dizi yolu tanımlar. Bu yollar, genlerin, proteinlerin ve metabolitlerin etkileşimlerini gösterir ve biyolojik süreçlerin anlaşılmasına yardımcı olur. Genlerin işlevlerini ve proteinlerin yapılarını tanımlayan ayrıntılı bilgiler sağlar. Gen ifadesi profilleri, protein-protein etkileşimleri ve gen düzenleyici ağlar gibi veriler de KEGG'de bulunabilir. Metabolik yolları ve metabolitlerin biyokimyasal özelliklerini tanımlar. Bu, metabolizma çalışmaları ve metabolik hastalıkların anlaşılması için önemli bir kaynaktır. KEGG, genlerin ve proteinlerin hastalıklarla ilişkili olduğu durumları belirler. Bu, hastalık mekanizmalarının anlaşılması ve ilaç geliştirme çalışmaları için önemli bir bilgi kaynağıdır. (Kanehisa vd, 2000.)



Şekil 6. KEGG portalı web arayüzü

2.8.4 Reactome

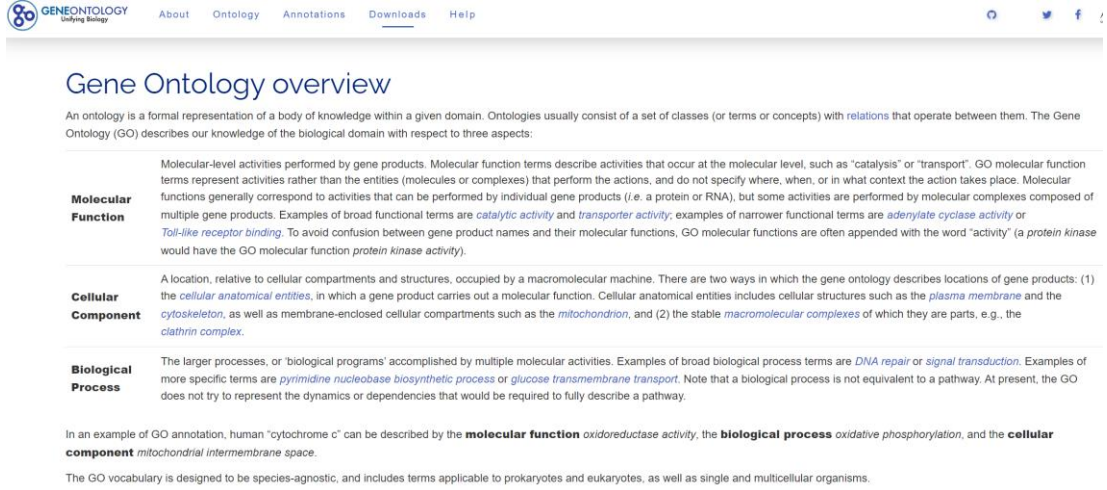
Reactome ücretsiz, açık kaynak kodlu, düzenlenen ve kontrol edilen biyolojik yolak veritabanıdır. Genom analizi, modelleme, sistem biyolojisi, yolak bilgisinin görselleştirilmesi, yorumlanması ve analizi için biyoinformatik araçlar sağlamaktadır (17).



Şekil 7. Reactome portalı web arayüzü

2.8.5 Gene Ontology (GO)

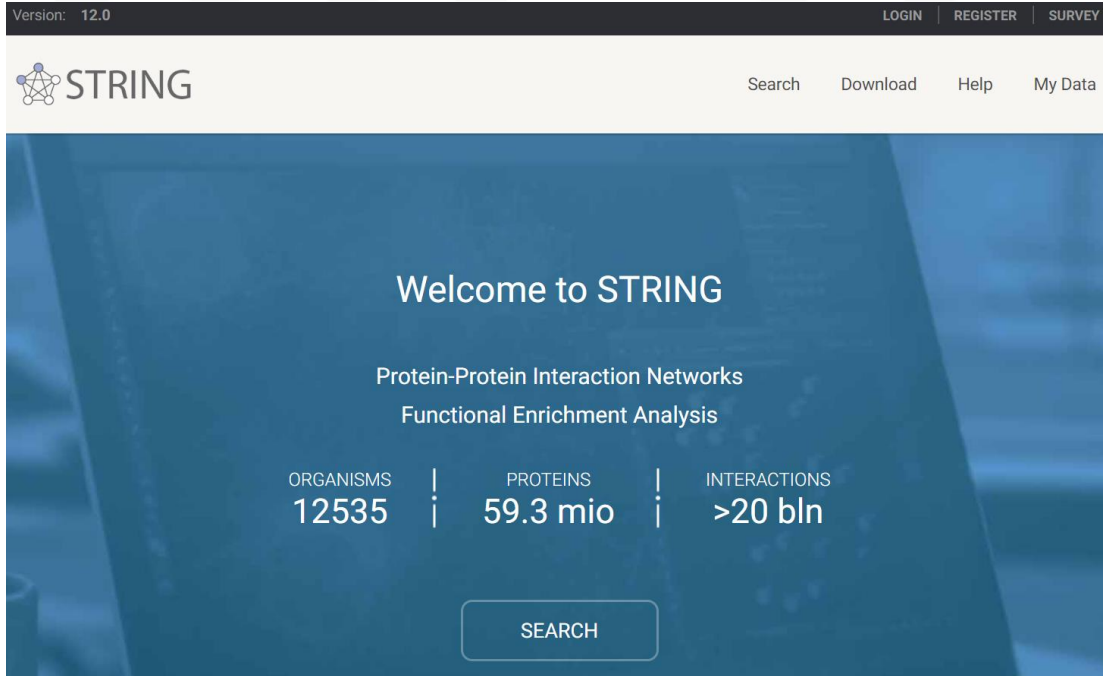
Gen Ontolojisi (GO) projesi, genlerin ve gen ürünlerinin işlevleri hakkında hesaplanabilir bilgi için şu anda mevcut olan en kapsamlı kaynağı sunmaktadır. GO veritabanı, büyük ölçekli moleküler deneylerin yorumlanması ve biyolojik bilginin hesaplamalı analizi de dahil olmak üzere, biyomedikal araştırmanın desteklenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (18).



Şekil 8. Gene Ontology (GO) portalı web arayüzü

2.8.6 String.db

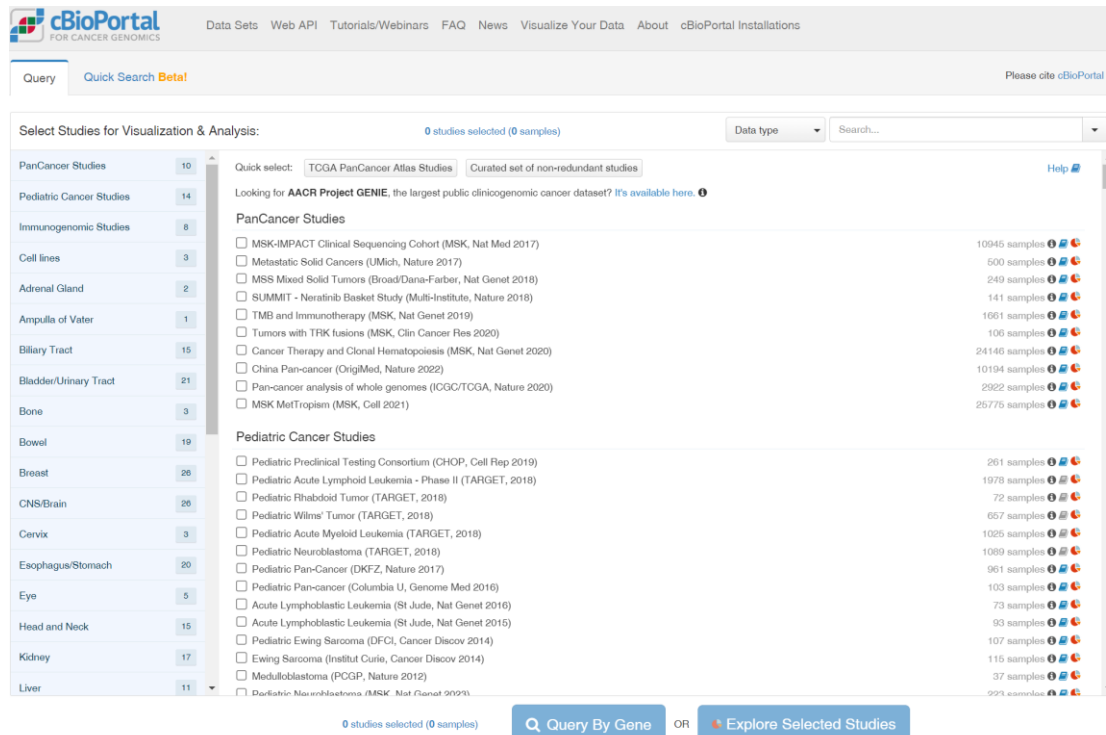
STRING, bilinen ve öngörülen protein-protein etkileşimlerinin bir veritabanıdır. Etkileşimler doğrudan (fiziksel) ve dolaylı (işlevsel) ilişkileri içerir; hesaplamalı tahminlerden, organizmalar arasındaki bilgi transferinden ve diğer (birincil) veritabanlarından toplanan etkileşimlerden kaynaklanırlar (Szkarczyk vd, 2011).



Şekil 9. String.db portalı web arayüzü

2.8.7 cBioPortal

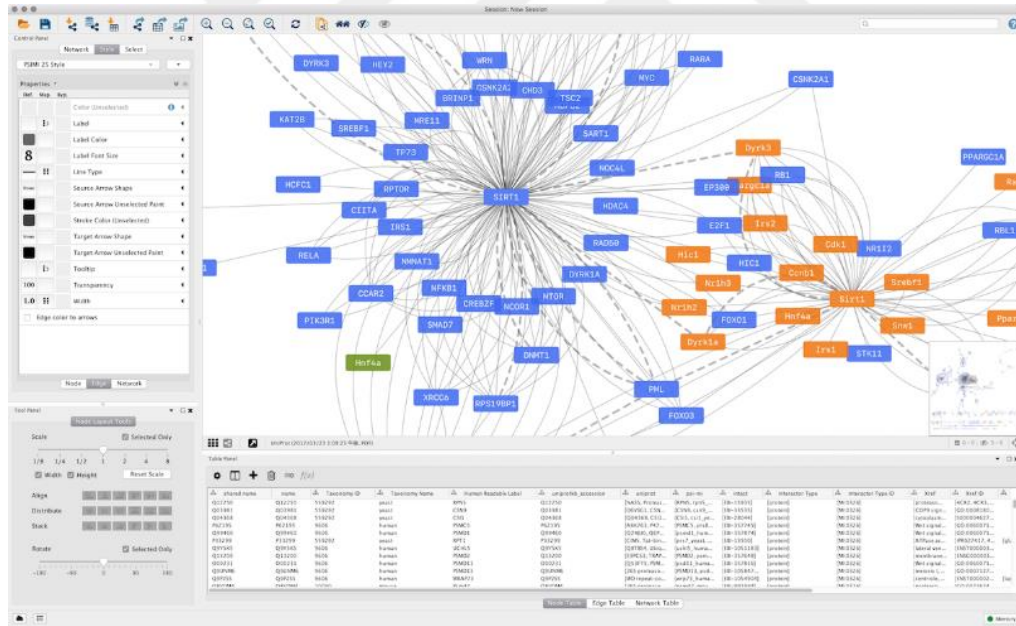
cBioPortal, kanser genomik verilerini analiz etmek ve görselleştirmek için kullanılan bir çevrimiçi araç ve platformdur. Bu platform, kanser araştırmacılarının büyük miktarda kanser genomik verisine erişim sağlaması ve bu verileri analiz etmesi için tasarlanmıştır. cBioPortal, kanser genom projelerinden elde edilen verileri depolar, bunları analiz eder ve görselleştirir, böylece araştırmacılar kanserli hücrelerin moleküler profilini daha iyi anlayabilirler. cBioPortal, kanser genom projelerinden elde edilen genetik, epigenetik ve proteomik verileri depolar. Bu veriler arasında DNA dizileme, RNA ifade profilleri, protein ifade profilleri, gen amplifikasyonları, gen eksiklikleri ve mutasyonlar bulunur. Kullanıcılar, cBioPortal aracılığıyla depolanan kanser genomik verilerini analiz edebilir. Analizler arasında genetik değişikliklerin sıklığının belirlenmesi, genetik değişikliklerin ilişkili olabileceği biyolojik süreçlerin belirlenmesi ve kanser alt tiplerinin tanımlanması bulunur. cBioPortal, genomik verilerin görselleştirilmesi için çeşitli grafikler ve diyagramlar sunar. Bu grafikler arasında mutasyon diyagramları, genetik değişiklik dağılımları, koşut mutasyonlar ve kanserli hücre hatları arasındaki genetik değişikliklerin karşılaştırılması bulunur. Kullanıcılar, cBioPortal aracılığıyla kanser türlerinin genetik profillerini inceleyebilir, kanser alt tiplerini tanımlayabilir ve potansiyel tedavi hedeflerini belirleyebilir (19).



Şekil 10. cBioPortal web arayüzü

2.8.8 Cytoscape

Cytoscape, moleküler etkileşim ağlarını ve biyolojik yolları görselleştirmek ve bu ağları ek açıklamalar, gen ekspresyon profilleri ve diğer durum verileriyle entegre etmek için açık kaynaklı bir yazılım platformudur. Cytoscape, biyolojik araştırmalar için tasarlanmış olsa da, karmaşık ağ analizi ve görselleştirme içinde kullanılmaktadır. Cytoscape veri entegrasyonu, analizi ve görselleştirmesi için farklı özellikler sunmaktadır. Ağ ve moleküler profil analizleri, ek dosya formatı desteği, kodlama ve veritabanlarıyla bağlantı için uygulamalar mevcuttur. Java™ teknolojisine dayalı uygulamalar açık api kullanan herkes tarafından geliştirilebilmektedir ve çoğu Cytoscape uygulama marketinden ulaşılabilir. Özellikle ilaç hedefi çalışmaları için önemli bir yer tutan interaktomikler kapsamında olarak incelenen protein-protein etkileşimlerinin detaylı analiz ve görselleştirmeleri yapılabilir. 2002 yılında Institute for Systems Biology (ISB) enstitüsü tarafından geliştirilmiştir ve şu anda ISB'nin de dahil olduğu bir konsorsiyum tarafından yönetilmektedir.



Şekil 11. Cytoscape programı görseli.

Tablo 4. Fonksiyonel gen seti zenginleştirme web araçları ve R paketleri

Zenginleştirme Araçları	Tanımı	Erişim adresi
	Açıklama, Görselleştirme ve Entegre Keşif için Veritabanı	https://david.ncicrf.gov
	Gen listesi zenginleştirme analiz araçlarından oluşan bir paket	https://maayanlab.cloud/Enrichr
	Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi	www.genome.jp/kegg
	Metabolik ve sinyal yollarının çevrimiçi haritaları	www.biocarta.com
	Veri analiz araçları ile birleştirilmiş ontoloji tabanlı bir yolak veritabanı	www.pantherdb.org/pathway
	Gen Seti Zenginleştirme Analizi	www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp
	Gen Ontolojisi Kaynağı	www.geneontology.org
	Gen açıklama ve analiz kaynağı	https://metascape.org/gp
	Gen düzenleyici ve ilaç-hedef etkileşimleri veritabanı	http://cpdb.molgen.mpg.de
	Fonksiyonel açıklamalara dayalı Gen Seti Kümelemesi	https://github.com/genescf
	Moleküler İmza Veritabanı (MSigDB)	https://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb
	Kanser Genleri Ağı	http://ncg.kcl.ac.uk
	Fonksiyonel zenginleştirme analizi için web sunucusu	https://bit.cs.ut.ee/gprofiler/gost
	Gen listesi zenginleştirme analiz portalı	https://toppgene.cchmc.org
	Gen Ontolojisi Zenginleştirme Analizi ve Görselleştirme Aracı	http://cbl-gorilla.cs.technion.ac.il
	Gen Ontolojisi Zenginleştirme Analizi	http://bioinformatics.sdstate.edu/go
	Entegre Diferansiyel İfade ve Yol analizi	http://bioinformatics.sdstate.edu/idep
	GSEA için biyolojik fonksiyonların akıllı önceliklendirilmesi ve keşfedici görselleştirilmesi	http://kobas.cbi.pku.edu.cn
	Gen ontoloji anotasyon şekilleri	https://wego.genomics.cn
	İşlevsel Zenginleştirme analiz aracı	http://www.funrich.org
	Ağ Destekli Gen Seti Zenginleştirme Analizi	https://www.inetbio.org/ngsea
	İnsan hastalıklarıyla ilişkili gen ve varyant koleksiyonları	https://www.disgenet.org
	Biyolojik yolak veritabanı	www.wikipathways.org/index.php/WikiPathways
	Aktif Alt Ağları Kullanarak Zenginleştirme Analizi	https://github.com/egeulgen/pathfindR
	Fonksiyonel Zenginleştirme Sonuç Görselleştirilmesi	https://github.com/YuLab-SMU/enrichplot
	Protein-Protein Etkileşim Ağları	https://string-db.org
	Ağ Veri Entegrasyonu, Analizi ve Görselleştirme	https://cytoscape.org
	Kanser yolları ve genomik veriler için görsel web editörü	https://www.pathwaymapper.org
	Biyolojik yol ve etkileşim verilerinin toplanması ve yayılması	https://www.pathwaycommons.org
	Büyük ölçekli kanser genomik veri setlerinin görselleştirilmesi, analizi ve indirilmesi	https://www.cbioportal.org
	Gen İfade Profili Oluşturma Etkileşimli Analiz	http://gepia.cancer-pku.cn
	Ağ Tabanlı Gen Zenginleştirme Analizi	http://net-ge2.biocomp.unibo.it
	Kanser transkriptomunun kapsamlı analizi için entegre bir veri madenciliği platformu	ualcan.path.uab.edu/home

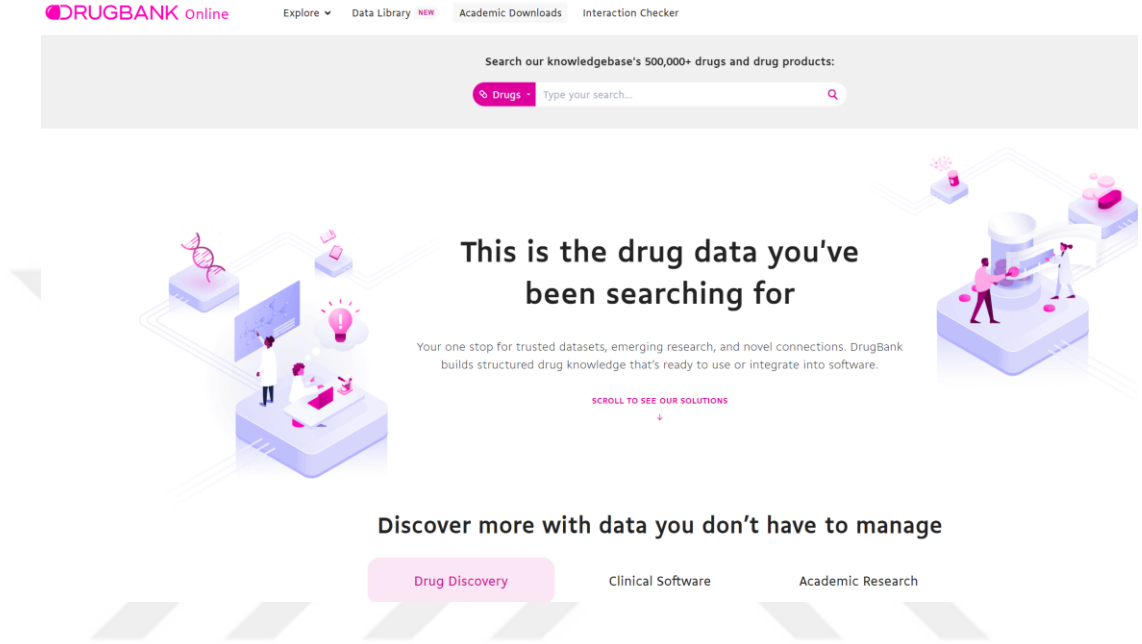
2.8 İlaç Gen ve Yolak Anlamlandırma Analizi

2.9.1. Drugbank

DrugBank, farmakoloji ve ilaç bilimiyle ilgili geniş bir veritabanıdır. DrugBank, farmasötik araştırmacılar, doktorlar, eczacılar ve diğer sağlık profesyonelleri için ilaç bilgilerini sağlamak amacıyla oluşturulmuştur. Bu veritabanı, ilaçların kimyasal yapısı, etki mekanizmaları, farmakokinetik özellikleri, yan etkileri, etkileşimleri ve terapötik endikasyonları gibi birçok konuda detaylı bilgiler içerir.

DrugBank'in içeriği sürekli olarak güncellenir ve literatürdeki yeni bilimsel bulgulara dayalı olarak genişletilir. İlaç geliştirme süreçlerinde ve klinik uygulamalarda kullanılan birçok ilaçla ilgili kapsamlı verilere erişim sağlar.

DrugBank, bir web sitesi aracılığıyla genel kullanıma açık olan bir veritabanıdır ve kullanıcılar ilaçlar hakkında bilgi almak, ilaç etkileşimlerini kontrol etmek, yan etkileri gözden geçirmek veya ilaç araştırmaları yapmak için bu kaynağı kullanabilmektedir. Ancak, DrugBank'in tam erişimine sahip olabilmek için genellikle bir abonelik veya kurumsal lisans gerekmektedir.



Şekil 12. Drugbank ilaç veritabanı arayüzü

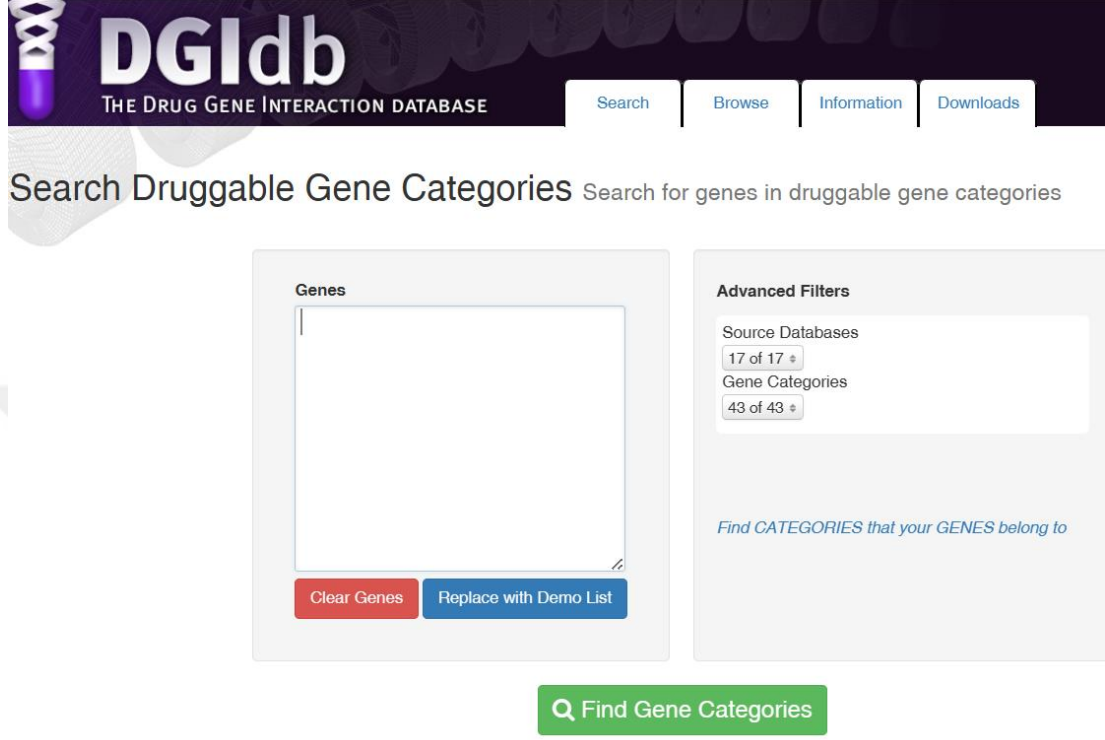
2.9.2. DGIdb (Drug gene interaction database)

DGIdb, ilaç gen etkileşimleri hakkında bilgi sağlayan bir veritabanıdır. DGIdb, farmakogenomik alanında kullanılan bir kaynaktır ve ilaçların genlerle olan etkileşimlerini anlamak için araştırmacılara yardımcı olur. Bu etkileşimler, ilaçların hedefleri, yan etkileri, direnç mekanizmaları ve diğer genetik faktörlerle ilgili önemli bilgiler içerir.

DGIdb'nin ana amacı, ilaçların genler üzerindeki etkilerini anlamak ve bu etkileşimlerin hastalıkların tedavisi üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Veritabanı, literatürde yayınlanan bilimsel makaleleri ve çeşitli kaynaklardan elde edilen verileri derleyerek, ilaç-gen etkileşimleri hakkında kapsamlı bir bilgi kaynağı sunar.

DGIdb'de bulunan bilgiler arasında ilaçların hedef proteinleri, ilaç direnciyle ilişkili genler, ilaçların yan etkileri ve ilaç kombinasyonlarının genetik etkileşimleri

gibi çeşitli konular yer alır. Bu veriler, ilaç geliştirme süreçlerinde, kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında ve farmakogenomik araştırmalarda kullanılabilecek değerli bilgiler sunar.



Şekil 13. DGIdb (Drug gene interaction database) ilaç veritabanı arayüzü

2.9.3. ChEMBL

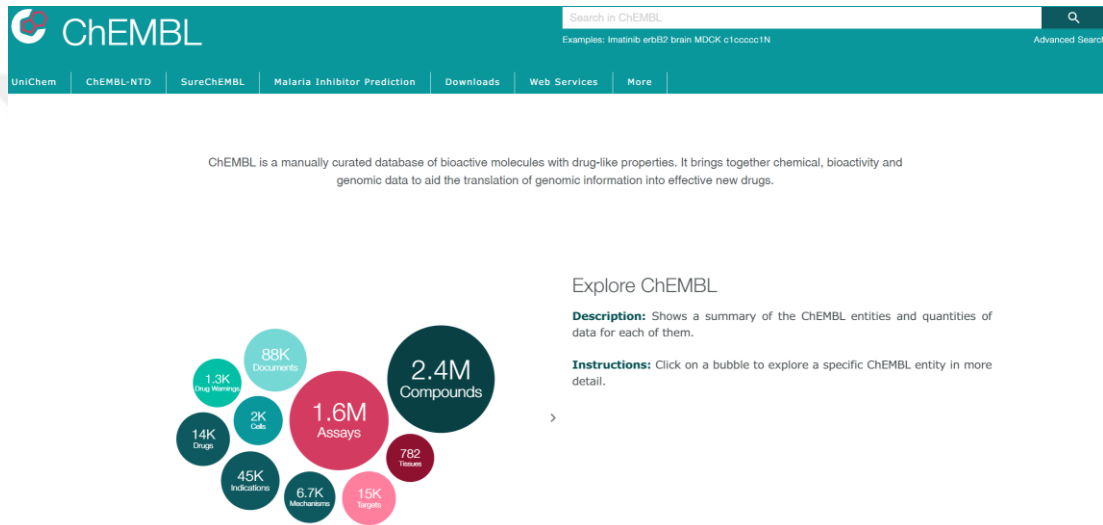
ChEMBL (Chemical Biology Database) bir ilaç kimyası ve biyoloji veritabanıdır. ChEMBL, biyolojik test sonuçları ve kimyasal yapı bilgileri gibi çeşitli kaynaklardan elde edilen bilgileri içerir. Bu veritabanı, özellikle ilaç tasarımı, kimyasal biyoloji ve ilaç geliştirme alanlarında çalışan araştırmacılara yönelik kapsamlı bir kaynaktır.

ChEMBL'de bulunan başlıca bilgiler şunları içerir:

1. **Kimyasal Bileşen Bilgileri:** İlaç ve biyolojik bileşenlerin kimyasal yapıları, sistem adları ve diğer kimyasal özellikler.
2. **Biyolojik Aktivite Bilgileri:** İlaçların biyolojik aktiviteleri hakkında veriler, örneğin protein hedefleriyle etkileşimleri ve bu etkileşimlerin gücü.
3. **İlaç Hedefleri:** İlaçların etkileşimde bulunduğu biyolojik hedefler, örneğin enzimler veya reseptörler.

4. **Farmakokinetik ve Toksikolojik Bilgiler:** İlaçların vücutta nasıl dağıldığı, metabolize edildiği ve olası toksik etkileri hakkında bilgiler.
5. **İlaç Geliştirme Aşaması Bilgileri:** İlaçların klinik geliştirme aşamaları ve mevcut durumu hakkında bilgiler.

ChEMBL, genellikle açık erişime sahip olan bir veritabanıdır ve araştırmacılar, ilaç tasarımı ve biyolojik araştırmalarda kullanılabilecek geniş bir veri yelpazesi sunar. ChEMBL verileri, ilaç geliştirme süreçlerinde hedef belirleme, ilaç tasarımı ve ilaç etkileşimleri konularında bilgi sağlamak amacıyla kullanılmaktadır.



Şekil 14. ChEMBL ilaç veritabanı arayüzü

2.9.4. PubChem

PubChem, ABD Ulusal Tıp Kütüphanesi (National Library of Medicine - NLM) tarafından sağlanan ve biyolojik aktiviteleri, kimyasal özellikleri ve ilaç tasarımı için kullanılan kimyasal bileşenlere dair geniş kapsamlı bir veritabanıdır. PubChem, kimyasal bağları, yapısı ve biyolojik etkileşimleri içeren geniş bir kimyasal bilgi yelpazesi sunar.

PubChem'de bulunan başlıca özellikler şunlardır:

1. **Kimyasal Bileşen Bilgileri:** Kimyasal maddelerin yapıları, formülleri, adları ve diğer kimyasal özellikleri hakkında bilgiler.

2. **Biyoaktivite Verileri:** Çeşitli biyolojik testlerde elde edilen veriler, örneğin protein-ligand etkileşimleri, enzimatik aktiviteler ve hücresel etkileşimler.
3. **Kimyasal ve Fiziksel Özellikler:** Kimyasal bileşenlerin fiziksel özellikleri, örneğin erime noktası, kaynama noktası, çözünürlük gibi bilgiler.
4. **Kimyasal Bağlar ve Yapılar:** Kimyasal bileşenlerin bağ yapısı ve yapılarına dair detaylı bilgiler.
5. **Kaynak Bilgileri:** Kimyasal bileşenlerin literatürdeki kaynakları ve diğer referans bilgileri.
6. **Toksikoloji Bilgileri:** Kimyasal bileşenlerin toksikolojik etkileri hakkında bilgiler.

PubChem, araştırmacılar, eczacılar, biyologlar ve kimyagerler gibi çeşitli disiplinlerden profesyoneller tarafından kullanılabilir bir kaynaktır. Aynı zamanda genel kullanıcılar, öğrenciler ve ilgi duyan herkes de PubChem'i kullanarak kimyasal bileşenler ve biyolojik aktiviteler hakkında temel bilgilere ulaşabilir. PubChem, ücretsiz olarak erişilebilir ve geniş bir veri yelpazesi sunan önemli bir kaynaktır.

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubChem About Docs Submit Contact

Explore Chemistry

Quickly find chemical information from authoritative sources

Try covid-19 aspirin EGFR C9H8O4 57-27-2 C1=CC=C(C=C1)C=O InChI=1S/C3H6O/c1-3(2)/4/h1-2H3

☐ Use Entrez ☒ Compounds ☐ Substances ☐ BioAssays

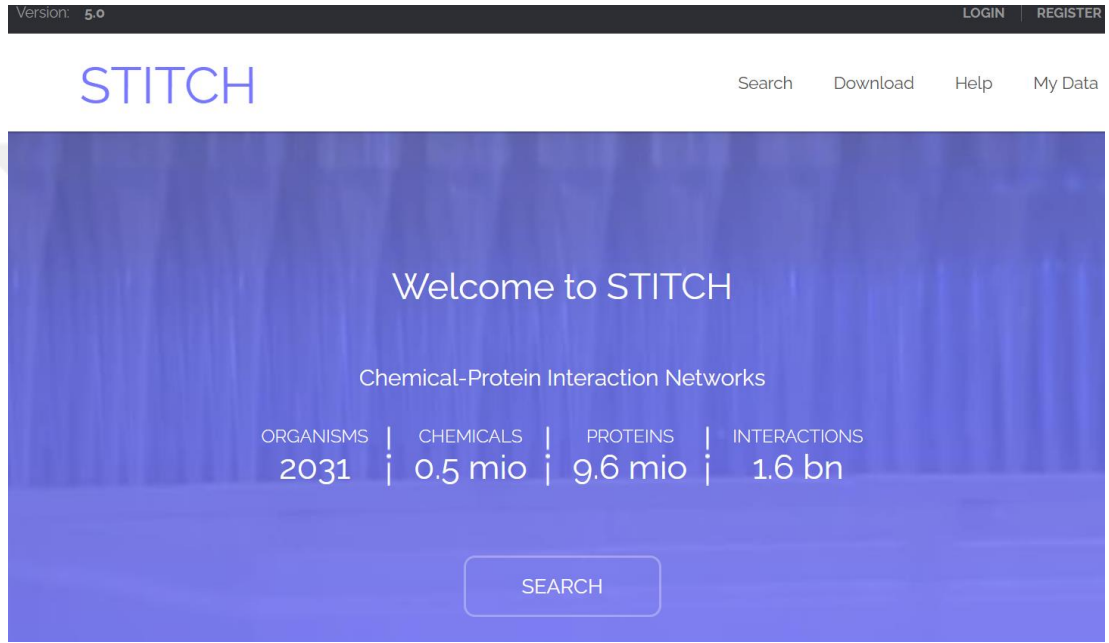
Draw Structure Upload ID List Browse Data Periodic Table

118M Compounds 314M Substances 294M Bioactivities 41M Literature 51M Patents

Şekil 15. PubChem ilaç veritabanı arayüzü

2.9.5. STITCH

STITCH (Search Tool for Interactions of Chemicals) adlı bir platform, kimyasal bileşenlerin proteinlerle ve diğer biyolojik hedeflerle etkileşimlerini araştıran bir araştırma aracıdır. Bu tür platformlar, biyoinformatik araştırmacıları, ilaç tasarımı uzmanlarını ve biyomedikal araştırmacıları, kimyasal-biyolojik etkileşimleri keşfetmek ve anlamak için geniş bir veri tabanını kullanmalarına olanak tanır.



Şekil 16. STITCH ilaç veritabanı arayüzü

2.9.6. LINCS1000

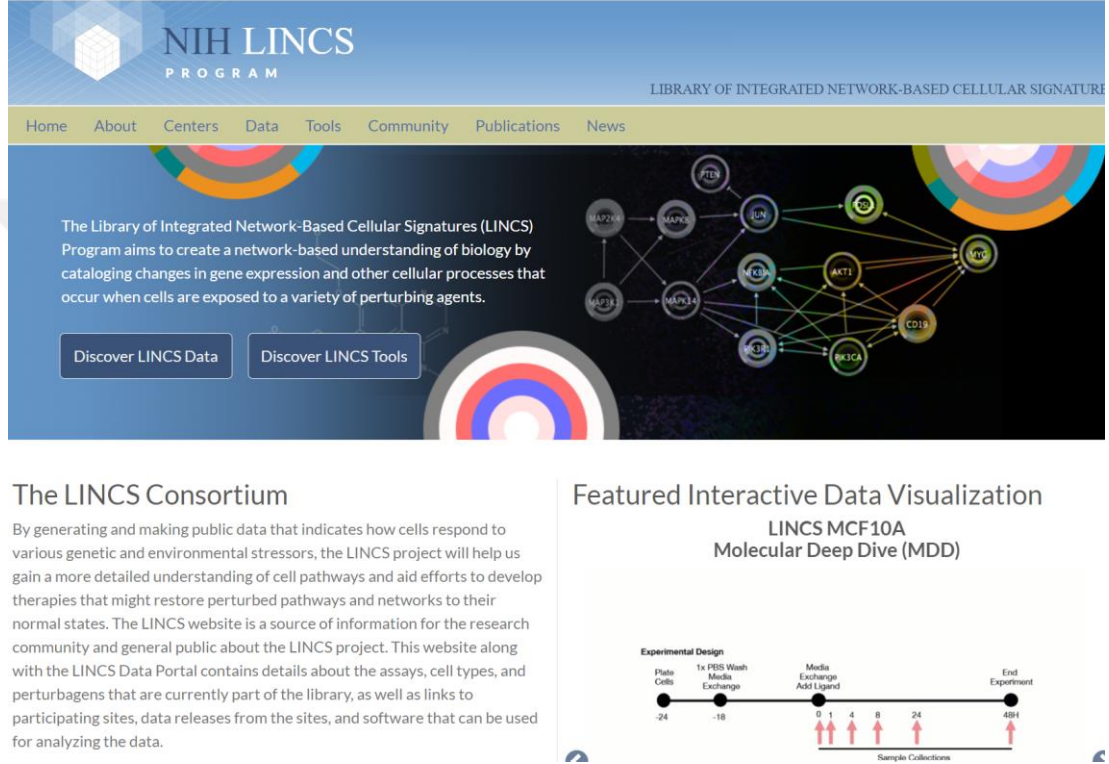
L1000 Connectivity Map (LINCS), hücresel yanıtları ve gen ifadesini anlamak için yüksek-throughput teknolojilerini kullanarak büyük bir veri seti oluşturan bir araştırma projesidir.

LINCS projesi, biyolojik sistemlerin gen ifadesi ve hücresel yanıtları arasındaki ilişkileri daha iyi anlamak amacıyla başlatılmış bir girişimdir. Bu proje, gen ifadesi profillemesi, hücresel fenotiplerin karakterizasyonu ve bu verilerin biyolojik anlamını anlamaya yönelik geniş kapsamlı bir analiz sunar.

LINCS1000, bu proje kapsamında oluşturulan bir veri setini ifade edebilir. LINCS1000, binlerce bileşenin (gen, ilaç, genişletilmiş hücre tipleri) hücresel yanıtları

ve gen ifadesi ile ilişkisini içeren bir veri setini temsil edebilir. Bu tür bir veri seti, biyomedikal araştırmacılara gen ifadesi profillemesi ve ilaç ekranlaması gibi çeşitli uygulamalarda kullanılabilecek geniş bir kaynak sağlar.

LINCS projesi ve onun alt projeleri, hücresel yanıtların anlaşılması, ilaçların etkilerinin belirlenmesi ve gen ifadesinin regülasyonu üzerine yapılan çalışmalara katkıda bulunmak için önemli bir araştırma çabasıdır.



Şekil 17. LINCS1000 ilaç veritabanı arayüzü

Tablo 5. İlaçla ilgili veritabanları

İlaç	Veritabanı tanımı	Erişim adresi
DSEA	İlaç Seti Zenginleştirme Analizi	https://dsea.tigem.it
Gene2drug	Yolak Tabanlı Akılcı İlaç Yeniden Konumlandırma	https://gene2drug.tigem.it
DRUGBANK	İlaç ve İlaç Hedef Bilgisi Veritabanı	https://go.drugbank.com
DGIdb	İlaç-gen etkileşimi veritabanı	https://www.dgiddb.org
ChEMBL	İlaç benzeri özelliklere sahip biyoaktif moleküller veri taba	https://www.ebi.ac.uk/chembl
PubChem	Kimyasal bilgi koleksiyonu	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
PharmGKB	Farmakogenomik bilgi kaynağı	https://www.pharmgkb.org
STITCH	Kimyasalların ve proteinlerin etkileşim ağları	http://stitch.embl.de
LINCS L1000	Küçük moleküller ve ilaçlar için gen ekspresyon profilleri	https://lincsproject.org/LINCS

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışma, tanımlayıcı araştırma özelliğindedir.

3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı

Tez çalışması, Mart 2019- Mart 2023 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü Translasyonel Onkoloji Anabilim dalı'nda yapılmıştır. Araştırma planı Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 6. Araştırma planı

Eylül 2017- Ocak 2018	Tez projesi literatür taraması
Ocak 2018	Etik kurul onayı
Şubat 2019	Tez önerisi başvuru ve onay
Eylül 2020	BAP proje desteği
Eylül 2020 -Ekim 2021	Verilerin in-silico analizi ve değerlendirilmesi
Kasım 2021-Kasım 2022	TÜBİTAK 2214-A Yurt Dışı Doktora Sırası Araştırma Burs Programı
Kasım 2022- Şubat 2024	Doktora Tezinin yazılması, doktora tez çıktılarının ulusal ve uluslararası dergi ve kongrelerde paylaşılması
Nisan 2024	Tez Savunma Sınavı

3.3. Araştırmanın Örneklemi

Tez çalışmasında kamuya açık genomik veri portallarında yayınlanan sağlıklı ve primer kanserli hastaların verileri seçilmiştir.

3.4. Çalışma Materyali

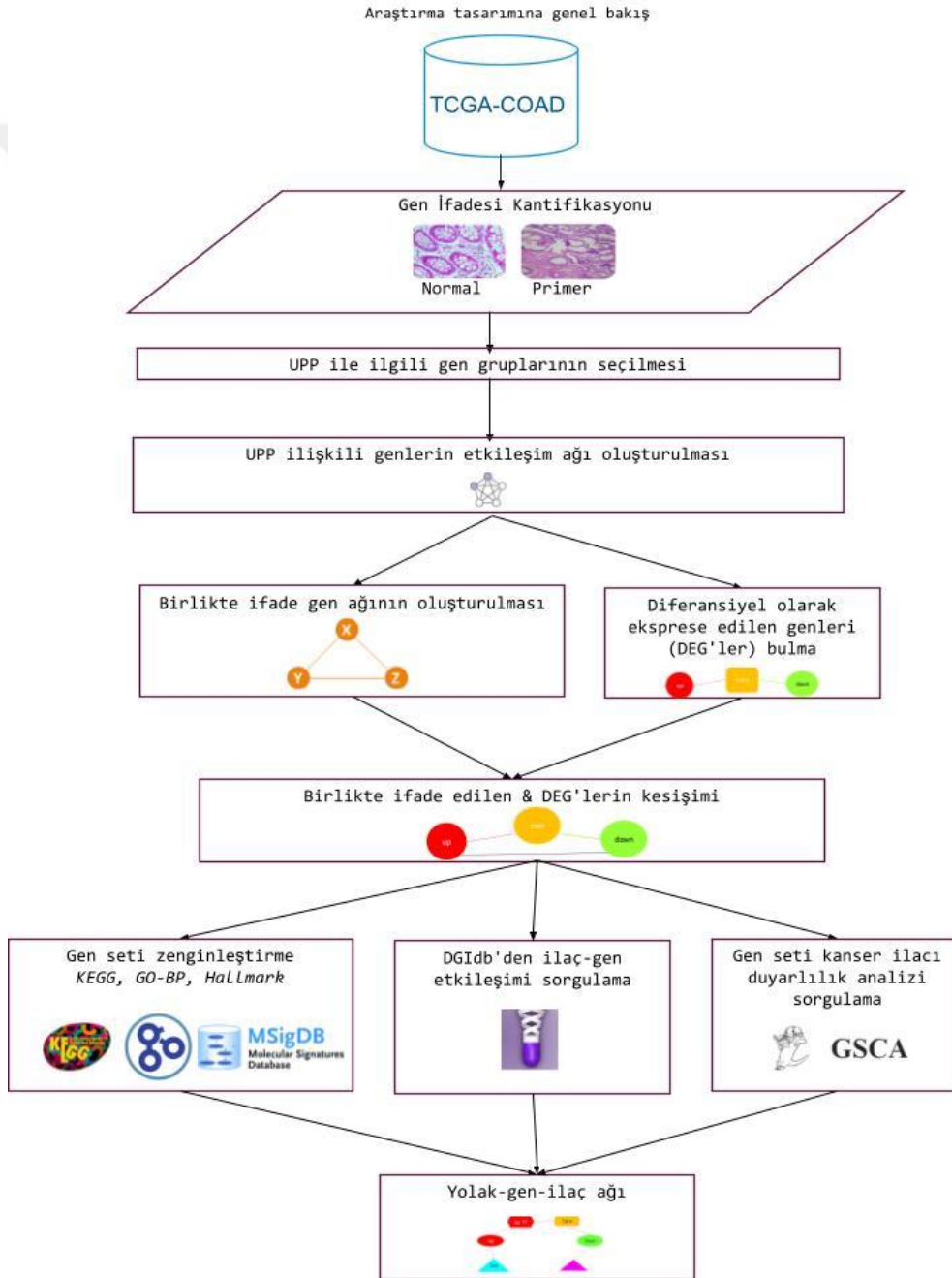
Çalışmada gönüllü bulunmamaktadır. GDC (Genomic Data Commons), GEO (Gene Expression Omnibus) kamuya açık genomik veri portallarından veriler üzerinde çalışılmıştır.

3.5. Araştırmanın değişkenleri

Araştırmada kanserli olguların protein devir hızı verisi bağımlı değişken, klinik ve moleküler veriler bağımsız değişken olarak tanımlanmıştır.

3.6. Veri Toplama Araçları

Bioconductor da yer alan TCGAbiolinks paketi ile kamuya açık veri portallarından gen ekspresyon ve klinik veriler R yazılım ortamında indirilerek toplanmıştır.



Şekil 18. Araştırma planı

3.7. Çalışmada program ve yazılımlar

Çalışma güncel özelliklere sahip windows işletim sistemli bir pc ve internet bağlantısı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kullanılan analiz ortamı ve buna bağlı olarak çalışan analiz paketleri tabloda detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 7. Kullanılan analiz ortamı ve paketler

	Paket/Araç	Versiyon	Kullanım amacı	Referans
1	R	4.3.1	Analiz ortamı	(20)
2	Affy	1.80.0	Mikrodizi gen ekspresyonu verilerinin ön işlenmesi	(21)
3	enrichR	3.2	Gen seti zenginleştirme analizi	(22)
4	rDGIdb	1.28.0	İlaç-gen etkileşimi analizi	(23)
5	rbioapi	0.7.9	Gen seti etkileşim ağı oluşturulması	(24)
6	ggpubr	0.6.0	'ggplot2' tabanlı yayına hazır grafik oluşturulması	(25)
7	biomaRt	2.52.0	Gen gösterimi dönüşümü	(26)
8	Survminer	0.4.9	Sağkalım eğrileri çizimi	(27)
9	Survival	3.5.7	Sağkalım analizi	(28)
10	edgeR	4.0.16	RNA-seq ekspresyon verisi analizi	(29)
11	Cytoscape	3.10.1	Yolak-gen-ilaç şekilleri çizimi	(30)
12	WGCNA	1.71-1	Ortak ifade ağı analizi	(31)
13	RCy3	2.22.1	Cytoscape & R entegrasyonu	(32)
14	Immundeconv	2.1.0	Tümör mikroçevre infiltrasyonu tahmini	(33)
15	GSCA		Kanserde İlaç Duyarlılığının Genomiği	(34)
16	TCGAbiolinks	3.7.1	TCGA veri portalından veri çekimi	(35)

3.8.Verilerin Değerlendirilmesi

TCGA üzerinden indirilen kolorektal kanser için normal primer ve metastaz gruplarına göre gen ekspresyon verileri kullanılmıştır. UPP yolağında görevli genlerin istatistiksel olarak anlamlı değişen ekspresyon seviyeleri tanımlanmaya çalışılmıştır. Veriler R istatistiksel analiz programı yardımıyla açık kaynaklı biyoinformatik araçların bulunduğu Bioconductor üzerinde TCGAbiolinks paketi kullanılarak indirilmiş ve analiz edilmiştir. Normal-Primer, Primer- Metastaz, Normal-Metastaz grupları sırasıyla ilk yazılan gruba göre referans yapıp karşılaştırılmıştır. Gen ekspresyon karşılaştırmalarında katlanma oranı $|\log FC| \geq 1$ ve düzeltilmiş p değeri

<0,05 olarak uygulanmıştır. EnrichR paketi ile gen zenginleştirme analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar tablolar olarak eklenmiştir.

3.9.In-silico analizler

3.9.1. UPP (Ubiquitine-Proteasome Pathway) yolağında tanımlanmış olan genlerin taranması

HGNC, Genecards, NCBI-Gene veritabanlarından tarama gerçekleştirildi. Ubikitin-proteazom yolağı ile ilişkili gen setini elde etmek için, iUUCD 2.0 (36)ve HGNC veri tabanından (37) ubikitin ve proteazom ile ilişkili gen bilgileri alınmıştır.

3.9.2. String.db veritabanından gen seti etkileşim ağı oluşturulması

Gen setinin etkileşim ağını oluşturmak için rbioapi paketi rba_string_interactions_network fonksiyonu kullanılarak tür olarak “Homo sapiens” ve minimum gereken etkileşim skoru 0.7 (yüksek güven) seçilerek elde edilmiştir.

3.9.3. TCGA veritabanından kolon kanseri gen ekspresyon verilerinin elde edilmesi ve analizi

TCGA-COAD (The Cancer Genome Atlas- COlorectal ADenocarcinoma) RNA dizileme verileri ana hasta kohortu olarak kullanılmıştır. 'Normal' ve 'Primer solid doku' örnekleri mevcut hasta örnekleri arasından seçilmiştir. Aynı hasta numarasına sahip örnekler elenmiştir. Veriler TCGAbiolinks paketi kullanılarak indirilmiştir. İndirilen veriler TCGAanalyze_Preprocessing fonksiyonu ile analiz için hazırlandı, örnekler arasında aykırı değerlere sahip düşük korelasyonlu örnekleri bulmak için kare simetrik spearman korelasyon matrisi hesaplanmıştır (cor.cut=0.6) ve TCGAanalyze_normalization fonksiyonu, EDASeq R paketi varsayılan parametreler kullanılarak sayımlar grup içinde ve gruplar arasında normalleştirilmiştir. Diferansiyel gen ekspresyon farklarını bulmak için edgeR yöntemi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı ifade değişikliklerine sahip genler hesaplanmıştır. Düzeltilmiş p-değeri <0,05 olarak seçildi ve $|\log FC| \geq 1$ kat değişimi uygulandı. Seçilen gruplar için gen ekspresyonları karşılaştırılırken anlamlı değişiklikler hesaplanmıştır.

3.9.4. Sağkalım analizleri

Maximally rank istatistikleri kullanılarak düşük/yüksek gen ekspresyon grupları oluşturmak için survminer paketi ve Kaplan-Meier sağkalım analizleri için Survival R paketleri kullanılmıştır.

3.9.5. Gen seti zenginleştirme analizi

Gen seti zenginleştirme analizleri KEGG(38), GO-BP(18), Cancer Hallmark ve TRRUST Transkripsiyon Faktörleri veritabanları kullanılarak enrichR(22) paketi ile gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar düzeltilmiş p değeri<0.05 olacak şekilde seçilmiştir. Artan ve azalan gen ekspresyonlarına göre sınıflandırılmıştır.

3.9.6. İlaç-gen etkileşim analizi

Sağkalım analizleri ve DEG'lerin kesişiminde belirlediğimiz hedef genlere bağlanabilecek ilaçlar için İlaç-Gen Etkileşimi Veritabanını (DGIdb)(23) sorgulama yapıldı. Ekspresyonu anlamlı değişimle artan ifade edilen genler için inhibitörleri ve azalarak ifade edilen genler için aktivatörler seçildi.

“Activator”, “agonist”, “chaperone”, “cofactor”, “inducer”, “partial agonist”, “positive modulator”, “stimulator”, “vaccine” etkileşim türleri “activating gruba tanımlandı. “Antagonist”, “antibody”, “antisense oligonucleotide”, “blocker”, “cleavage”, “inhibitör”, “inhibitory allosteric modulator”, “inverse agonist”, “negative modulator”, “partial antagonist”, “suppressor” etkileşim türleri “inhibitory” gruba tanımlandı.

3.9.7. Yolak sonuçlarının görselleştirilmesi ve birleştirilmesi

Önemli ölçüde fazla ifade edilen ve az ifade edilen genler ve ilaç hedefleri ile ilişkili yollar, RCy3 paketi aracılığıyla Cytoscape kullanılarak birleştirildi ve görselleştirildi (32).

3.9.8. Potansiyel olarak önemli genlerin ilaç duyarlılık analizi

Birlikte ifade edilen ve DEG'lerimiz için karakterize edilmiş insan kanser hücre hatları için elde edilen ilaç yanıtı verilerini ilişkilendirmek için Kanserde İlaç Duyarlılığı Genomiği (GDSC) veritabanından ve Kanser Terapötikleri Yanıt Portalı'ndan (CTRP) sonuçlar oluşturan Gen Seti Kanser Analizi (GSCA) (34) web aracını kullanılmıştır.

3.10. Araştırmanın Sınırlılıkları

Kamuya açık veri tabanlarından elde edilen verilerle çalışıldığı için çalışma sınırlılığı bunlara bağlı olarak gerçekleştirilmiştir.

3.11. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışmasında İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 10840098-604.01.01-E.2697 nolu 25/01/2018 tarihli karar numaralı onay alınmıştır. Danışmanın emekli olması nedeniyle danışman değişikliği yapılmış olup E-10840098-772.02-6071 nolu 26/09/2023 tarihli kararla onay alınmıştır.



4. BULGULAR

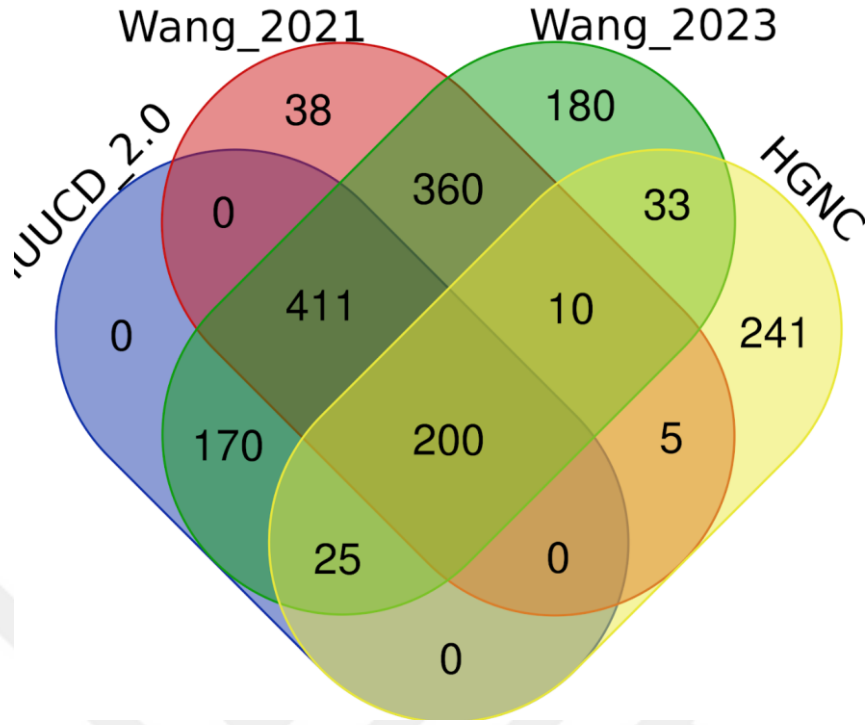
4.1. Ubikitin-proteazom ile ilgili genlerin seçimi

HGNC gen protali için ubikitin aktifleştiren E1 grubu HGNC numarası 100'dür. 10 tane gen tanımlanmıştır. E2 grubu konjuge enzimleri E2 olarak HGNC numarası 102'dir ve 41 adet gen tanımlanmıştır. E3 grubu HGNC numaraları 785, 26, 403, 1691'dir ve sırasıyla 7, 38, 1 ve 15 gen tanımlanmıştır. Deubikitinleşmeyi sağlayan Dub grubunun numarası 996 ve içinde 22 tane gen tanımlanmıştır. Ubikitinli yapıların yıkımını yapan proteasom yapısında tanımlı genlerin aile numarası 690 ve 45 tane gen tanımlanmıştır. Yapımda görevli yapılar ribozomal proteinler olarak 1054, 1691, 475 numaralı gen gruplarında tanımlanmıştır ve sırasıyla 168, 8 ve 63 gen yer almaktadır.

Tablo 7. HGNC'de tanımlanmış olan UPP yolağı genleri

Group	Type	HGNC ID	# of genes
Ubiquitin like modifier activating enzymes (UBA)	E1	100	10
Ubiquitin conjugating enzymes E2 (UBE2)	E2	102	41
Ubiquitin protein ligase E3 component n-recognins (UBR)	E3	785-26-403-1691	7-38-1-15
E3 ligases of the HECT family (homologous to E6AP C terminus)	E3	1959	22
Deubiquinating enzymes	DUB	996	99
Proteasome	Proteasome 20S/26S subunit alpha	690	45
Serine proteases		738	44
Not in a group			371
Total			652

IUUCD 2.0 veritabanı Wang 2021 ve Wang 2023 yayınları ile birlikte oluşan birleşim şekilde verilmiştir.

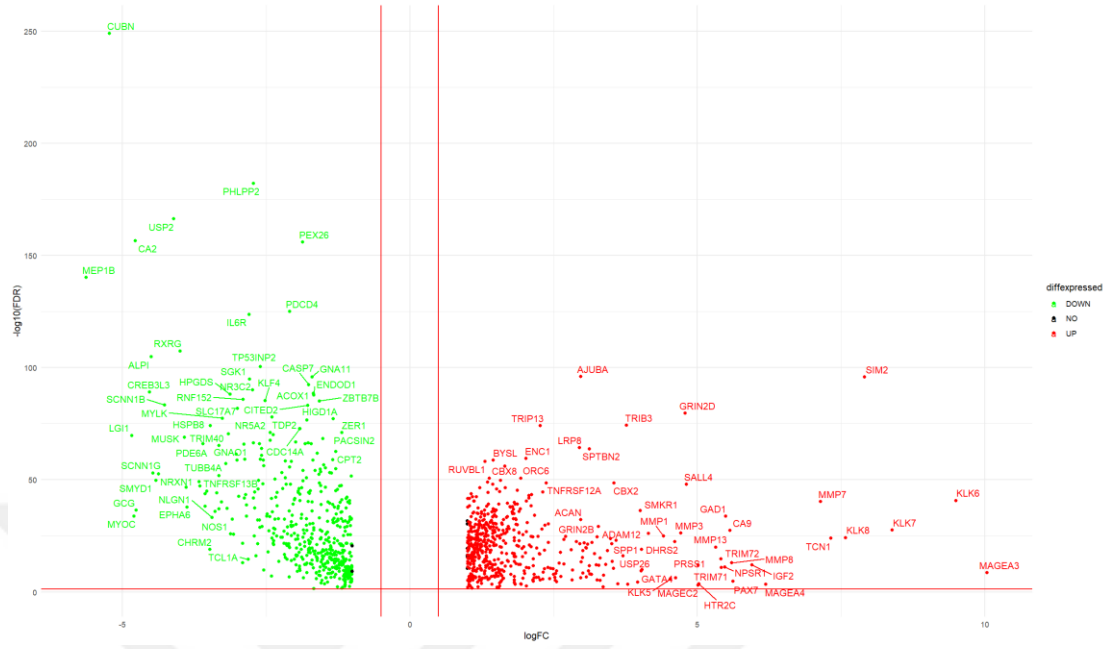


Şekil 19. Farklı yayınlarda ve veritabanlarında kullanılan listelerin venn diagramı ile kesişimlerinin gösterilmesi (39–42)

4.2. Kolon Kanserinde Ubikitin-Proteazom İlişkili Genler Etkileşim Ağının Oluşturulması

1106 upp ve 4997 tane etkileştiği genlerin birleşiminde toplam 5184 tane gen devam eden analizlere alındı. 4947 gen TCGA gen ekspresyon verisi ile eşleşmiştir.

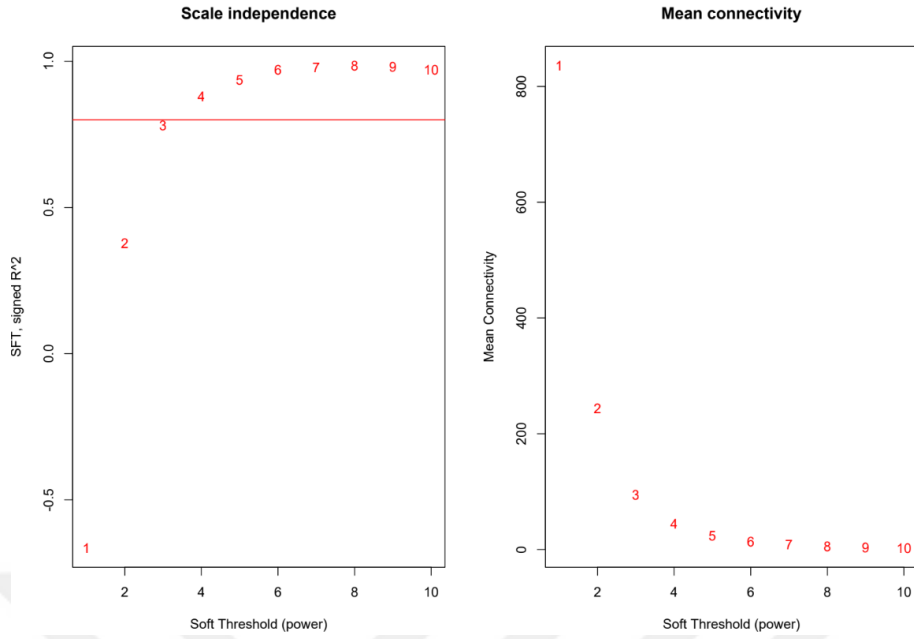
4.3. Diferansiyel gen ekspresyon analizi



Şekil 20: DEG ler için volcano grafiği

4.4.Gen koekspresyon (Coexpression) Ağı Analizi

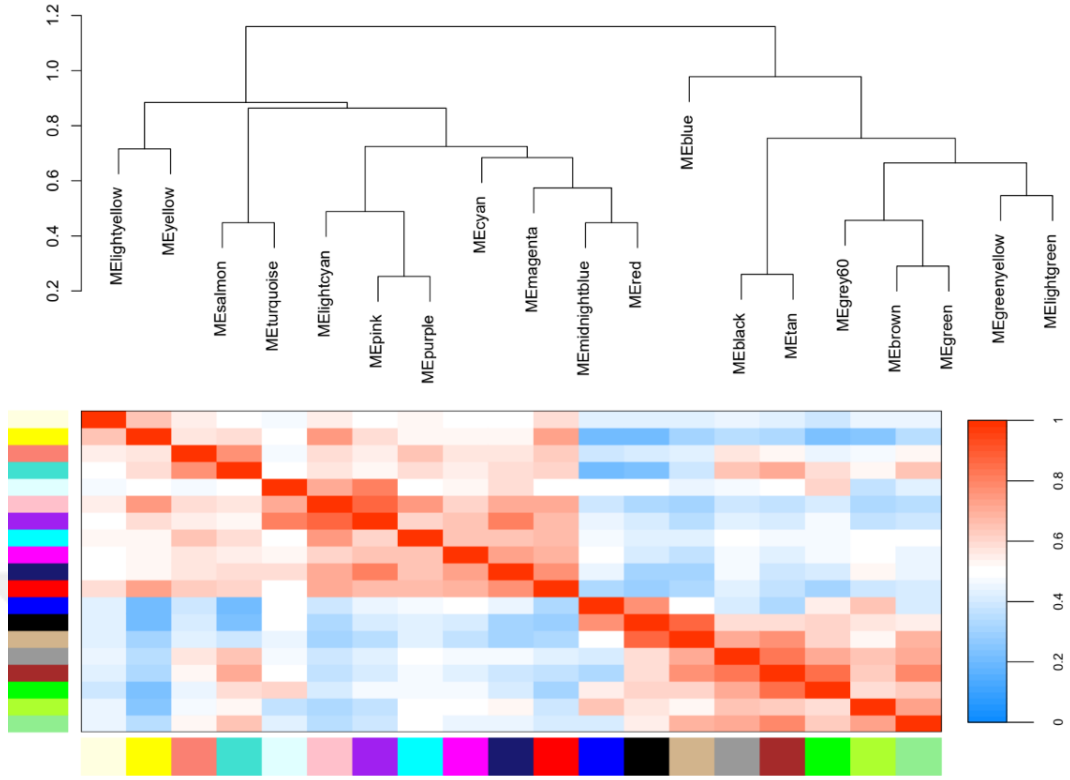
Ağırlıklı gen-birlikte ifade ağı analizi (WGCNA), yüksek boyutlu veri kümelerinde birlikte ifade edilen gen gruplarını tanımlayarak fonksiyonel ilişkilerin ortaya çıkarılmasına yardımcı olur. Yönlendirilmemiş korelasyon, nedensellik ima etmeden genler arasındaki ilişkilerin gücünü ölçer. WGCNA, ortak işlevlere sahip birbirine bağlı gen kümelerini ortaya çıkararak gen-koekspresyon ağlarını oluşturmak için yönlendirilmemiş korelasyonları kullanır. WGCNA, ölçeksiz topoloji kriterine uygun olarak bir gen-koekspresyon ağı oluşturur (31). Şekil xxx'da gösterildiği gibi, ölçeksiz topoloji uyum indeksi eğrisinin en düşük değere ulaştığı, $R^2 > 0,8$ 'i gösteren yumuşak eşik değeri “4” seçildi (31).



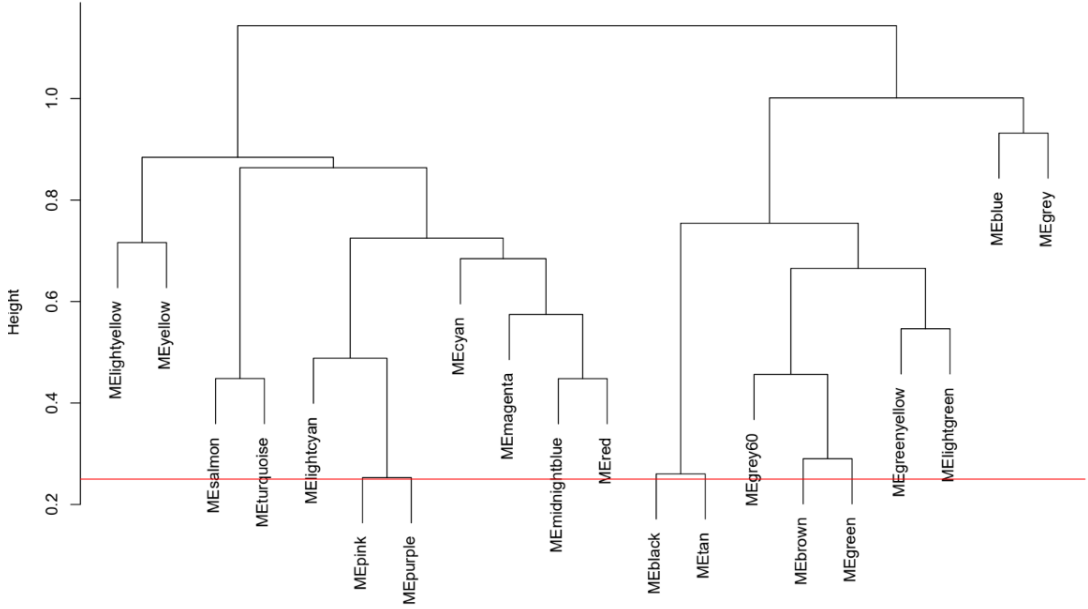
Şekil 21. Sft threshold grafiği

Sft, soft eşik kalibre edildikçe bir ağın yapısının nasıl değiştiğini gösterir. Sol ve sağ paneller, yumuşak eşik artırıldıkça sırasıyla ağın ne kadar iyi uyduğunu ve düğüm başına ortalama bağlantı sayısının (ortalama bağlantı) ölçeksiz bir topolojiyi nasıl değiştirdiğini göstermektedir.

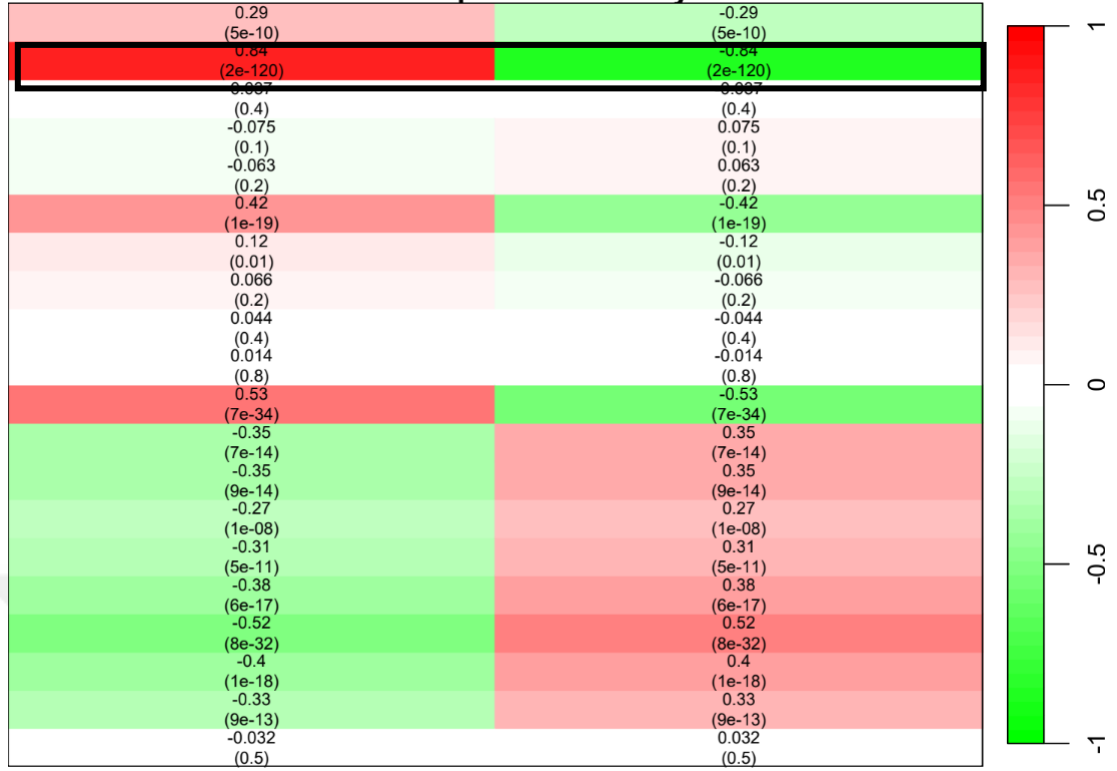
WGCNA modülleri ve fenotipler arasındaki korelasyonlar (p değerleriyle birlikte) Şekil 3'te gösterilmektedir. Benzer gen ekspresyon profillerine sahip modülleri tanımlamak için dinamik ağaç kesimi kullanıldı. Benzer modüller 0,25 yükseklik kesme eşiğine göre birleştirildi ve 19 modül elde edildi.



Şekil 22. Özgen bitişikliğinin ilişkili ısı haritası



Şekil 23. Bitişik modüllerin ilişkili hiyerarşik kümelenmesi



Şekil 24. Modül-özellik ısı haritası

Şekil 24, her modüldeki genlerin ekspresyon seviyeleri ile farklı klinik ve patolojik özellikler arasındaki korelasyonların görsel bir temsilidir. Isı haritası, her modüldeki genlerin ekspresyon seviyeleri ve her özellik arasındaki özgen önemi olarak da bilinen Pearson korelasyon katsayısının (PCC) hesaplanmasıyla oluşturulur. PCC renkleri; kırmızı pozitif korelasyonları, yeşil ise negatif korelasyonları temsil eder. Renk ne kadar koyu olursa korelasyon o kadar güçlüdür. (Her kutunun üstünde bir korelasyon değeri ve aşağıda parantez içinde karşılık gelen bir p değeri görüntülenir.)

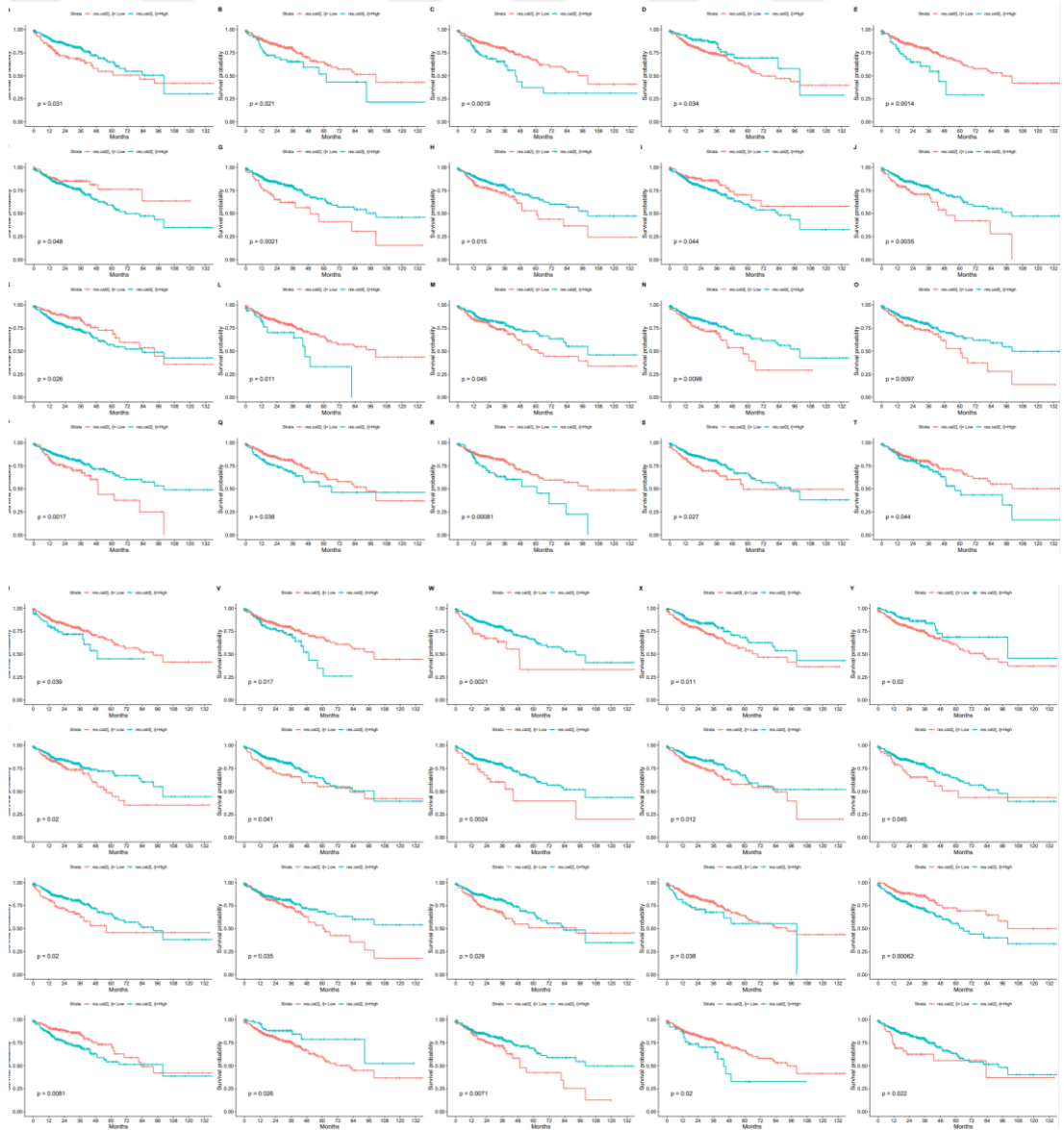
Tablo 8. WGCNA modüllerinde bulunan gen sayıları

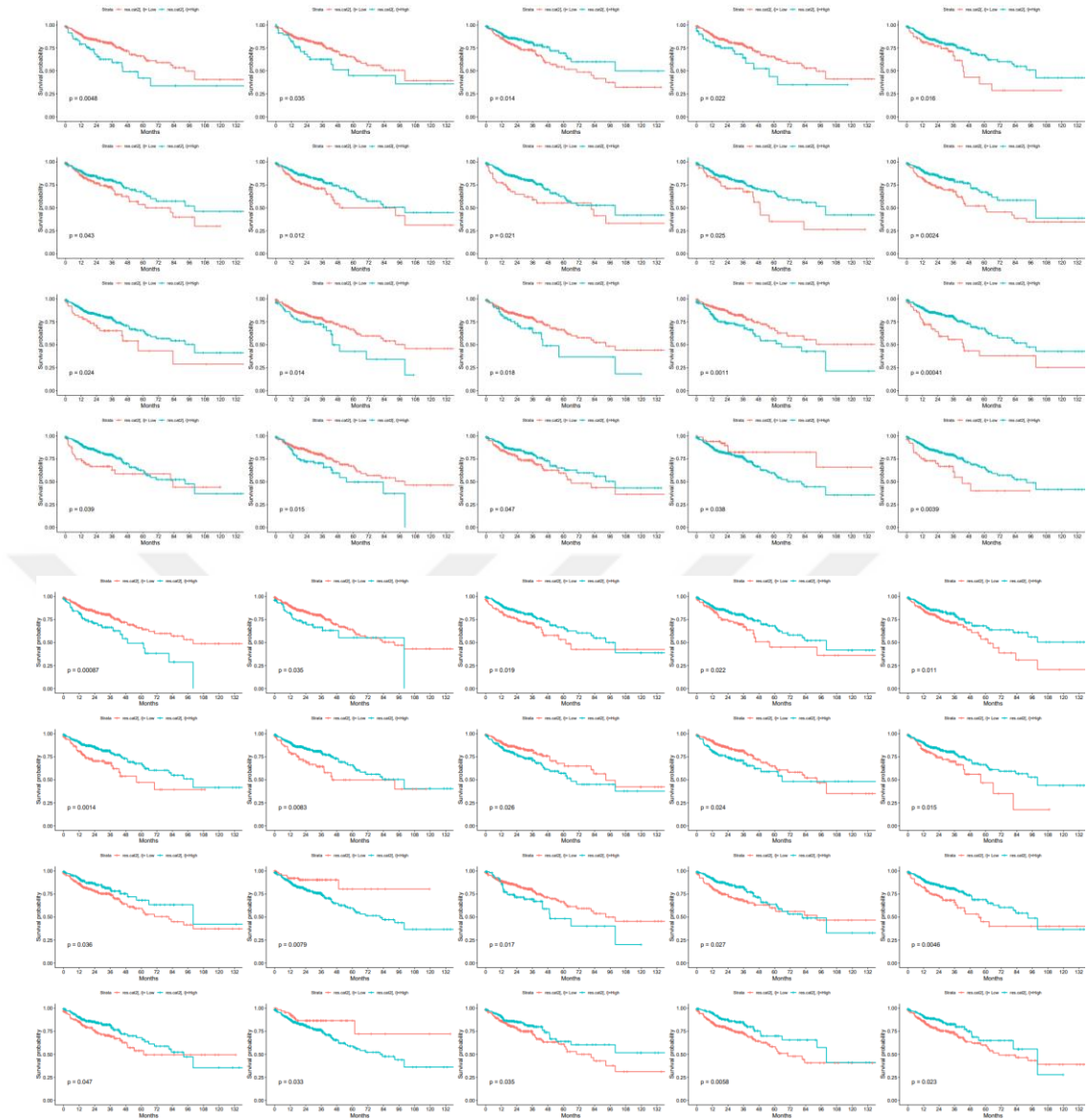
Modul	Gen sayısı	Modul	Gen sayısı
m1	190	m11	30
m2	506	m12	118
m3	440	m13	70
m4	72	m14	138
m5	252	m15	118

m6	99	m16	247
m7	42	m17	85
m8	60	m18	98
m9	60	m19	1962
m10	40	m20	320

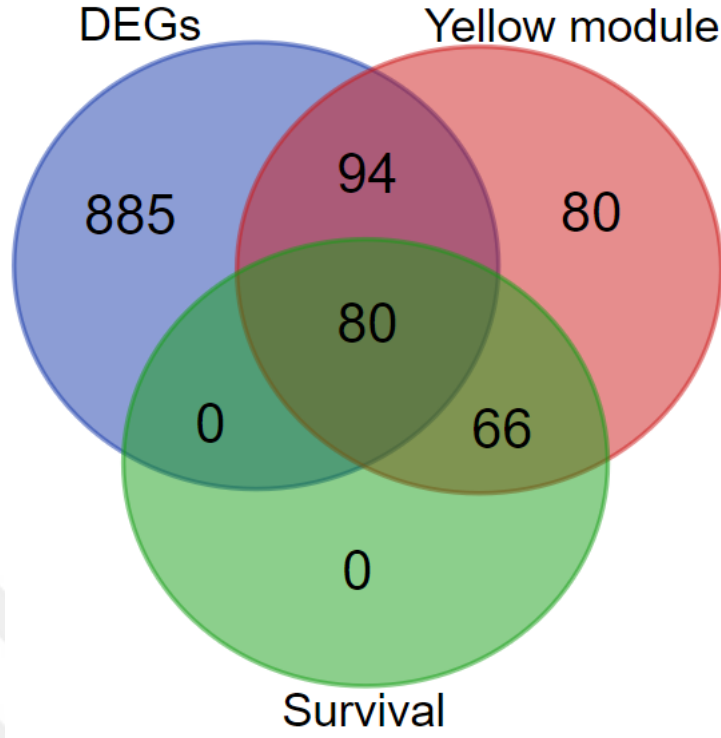
Sağkalım analizleri

Araştırmada kullanılan gen grubunun sağkalım analizi sonucunda istatistiki olarak anlamlı olan genler için Kaplan-Meier plotları şekilde yer almaktadır.





Şekil 25: Ekspresyonu değişen, gen koekspreyon modülünde yer alan ve sağkalım açısından anlamlı olan genlerin Kaplan-Meier grafikleri (Soldan sağa sırayla, PRKAR2B, MLXIPL, RRP12, MXD1, FGFR2, PPP2R3A, SRI, CDC45, BRPF3, SGK2, CDC25B, SMPD3, CA2, KCTD9, ASF1B, CCNE1, EIF3B, TLE4, PIP5K1B, APBA1, SHB, UNC5B, CPT1A, NEDD9, EHHADH, GCG, EPAS1, TMEM59, WDR77, NR5A2, ACADM, CDC20, VPS4B, SOCS2, SNAI1, MOCS1, LGALS3, ACTR3B, HMGCS2, PRR5L, NAT10, TROAP, EDNRB, DDX56, BCAR3, MYPN, CHRNA1, ATP6V0D2, ENDOD1, MS4A2, PAFAH2, PINK1, SIM2, ZER1, ACOX1, HPGDS, CITED2, CASP7, SMPD1, PLEKHA7, SCNN1G, ADRB2, RASSF6, SOCS6, LGALS4, SUCLG2, GNG12, RUVBL1, RRS1, HIGD1A, UNC5C, TMPRSS2, RXRA, LITAF, KIF13B, LGR4, DPF3, NEURL1B, PEX26, NCOA4.)



Şekil 26. Seçilen modül, deg ve sağkalım sonuçlarının kesişiminden oluşan venn diagramı

Yolak zenginleştirme analizi sonuçları

Tablo 9. Grup karşılaştırmalarında KEGG yolak sonuçlarına göre genlerin ekspresyon durumunun değişimi

p	Term_Description	Up_regulated	Down_regulated
0.0001	PPAR signaling pathway		HMGCS2, ACOX1, CPT1A, ACADM, EHHADH, RXRA
0.0019	Fatty acid degradation		ACOX1, CPT1A, ACADM, EHHADH
0.0166	Propanoate metabolism		ACOX1, SUCLG2, EHHADH
0.0346	Valine, leucine and isoleucine degradation		HMGCS2, ACADM, EHHADH
0.0376	Pathways in cancer	CCNE1	FGFR2, CASP7, EDNRB, EPAS1, GNG12, RXRA, NCOA4
0.0382	Cell cycle	CDC20, CCNE1, CDC45, CDC25B	

Tablo 10. Grup karşılaştırmalarında Cancer-HALLMARK yolak sonuçlarına göre genlerin ekspresyon durumunun değişimi

p	Term_Description	Up_regulated	Down_regulated
0.0001	Fatty Acid Metabolism		CA2, HMGCS2, ACOX1, SUCLG2, CPT1A, ACADM, EHHADH
0.0297	UV Response Dn		PRKAR2B, CITED2, SRI, RXRA
0.0297	Apoptosis	CDC25B	CASP7, LGALS3, NEDD9
0.0297	Androgen Response	RRP12	TMPRSS2, NCOA4
0.0297	IL-2/STAT5 Signaling	CCNE1	CA2, MXD1, SOCS2
0.0297	Pperoxisome		ACOX1, EHHADH, VPS4B
0.0297	G2-M Checkpoint	CDC20, CDC45, TROAP, CDC25B	
0.0297	Estrogen Response Late	CDC20	CA2, HMGCS2, PRKAR2B
0.0297	Complement		CA2, CASP7, LGALS3, BRPF3
0.0297	E2F Targets	ASF1B, CDC20, CCNE1, CDC25B	
0.0327	Bile Acid Metabolism		PEX26, BCAR3, RXRA

Tablo 11. Grup karşılaştırmalarında TTrust-TF yolak sonuçlarına göre genlerin ekspresyon durumunun değişimi tablolarda verilmiştir.

p	Term_Description	Up_regulated	Down_regulated
0.002	FOXA2 mouse		GCG, HMGCS2, CPT1A, TLE4
0.021	PDX1 mouse		GCG, NR5A2
0.021	PROX1 human	CCNE1	NR5A2
0.021	NR5A2 human	CCNE1	NR5A2
0.021	IRF1 human	CCNE1	CASP7, SOCS2
0.036	FOXA2 human		GCG, NR5A2
0.042	HIF1A mouse	SNAI1	CITED2

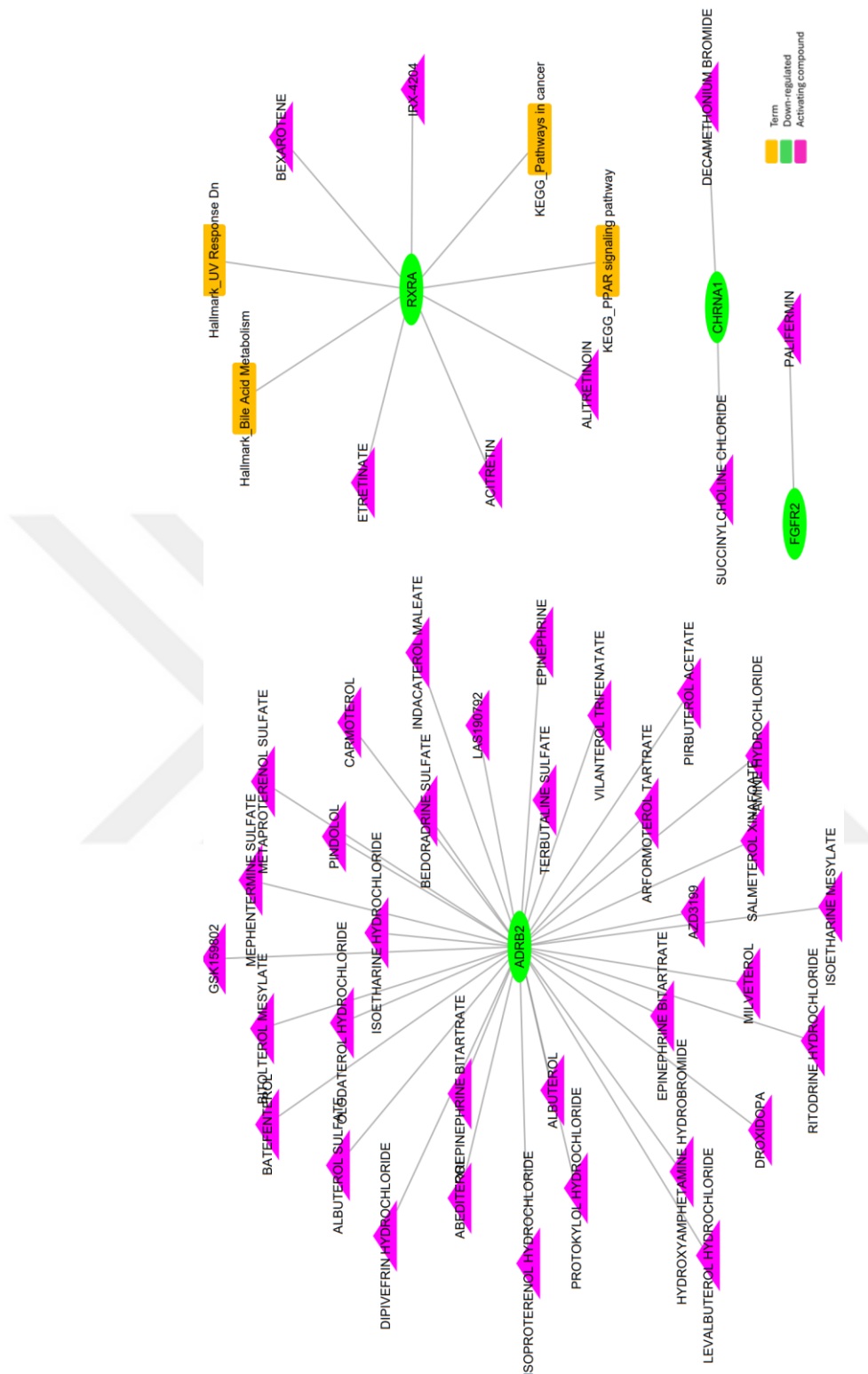
İlaç veritabanı analizi sonuçları

Tablo 12. İlaç veritabanı sonuçlarına göre genlere etki edebileceği gösterilen tablo

Gene	Drug	InteractionType	Source
ADRB2	MILVETEROL	agonist	TdgClinicalTrial,ChEMBLInteractions

DIPIVEFRIN HYDROCHLOR IDE	agonist	DTC,ChembIInteractions
PROTOKYLOL HYDROCHLOR IDE	agonist	ChembIInteractions
LAS190792	agonist	ChembIInteractions
GSK159802	agonist	ChembIInteractions
RITODRINE HYDROCHLOR IDE	agonist	ChembIInteractions
ABEDITEROL	agonist	TdgClinicalTrial,ChembIInteractions
ISOETHARINE MESYLATE	agonist	DTC,ChembIInteractions
ALBUTEROL	agonist	DTC,TdgClinicalTrial,ChembIInteractions,TE ND,PharmGKB,TTD
ISOETHARINE HYDROCHLOR IDE	agonist	ChembIInteractions
SALMETEROL XINAFOATE	agonist	DTC,ChembIInteractions
BEDORADRIN E SULFATE	agonist	TdgClinicalTrial,ChembIInteractions,TTD
EPINEPHRINE BITARTRATE	agonist	DTC,ChembIInteractions
PINDOLOL	agonist,partial agonist	DTC,TdgClinicalTrial,ChembIInteractions,TE ND,PharmGKB
VILANTEROL TRIFENATATE	agonist	ChembIInteractions
CARMOTEROL	agonist	ChembIInteractions,TTD
OLODATEROL HYDROCHLOR IDE	agonist	ChembIInteractions
AZD3199	agonist	ChembIInteractions,TTD
EPINEPHRINE	agonist	TdgClinicalTrial,ChembIInteractions,TEND,P harmGKB
ALBUTEROL SULFATE	agonist	ChembIInteractions
METAPROTER ENOL SULFATE	agonist	ChembIInteractions
LEVALBUTER OL HYDROCHLOR IDE	agonist	ChembIInteractions
NOREPINEPH RINE BITARTRATE	agonist	ChembIInteractions

	DOBUTAMINE HYDROCHLOR IDE	agonist	ChemblInteractions
	ISOPROTEREN OL HYDROCHLOR IDE	agonist	DTC,ChemblInteractions
	MEPHENTER MINE SULFATE	agonist	ChemblInteractions
	ARFORMOTER OL TARTRATE	agonist	ChemblInteractions
	DROXIDOPA	agonist	ChemblInteractions
	PIRBUTEROL ACETATE	agonist	ChemblInteractions
	HYDROXYAM PHETAMINE HYDROBROMI DE	agonist	ChemblInteractions
	BITOLTEROL MESYLATE	agonist	ChemblInteractions
	TERBUTALINE SULFATE	agonist	DTC,ChemblInteractions
	INDACATEROL MALEATE	agonist	ChemblInteractions
	BATEFENTER OL	agonist	ChemblInteractions,TTD
CHRNA1	DECAMETHO NIUM BROMIDE	partial agonist	ChemblInteractions
	SUCCINYLCHO LINE CHLORIDE	agonist	ChemblInteractions
FGFR2	PALIFERMIN	agonist,binder	TdgClinicalTrial,ChemblInteractions,TEND,TTD
RXRA	ETRETINATE	agonist	ChemblInteractions
	ACITRETIN	agonist	ChemblInteractions
	IRX-4204	agonist	ChemblInteractions
	ALITRETINOIN	agonist	DTC,ChemblInteractions,TEND,TTD
	BEXAROTENE	agonist,activator	TALC,DTC,TdgClinicalTrial,ChemblInteractions,TEND,TTD

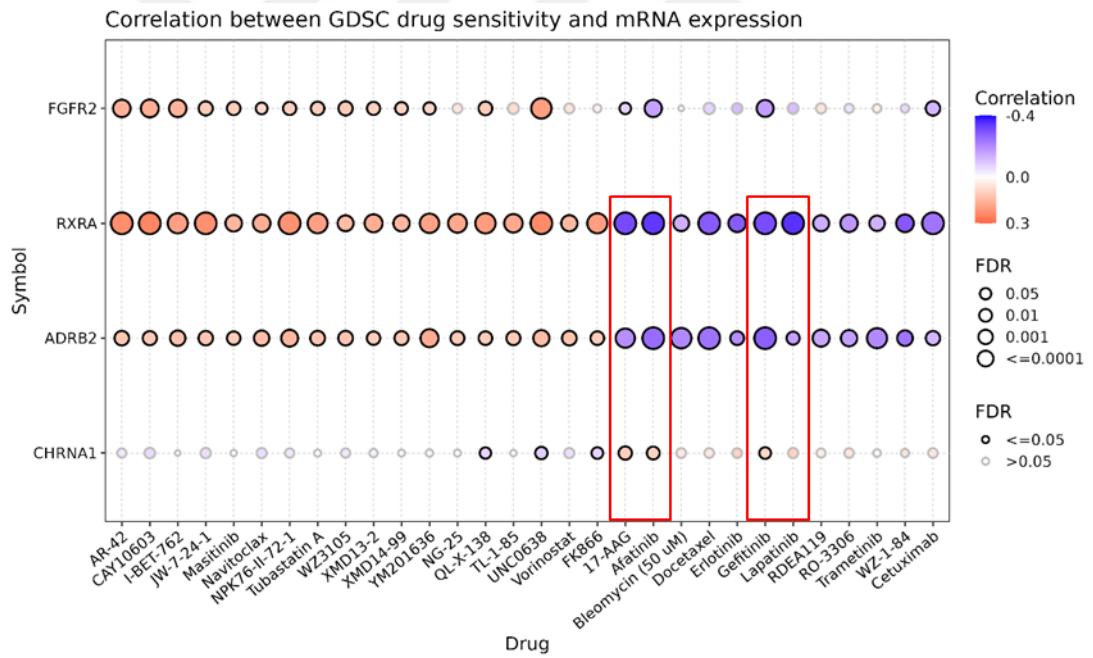


Şekil 27. Kolorektal kanserde “Normal vs. Primer grubu arasındaki anlamlı genler için KEGG ve Cancer_Hallmark yolağı sonuçları

Normal ve Primer doku karşılaştırılmasında Kegg yolağından PPAR signaling pathway ve Pathways in Cancer ile Cancer Hallmark yolağından UV response Dn ve Bile Acid metabolism anlamlı bulunmuştur. Bu yolakta tespit edilen RXRA, CHRNA1, FGFR2, ADRB2 primer dokuda normal dokuya göre anlamlı olarak ekspresyonlarının azalış gösterdiği tespit edilmiştir. İlaç – gen etkileşim veri tabanından hedef genleri taranması sonucunda elde edilen ilaç adayları Şekil 27’de sunulmuştur.

GSCA analizi

Pozitif korelasyon, daha yüksek bir gen ifadesinin ilaç direncine yol açabileceğini gösterir. Negatif korelasyon, daha yüksek bir gen ifadesinin ilaca duyarlı hale gelebileceğini gösterir.



Şekil 28. Pan-kanserde gen ekspresyonu ile GDSC ilaçlarının (ilk 30) duyarlılığı arasındaki ilişki

Şekil 28’de RXRA geni için 17-AAG, Afatinib, Gefitinib ve Lapatinib ilaçlarının duyarlı olabileceği görülmektedir.

5. TARTIŞMA

ADRB2 (Beta-2 Adrenerjik Receptor Geni), beta-2 adrenerjik reseptörün gen kodlayan bir genidir. Bu reseptör, vücutta birçok dokuda bulunur ve stres yanıtı, kalp atış hızı, bronş genişlemesi gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynar. Kolon kanseri ile ilişkisi tam olarak anlaşılmamış olsa da, stres yanıtı ve hücrel sinyalizasyon yollarındaki rolü nedeniyle araştırmaya değer olabilir.

CHRNA1 (Nikotinik Asetilkolin Receptor Alfa-1 Alt Birimi), nikotinik asetilkolin reseptörünün alfa-1 alt birimini kodlayan bir gendir. Bu gen, nikotinik reseptörlerin bir bileşeni olup, sinir iletiminde ve kas kasılmasında rol oynar. Kolon kanseri ile ilişkisi daha az araştırılmış olmasına rağmen, sigara içmenin kolon kanseri riskini artırabileceği bilinmektedir.

FGFR2 (Fibroblast Büyüme Faktörü Receptor 2), fibroblast büyüme faktörü reseptörünün 2. tipini kodlayan bir gendir. Bu reseptör, hücre büyümesi, proliferasyon ve farklılaşma gibi birçok biyolojik süreçte rol oynar. FGFR2 geninin kolon kanseri ile ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır ve bazı araştırmalar FGFR2 geninin polimorfizmlerinin kolon kanseri riskini etkileyebileceğini öne sürmektedir.

RXRA (Retinoid X Receptor Alfa), retinoid X reseptörü alfa alt birimini kodlayan bir gendir. Bu reseptör, retinoidlerin yanı sıra diğer birçok ligandla etkileşime girer ve nükleer hormon reseptörleri ailesinin bir üyesidir. RXRA geni, hücrel farklılaşma, büyüme kontrolü ve apoptoz gibi süreçlerde rol oynar. Kolon kanseri ile ilişkisi hakkında daha fazla araştırma gerekmektedir, ancak retinoidlerin ve RXR agonistlerinin bazı çalışmalarda kolon kanseri riskini azaltabileceği gösterilmiştir.

Ubikitin-proteazom yolağı, hücrelerde proteinlerin yıkımından sorumlu bir ana yoldur. Bu yolağın düzenlenmesi, hücre döngüsü, apoptoz ve sinyal iletimi gibi birçok süreçte kritik bir rol oynar. Bu genlerin ubikitin-proteazom yolağıyla ilişkisi, hücre döngüsü kontrolü, apoptoz ve kanser supresyonunda rol aldıkları süreçlere bağlı olabilir. Ayrıca ubikitin- proteazom yolağı ile hedefli çalışmalarda giderek yaygınlaşmaktadır (43,44).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

ADRB2 geni, kolon kanseri patogeneğinde potansiyel bir rol oynayabilir, çünkü stres yanıtı ve hücrel sinyalizasyon yollarında önemli bir rol oynar. Kolon kanseri riski taşıyan bireylerde stresin azaltılması ve beta-2 adrenerjik reseptörlerin aktivitesinin modülasyonu potansiyel koruyucu stratejiler olabilir.

CHRNA1 geni, Sigara içmenin kolon kanseri riskini artırabileceği bilinmektedir ve CHRNA1 geni, nikotinik reseptörlerin bir bileşeni olduğu için kolon kanseri patogeneğinde rol oynayabilir. Sigara içme alışkanlığının azaltılması ve nikotinik reseptörlerin aktivitesinin modülasyonu kolon kanseri riskini azaltabilir.

FGFR2 geni, kolon kanseri ile ilişkili olabilir ve bu genin polimorfizmleri kolon kanseri riskini etkileyebilir. FGFR2 geninin aktivitesinin kontrol altına alınması veya hedeflenmesi, kolon kanseri riskini azaltma potansiyeline sahip bir strateji olabilir.

Retinoidlerin ve RXR agonistlerinin bazı çalışmalarda kolon kanseri riskini azaltabileceği gösterilmiştir, bu da RXRA geninin rolünü gösterebilir. Retinoidlerin veya RXR agonistlerinin kullanımı, kolon kanseri riskini azaltma veya tedaviye yardımcı olabilir.

Ubikitin proteazom yolağı ile ilgili olarak: Bu genlerin ubikitin proteazom yolağı ile ilişkisi hücrel döngü kontrolü, apoptoz ve kanser supresyonunda rol aldıkları süreçlerle ilişkilendirilebilir. Bu yolağın etkinliğinin artırılması veya inhibisyonunun hedeflenmesi, kolon kanseri tedavisinde potansiyel bir strateji olabilir.

Sonuç olarak, bu genlerin ve ubikitin proteazom yolağının kolon kanseri patogeneğindeki rolü karmaşık ve çok yönlüdür. Bu nedenle, daha fazla araştırma yapılması ve bu genlerin ve yolların kanser önleme ve tedavi stratejilerindeki potansiyellerinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Persidis A. Cancer multidrug resistance. *Nat Biotechnol.* 1999 Jan;17(1):94–5.
2. Crawford S. Is it time for a new paradigm for systemic cancer treatment? Lessons from a century of cancer chemotherapy. *Front Pharmacol.* 2013;4.
3. Mahnken AH, Pereira PL, de Baère T. Interventional Oncologic Approaches to Liver Metastases. *Radiology.* 2013 Feb;266(2):407–30.
4. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell.* 2000 Jan;100(1):57–70.
5. Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, Sato Y, Niitsu Y. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol.* 2006 Apr 28;41(3):185–92.
6. Worthley DL. Colorectal carcinogenesis: Road maps to cancer. *World J Gastroenterol.* 2007;13(28):3784.
7. Cheah PY. Recent advances in colorectal cancer genetics and diagnostics. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009 Jan;69(1):45–55.
8. Pickart CM, Eddins MJ. Ubiquitin: structures, functions, mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research.* 2004 Nov;1695(1–3):55–72.
9. Abdul Rehman SA, Kristariyanto YA, Choi SY, Nkosi PJ, Weidlich S, Labib K ve ark. MINDY-1 Is a Member of an Evolutionarily Conserved and Structurally Distinct New Family of Deubiquitinating Enzymes. *Mol Cell.* 2016 Jul;63(1):146–55.
10. Qian SK, Chen D, Li Y, Yang XW, Deng WJ, Li Q ve ark. [Effects of E-selectin and their ligands on the adhesive metastasis of hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2010;
11. Hu J, Yang D, Zhang H, Liu W, Zhao Y, Lu H ve ark. USP22 promotes tumor progression and induces epithelial–mesenchymal transition in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2015 Jun;88(3):239–45.
12. Baek KH, Lim KH, Park JJ. Deubiquitinating Enzymes as Novel Targets for Cancer Therapies. In 2014. p. 365–85.
13. Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, Mukherjee S, Ebert BL, Gillette MA ve ark. Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2005 Oct 25;102(43):15545–50.
14. Leinonen R, Sugawara H, Shumway M. The sequence read archive. *Nucleic Acids Res.* 2011;

15. Leinonen R, Akhtar R, Birney E, Bower L, Cerdeno-Tárraga A, Cheng Y ve ark. The European nucleotide archive. *Nucleic Acids Res.* 2011;
16. Huang DW, Sherman BT, Tan Q, Kir J, Liu D, Bryant D ve ark. DAVID Bioinformatics Resources: Expanded annotation database and novel algorithms to better extract biology from large gene lists. *Nucleic Acids Res.* 2007;
17. Fabregat A, Jupe S, Matthews L, Sidiropoulos K, Gillespie M, Garapati P ve ark. The Reactome Pathway Knowledgebase. *Nucleic Acids Res.* 2018;
18. Ashburner M, Ball CA, Blake JA, Botstein D, Butler H, Cherry JM ve ark. Gene ontology: Tool for the unification of biology. *Nature Genetics.* 2000.
19. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO ve ark. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal.* 2013;
20. R Development Core Team . R: A Language and Environment for Statistical Computing. the R Foundation for Statistical computing. 2011;
21. Gautier L, Cope L, Bolstad BM, Irizarry RA. affy—analysis of *Affymetrix GeneChip* data at the probe level. *Bioinformatics.* 2004 Feb 12;20(3):307–15.
22. Kuleshov M V., Jones MR, Rouillard AD, Fernandez NF, Duan Q, Wang Z ve ark. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Res.* 2016;
23. Freshour SL, Kiwala S, Cotto KC, Coffman AC, McMichael JF, Song JJ ve ark. Integration of the Drug–Gene Interaction Database (DGIdb 4.0) with open crowdsourcing efforts. *Nucleic Acids Res.* 2021 Jan 8;49(D1):D1144–51.
24. Freshour SL, Kiwala S, Cotto KC, Coffman AC, McMichael JF, Song JJ ve ark. Integration of the Drug–Gene Interaction Database (DGIdb 4.0) with open crowdsourcing efforts. *Nucleic Acids Res.* 2021 Jan 8;49(D1):D1144–51.
25. Alboukadel Kassambara. ‘ggplot2’ Based Publication Ready Plots. 2023.
26. Durinck S, Moreau Y, Kasprzyk A, Davis S, De Moor B, Brazma A ve ark. BioMart and Bioconductor: A powerful link between biological databases and microarray data analysis. *Bioinformatics.* 2005;
27. Alboukadel Kassambara, Marcin Kosinski, Przemyslaw Biecek, Scheipl Fabian. Drawing Survival Curves using ‘ggplot2’. 2018.
28. Terry M Therneau. A Package for Survival Analysis in R. 2024.
29. Robinson MD, McCarthy DJ, Smyth GK. edgeR: A Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data. *Bioinformatics.* 2009;

30. Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D ve ark. Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. *Genome Res.* 2003 Nov;13(11):2498–504.
31. Langfelder P, Horvath S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis. *BMC Bioinformatics.* 2008 Dec 29;9(1):559.
32. Gustavsen JA, Pai S, Isserlin R, Demchak B, Pico AR. RCy3: Network biology using Cytoscape from within R. *F1000Res.* 2019 Dec 4;8:1774.
33. Sturm G, Finotello F, Petitprez F, Zhang JD, Baumbach J, Fridman WH ve ark. Comprehensive evaluation of transcriptome-based cell-type quantification methods for immuno-oncology. *Bioinformatics.* 2019 Jul 15;35(14):i436–45.
34. Liu CJ, Hu FF, Xie GY, Miao YR, Li XW, Zeng Y ve ark. GSCA: an integrated platform for gene set cancer analysis at genomic, pharmacogenomic and immunogenomic levels. *Brief Bioinform.* 2023 Jan 19;24(1).
35. Colaprico A, Silva TC, Olsen C, Garofano L, Cava C, Garolini D ve ark. TCGAbiolinks: An R/Bioconductor package for integrative analysis of TCGA data. *Nucleic Acids Res.* 2016;
36. Wang J, Yang L, Yang J, Kuropatwinski K, Wang W, Liu XQ ve ark. Transforming growth factor β induces apoptosis through repressing the phosphoinositide 3-kinase/AKT/survivin pathway in colon cancer cells. *Cancer Res.* 2008;
37. Seal RL, Chen L, Griffiths-Jones S, Lowe TM, Mathews MB, O'Reilly D ve ark. A guide to naming human non-coding RNA genes. *EMBO J.* 2020 Mar 16;39(6).
38. Kanehisa M, Sato Y, Kawashima M, Furumichi M, Tanabe M. KEGG as a reference resource for gene and protein annotation. *Nucleic Acids Res.* 2016;
39. Wang L, Liu Y, Xuan C, Liu Y, Shi H, Gao Y. Identification of ubiquitination-related genes in human glioma as indicators of patient prognosis. *PLoS One.* 2021 Apr 29;16(4):e0250239.
40. Zhou J, Xu Y, Lin S, Guo Y, Deng W, Zhang Y ve ark. iUUCD 2.0: an update with rich annotations for ubiquitin and ubiquitin-like conjugations. *Nucleic Acids Res.* 2018 Jan 4;46(D1):D447–53.
41. Wang H, Lin Q, Wu X, Wang B. Ubiquitin-proteasome system reveals clinical subtypes with distinct molecular characteristics and prognoses in gastric cancer. *Transl Oncol.* 2023 Jun;32:101660.
42. Seal RL, Braschi B, Gray K, Jones TEM, Tweedie S, Haim-Vilmovsky L ve ark. Genenames.org: the HGNC resources in 2023. *Nucleic Acids Res.* 2023 Jan 6;51(D1):D1003–9.

43. Cai H, Chen H, Huang Q, Zhu JM, Ke ZB, Lin YZ ve ark. Ubiquitination-Related Molecular Subtypes and a Novel Prognostic Index for Bladder Cancer Patients. *Pathology and Oncology Research*. 2021 Oct 29;27.
44. Hu B, Chen Z, Yao F, Li B. Construction of a Risk Model for Colon Cancer Prognosis Based on Ubiquitin-Related Genes. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2023 May 8;34(5):449–56.



EKLER

EK-1 Etik Kurul Onayı



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı: E-10840098-772.02-6071
Konu: Değişiklik

26/09/2023

Sayın Prof. Dr. Ender Berat ELLİDOKUZ

Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan **24.01.2018** tarihli 78 Karar sayısı ile onay verilen "Yeni Bir İlaç Hedefi Olarak Protein Devir Hızının (Ribozom-Proteazom Yolakları) Genomik Veri Tabanlarında Sorgulanması ve InSilico Validasyonu ile Kliniğe Translasyonu" isimli çalışmanız için aşağıda verilen değişiklikler uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

- Çalışmanın sorumlu araştırmacısının Prof. Dr. Yasemin Başbınar'ın olması.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 9463FD7EX4 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi (Ana Yerleşke Rektörlük)
Kavacık Mah. Ekinçiler Cad. No: 19, Kavacık Kavşağı, 34810 Beykoz, İstanbul
T: 444 85 44 F: 0212 531 75 55
E-Posta: bilgi@medipol.edu.tr İnternet Adresi: www.medipol.edu.tr
Kep Adresi: medipoluniversitesi@hs03.kep.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin: Esra KAN
Tel: 5461 E-Posta: etik.kurul@medipol.edu.tr





E-İmzalıdır

T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 10840098-604.01.01-E.2697
Konu : Etik Kurulu Kararı

25/01/2018

Sayın Prof. Dr. Ender ELLİDOKUZ

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Yeni Bir İlaç Hedefi Olarak Protein Devir Hızının (Ribozom-Proteazom Yolakları) Genomik Veri Tabanlarında Sorgulanması ve İn Silico Validasyonu ile Kliniğe Translasyonu” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 25.01.2018 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağımızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 27CCBB35X5 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi
Kavacık Mah. Ekinçiler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yeni Bir İlaç Hedefi Olarak Protein Devir Hızının (Ribozom-Proteazom Yolakları) Genomik Veri Tabanlarında Sorgulanması ve İn Silico Validasyonu ile Kliniğe Translasyonu			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ender Ellidokuz			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	23.01.2018		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	23.01.2018		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 78	Tarih: 24/01/2018		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

EK-2

Tez ile ilişkili yayınlar

1. SCIE kapsamındaki dergide (Mdpi-Cimb) basılan, tez sahibinin ilk isim olduğu teze ilişkin araştırma makalesi



current issues in
molecular biology



Article

In Silico Approach to Molecular Profiling of the Transition from Ovarian Epithelial Cells to Low-Grade Serous Ovarian Tumors for Targeted Therapeutic Insights

Asim Leblebici ¹, Ceren Sancar ², Bahar Tercan ³, Zerrin Isik ⁴, Mehmet Emin Arayici ⁵, Ender Berat Ellidokuz ⁶, Yasemin Basbinar ⁷ and Nuri Yildirim ^{2,*}

- ¹ Department of Translational Oncology, Institute of Health Sciences, Dokuz Eylul University, 35340 Izmir, Turkey; asim.leblebici@gmail.com
 - ² Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Ege University, 35340 Izmir, Turkey; cerensancar@gmail.com
 - ³ Institute for Systems Biology, Seattle, WA 98109, USA; bahar.tercan@isbscience.org
 - ⁴ Department of Computer Engineering, Faculty of Engineering, Dokuz Eylul University, 35340 Izmir, Turkey; zerrin@cs.deu.edu.tr
 - ⁵ Department of Public Health, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, 35340 Izmir, Turkey; mehmet.e.arayici@gmail.com
 - ⁶ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, 35340 Izmir, Turkey; enderellidokuz@hotmail.com
 - ⁷ Department of Translational Oncology, Institute of Oncology, Dokuz Eylul University, 35340 Izmir, Turkey; ybaskin65@gmail.com
- * Correspondence: nuri.yildirim@ege.edu.tr; Tel.: +90-5067634299

Clarivate

Journal Citation Reports™

Journals Categories Publishers Countries/Regions

My favorites

Home > Journal profile

JCR YEAR

2022

CURRENT ISSUES IN MOLECULAR BIOLOGY

Open Access since 1999

ISSN

1467-3037

EISSN

1467-3045

JCR ABBREVIATION

CURR ISSUES MOL BIOL

ISO ABBREVIATION

Curr. Issues Mol. Biol.

Journal information

EDITION

Science Citation Index Expanded (SCIE)

CATEGORY

BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY - SCIE

LANGUAGES

English

REGION

ENGLAND

1ST ELECTRONIC JCR YR

2006

Publisher information

PUBLISHER

MDPI

ADDRESS

ST ALBAN-ANLAGE 66, CH-4052 BASEL, SWITZERLAND

PUBLICATION FREQUENCY

12 issues/year

2. SCIE kapsamındaki dergide (PLOS ONE) basılan teze ilişkin konulardaki yayın (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267973>)

Web of Science™ Search

Search > Author Profile > In silico identification of novel biomarkers for key players in transition from ...

In silico identification of novel biomarkers for key players in transition from normal colon tissue to adenomatous polyps

By Isik, Z (Isik, Zerrin) ; Leblebici, A (Leblebici, Asim) ; Karaman, ED (Karaman, Ezgi Demir) ; Karaca, C (Karaca, Caner) ; Ellidokuz, H (Ellidokuz, Hulya) ; Koc, A (Koc, Altug) ; Ellidokuz, EB (Ellidokuz, Ender Berat) ; Basbinar, Y (Basbinar, Yasemin)

View Web of Science ResearcherID and ORCID (provided by Clarivate)

Source PLOS ONE

Volume: 17 Issue: 4
DOI: 10.1371/journal.pone.0267973

Article Number e0267973

Published APR 29 2022

Indexed 2022-06-08

Document Type Article

Abstract Adenomatous polyps of the colon are the most common neoplastic polyps. Although most of adenomatous polyps do not show malign transformation, majority of colorectal carcinomas originate from neoplastic polyps. Therefore, understanding of this transformation process would help in both preventive therapies and evaluation of malignancy risks. This study uncovers alterations in gene expressions as potential biomarkers that are revealed by integration of several network-based approaches. In

Citation Network

In Web of Science Core Collection

0 Citations
81 Cited References

Use in Web of Science

0 Last 180 Days
4 Since 2013

This record is from:

Web of Science Core Collection

- Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)

3. SCIE kapsamındaki dergide (British Journal of Radiology) basılan teze ilişkin konulardaki yayın araştırma makalesi (<https://doi.org/10.1259/bjr.20190286>)

Web of Science™ Search

Search > Author Profile > Machine learning for differentiating metastatic and completely responded s...

Machine learning for differentiating metastatic and completely responded sclerotic bone lesion in prostate cancer: a retrospective radiomics study

By Acar, E (Acar, Emine) ; Leblebici, A (Leblebici, Asim) ; Ellidokuz, BE (Ellidokuz, Berat Ender) ; Basbinar, Y (Basbinar, Yasemin) ; Kaya, G (Kaya, Gamze Capa)

View Web of Science ResearcherID and ORCID (provided by Clarivate)

Source BRITISH JOURNAL OF RADIOLOGY

Volume: 92 Issue: 1101
DOI: 10.1259/bjr.20190286

Article Number 20190286

Published 2019

Indexed 2019-09-05

Document Type Article

Abstract Objective: Using CT texture analysis and machine learning methods, this study aims to distinguish the lesions imaged via 68Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET)/CT as metastatic and completely responded in prostate with bone bone metastatic and sclerotic lesions.

Citation Network

In Web of Science Core Collection

30 Citations
24 Cited References

Use in Web of Science

0 Last 180 Days
8 Since 2013

This record is from:

Web of Science Core Collection

- Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)

4. SCIE kapsamındaki dergide (Turkish Journal of Gastroenterology) basılan teze ilişkin konulardaki yayın araştırma makalesi
(<https://doi.org/10.1259/bjr.20190286>)

Web of Science™ Search Asim Leblebici

Association of Serum Hepatocyte Growth Factor Level with Systemic Inflammatory Biomarkers in Patients with Pancreatobiliary Cancer

By Ünek, IT (Ünek, İlkey Tugba) ; Öztop, I (Öztop, İlhan) ; Basbınar, Y (Basbınar, Yasemin) ; Ünek, T (Ünek, Tarkan) ; Leblebici, A (Leblebici, Asim) ; Çakiroğlu, E (Çakiroğlu, Ece) ; Uysal, T (Uysal, Tugba) ; Akagündüz, B (Akagündüz, Baran) ; Ellidokuz, H (Ellidokuz, Hülya) ; Astarcioglu, I (Astarcioglu, Ibrahim)

View Web of Science ResearcherID and ORCID (provided by Clarivate)

Source TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY
Volume: 34 Issue: 5 Page: 568-575
DOI: 10.5152/tjg.2023.22124

Published MAY 2023

Indexed 2023-09-30

Document Type Article

Abstract Background: Hepatocyte growth factor is a cytokine secreted by the stromal cells in the tumor microenvironment. There is little information about the clinical significance of serum hepatocyte growth factor level in patients diagnosed with pancreatobiliary cancer. The objective of the current study was to investigate the relationship between serum hepatocyte growth factor level with inflammation markers and the clinical features of patients with pancreatobiliary cancer.

Citation Network
In Web of Science Core Collection
0 Citations
30 Cited References

Use in Web of Science
0 Last 180 Days
1 Since 2013

This record is from:
Web of Science Core Collection
• Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)

5. SCIE kapsamındaki dergide (Turkish Journal of Gastroenterology) basılan teze ilişkin konulardaki yayın araştırma makalesi
(<https://doi.org/10.5152/tjg.2023.22260>)

Web of Science™ Search Asim Leblebici

The Prognostic Significance of Circulating Tumor Cells in Patients with Pancreatobiliary Cancer

By Ünek, IT (Ünek, İlkey Tugba) ; Öztop, I (Öztop, İlhan) ; Basbınar, Y (Basbınar, Yasemin) ; Ünek, T (Ünek, Tarkan) ; Leblebici, A (Leblebici, Asim) ; Karaca, C (Karaca, Caner) ; Çakiroğlu, E (Çakiroğlu, Ece) ; Uysal, T (Uysal, Tugba) ; Aysal, A (Aysal, Anil) ; Ellidokuz, H (Ellidokuz, Hülya) ; Sago, Ö (Sago, Özgül) ; Astarcioglu, I (Astarcioglu, Ibrahim) ...Less

View Web of Science ResearcherID and ORCID (provided by Clarivate)

Source TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY
Volume: 34 Issue: 3 Page: 278-286
DOI: 10.5152/tjg.2023.22260

Published MAR 2023

Indexed 2023-08-31

Document Type Article

Abstract Background: Circulating tumor cells are cancer cells which separate from the primary tumor and enter systemic circulation. In this study, it was aimed to examine the relationship between circulating tumor cells isolated and identified from the peripheral blood of patients with pancreatobiliary cancer, with the clinicopathological characteristics of the patients and their overall survival. Methods: A total of 21 patients were included in the study. Density-gradient centrifugation with the OncoQuick (R) assay was

Citation Network
In Web of Science Core Collection
0 Citations
44 Cited References

Use in Web of Science
0 Last 180 Days
1 Since 2013

This record is from:
Web of Science Core Collection
• Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)

6. SCIE kapsamındaki dergide (Frontiers in Oncology) basılan teze ilişkin konulardaki yayın araştırma makalesi (<https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1275525>)

Web of Science™ Search

Search > Author Profile > Prognostic and predictive role of liquid biopsy in lung cancer patients

Prognostic and predictive role of liquid biopsy in lung cancer patients

By Goksel, T (Goksel, Tuncay) ; Özgür, S (Ozgür, Su) ; Vardarli, AT (Vardarli, Asli Tetik) ; Koç, A (Koc, Altug) ; Karakus, HS (Karakus, Haydar Soydaner) ; Özdemir, TR (Ozdemir, Taha Resid) ; Erdogan, KM (Erdogan, Kadri Murat) ; Aldag, C (Aldag, Ceyda) ; Veral, A (Veral, Ali) ; Komurcuoglu, B (Komurcuoglu, Berna) ; ...More

[View Web of Science ResearcherID and ORCID](#) (provided by Clarivate)

Source FRONTIERS IN ONCOLOGY
Volume: 13
DOI: 10.3389/fonc.2023.1275525

Article Number 1275525

Published JAN 18 2024

Indexed 2024-02-08

Document Type Article

Abstract Introduction Lung cancer (LC) is a leading cause of cancer-related mortality worldwide. Approximately 80% of LC cases are of the non-small cell lung cancer (NSCLC) type, and approximately two-thirds of these cases are diagnosed in advanced stages. Only systemic treatment methods can be applied to patients in the advanced stages when there is no chance of surgical treatment. Identification of mutations that cause LC is of vital importance in determining appropriate treatment methods. New noninvasive

Citation Network

In Web of Science Core Collection
0 Citations
33 Cited References

Use in Web of Science

1 Last 180 Days
1 Since 2013

This record is from:
Web of Science Core Collection
• Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)

7. SCIE kapsamındaki dergide (Turkish Journal of Biochemistry) basılan teze ilişkin konulardaki derleme (<https://doi.org/10.1515/tjb-2021-0296>)

Web of Science™ Search

Search > Author Profile > A dual role of proton pump inhibition on cancer: a critical review

A dual role of proton pump inhibition on cancer: a critical review

By Edizer, DT (Edizer, Deniz Tuna) ; Akcali, Z (Akcali, Zeynep) ; Leblebici, A (Leblebici, Asim) ; Korkut, SO (Korkut, Sila Oevgue) ; Ellidokuz, E (Ellidokuz, Ender)

[View Web of Science ResearcherID and ORCID](#) (provided by Clarivate)

Source TURKISH JOURNAL OF BIOCHEMISTRY-TURK BIYOKIMYA DERGISI
Volume: 48 Issue: 2 Page: 135-141
DOI: 10.1515/tjb-2021-0296

Published APR 25 2023

Early Access FEB 2023

Indexed 2023-03-04

Document Type Review

Abstract Proton pump inhibitors (PPIs) are widely used to suppress gastric acid secretion. Proton pumps belong to the family of ATPase and among them P-ATPase and V-ATPase types regulate intracellular as well as extracellular acid equilibrium. The main aim of the current survey is to present the existing literature putting forth the relation between cancer with both the use of PPIs and proton pumps from positive and negative aspects. To perform an objective study, various types of proton pumps and their relation to cancer have been taken into account. Up to date, the studies have been considered in the time range from 2011 to 2021 via various

Citation Network

In Web of Science Core Collection
0 Citations
48 Cited References

Use in Web of Science

7 Last 180 Days
9 Since 2013

This record is from:
Web of Science Core Collection
• Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)

8. ESCI kapsamındaki dergide (J Basic Clin Health Sci) basılan teze ilişkin konulardaki yayın (<https://doi.org/10.30621/jbachs.2019.625>)

Web of Science™ Search

Search > Author Profile > New Insight of Tumor Microenvironment in Non-Small Cell Lung Cancer

New Insight of Tumor Microenvironment in Non-Small Cell Lung Cancer

By Sever, T (Sever, Tolga) ; Leblebici, A (Leblebici, Asim) ; Koc, A (Koc, Altug) ; Binicier, C (Binicier, Cilem) ; Olgun, A (Olgun, Aybuke) ; Edizer, DT (Edizer, Deniz Tuna) ; Özdemir, TR (Ozdemir, Taha Resid) ; Serin, G (Serin, Gurdemiz) ; Erdem, M (Erdem, Melek) ; Basbinar, Y (Basbinar, Yasemin)

[View Web of Science ResearcherID and ORCID](#) (provided by Clarivate)

Source JOURNAL OF BASIC AND CLINICAL HEALTH SCIENCES
Volume: 3 Issue: 2 Page: 113-120
DOI: 10.30621/jbachs.2019.625

Published 2019

Indexed 2019-10-16

Document Type Review

Abstract As in all living cells, cancer cells are evaluating is very important in the frames of tumor development and treatment. As in all evolutionary process, the environment of living cells has an important role. Tumor cells have an environment is called tumor microenvironment, affects the therapeutic response and clinical results. Tumor microenvironments involve various cell types, extracellular matrix substances that are in the niche of cancer cells. The microenvironment is not only important in tumorigenesis but it is effective on therapeutic efficacy. In this review, we carried out the interaction between non-small cell lung cancer and its

Citation Network

In Web of Science Core Collection

2 Citations
50 Cited References

Use in Web of Science

0 Last 180 Days
8 Since 2013

This record is from:

Web of Science Core Collection

- Emerging Sources Citation Index (ESCI)

EK-3

id	ensembl_gene_id	Gene	Plos	Nar	Tronk	HGNC	string.db
1	ENSG00000005249	PRKAR2B					string.db
2	ENSG00000009950	MLXIPL					string.db
3	ENSG000000052749	RRP12					string.db
4	ENSG000000059728	MXD1					string.db
5	ENSG000000066468	FGFR2					string.db
6	ENSG000000073711	PPP2R3A					string.db
7	ENSG000000075142	SRI					string.db
8	ENSG000000093009	CDC45					string.db
9	ENSG000000096070	BRPF3					string.db
10	ENSG000000101049	SGK2					string.db
11	ENSG000000101224	CDC25B					string.db
12	ENSG000000103056	SMPD3					string.db
13	ENSG000000104267	CA2					string.db
14	ENSG000000104756	KCTD9	plos		tronk		
15	ENSG000000105011	ASF1B					string.db
16	ENSG000000105173	CCNE1					string.db
17	ENSG000000106263	EIF3B					string.db
18	ENSG000000106829	TLE4	plos		tronk		
19	ENSG000000107242	PIP5K1B					string.db
20	ENSG000000107282	APBA1					string.db
21	ENSG000000107338	SHB					string.db
22	ENSG000000107731	UNC5B					string.db
23	ENSG000000110090	CPT1A					string.db
24	ENSG000000111859	NEDD9			tronk		
25	ENSG000000113790	EHHADH					string.db
26	ENSG000000115263	GCG					string.db
27	ENSG000000116016	EPAS1					string.db
28	ENSG000000116209	TMEM59					string.db
29	ENSG000000116455	WDR77	plos		tronk		
30	ENSG000000116833	NR5A2					string.db
31	ENSG000000117054	ACADM					string.db
32	ENSG000000117399	CDC20	plos	nar	tronk		
33	ENSG000000119541	VPS4B					string.db
34	ENSG000000120833	SOCS2	plos	nar	tronk		
35	ENSG000000124216	SNAI1					string.db
36	ENSG000000124615	MOCS1					string.db
37	ENSG000000131981	LGALS3					string.db
38	ENSG000000133627	ACTR3B					string.db
39	ENSG000000134240	HMGCS2					string.db
40	ENSG000000135362	PRR5L					string.db

41	ENSG00000135372	NAT10						string.db
42	ENSG00000135451	TROAP						string.db
43	ENSG00000136160	EDNRB						string.db
44	ENSG00000136271	DDX56						string.db
45	ENSG00000137936	BCAR3						string.db
46	ENSG00000138347	MYPN						string.db
47	ENSG00000138435	CHRNA1						string.db
48	ENSG00000147614	ATP6V0D2						string.db
49	ENSG00000149218	ENDOD1						string.db
50	ENSG00000149534	MS4A2						string.db
51	ENSG00000158006	PAFAH2						string.db
52	ENSG00000158828	PINK1						string.db
53	ENSG00000159263	SIM2						string.db
54	ENSG00000160445	ZER1						string.db
55	ENSG00000161533	ACOX1						string.db
56	ENSG00000163106	HPGDS						string.db
57	ENSG00000164442	CITED2						string.db
58	ENSG00000165806	CASP7						string.db
59	ENSG00000166311	SMPD1						string.db
60	ENSG00000166689	PLEKHA7						string.db
61	ENSG00000166828	SCNN1G						string.db
62	ENSG00000169252	ADRB2						string.db
63	ENSG00000169435	RASSF6						string.db
64	ENSG00000170677	SOCS6	plos	nar	tronk			
65	ENSG00000171747	LGALS4						string.db
66	ENSG00000172340	SUCLG2						string.db
67	ENSG00000172380	GNG12						string.db
68	ENSG00000175792	RUVBL1						string.db
69	ENSG00000179041	RRS1						string.db
70	ENSG00000181061	HIGD1A						string.db
71	ENSG00000182168	UNC5C						string.db
72	ENSG00000184012	TMPRSS2					hgnc	
73	ENSG00000186350	RXRA						string.db
74	ENSG00000189067	LITAF	plos					
75	ENSG00000197892	KIF13B						string.db
76	ENSG00000205213	LGR4						string.db
77	ENSG00000205683	DPF3	plos		tronk			
78	ENSG00000214357	NEURL1B	plos	nar	tronk		hgnc	
79	ENSG00000215193	PEX26						string.db
80	ENSG00000266412	NCOA4						string.db

8. KATKI

Bu tez çalışması **Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi** tarafından 2021.KB.SAG.060 numaralı doktora tez projesi kapsamında desteklenmiştir.

Asım LEBLEBİCİ, 100/2000 YÖK Doktora Burs Programı, TÜBİTAK 2211/A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı ve 2214-A Yurt Dışı Doktora Sırası Araştırma Burs Programı kapsamında desteklenmiştir.



9. ÖZGEÇMİŞ



ASIM LEBLEBİCİ

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

05 Eylül 2017 - Şu Anda (6 yıl 7 ay)
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, TRANSLASYONEL ONKOLOJİ (DR)
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.89 / 4.0

01 Ocak 2014 - 01 Temmuz 2017 (3 yıl 7 ay)
Yüksek Lisans, Tezli Program, İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, SİSTEM MÜHENDİSLİĞİ (YL) (TEZLİ)
Tez Başlığı: Statistical method supported process evaluation in health systems: A
hospital application
Tez Konusu: Statistical method supported process evaluation in health systems: A
hospital application
Tarih: 2017
Tez Danışmanı: FEMİN YALÇIN KÜÇÜKBAYRAK

01 Eylül 2008 - 01 Eylül 2013 (5 yıl 1 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, İZMİR EKONOMİ ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ, MATEMATİK BÖLÜMÜ

Deneyim / İşyeri Bilgileri

01 Eylül 2017 - Şu Anda (6 yıl 7 ay) (Tam Zamanlı)
ARAŞTIRMACI, DOKTORA ÖĞRENCİSİ, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK
BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Ar-Ge Yetkinlik

Kitaplar

B. TERCAN & A. LEBLEBİCİ, Data Resources and Machine Learning for
Transcriptomics Data Analysis, Y. JUNEJO & M. ÖZASLAN [Editörler], Current
Studies in Basic Sciences, Engineering and Technology 2021(70 - 85), ISBN: 978-
605-73797-0-2, TÜRKİYE: ISRES Publishing, 28 Aralık 2021, Kitapta Bölüm.

Makaleler

D. T. EDİZER, A. LEBLEBİCİ, U. ERGÜN, F. YILMAZ, A. KOÇ, Y. BAŞBINAR & E. B. ELLİDOKUZ, Effects of VDR and CYP24A1 Gene Polymorphisms On The Outcome of Supraglottic Larynx Cancer, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2024, 1128-3602, 28, 3, 1241.

A. LEBLEBİCİ, C. SANCAR, B. TERCAN, Z. IŞIK, M. E. ARAYICI, E. B. ELLİDOKUZ, Y. BAŞBINAR & N. YILDIRIM, In Silico Approach to Molecular Profiling of the Transition from Ovarian Epithelial Cells to Low-Grade Serous Ovarian Tumors for Targeted Therapeutic Insights, *Current Issues in Molecular Biology*, 2024, 1467-3045, 46, 3, 1777-1798.

T. GOKSEL, S. OZGUR, A. T. VARDARLI, A. KOC, H. S. KARAKUS, T. R. OZDEMİR, K. M. ERDOĞAN, C. ALDAG, A. VERAL, B. KOMURCUOĞLU, P. GURSOY, M. E. ARAYICI, A. LEBLEBİCİ, T. YIGİTBASI, H. ELLİDOKUZ & Y. BASBINAR, Prognostic and predictive role of liquid biopsy in lung cancer patients, *FRONTIERS IN ONCOLOGY*, 2024, 2234-943X, 13, 10.

D. T. EDİZER, Z. AKCALI, A. LEBLEBİCİ, S. O. KORKUT & E. ELLİDOKUZ, A dual role of proton pump inhibition on cancer: a critical review, *TURKISH JOURNAL OF BIOCHEMISTRY-TURK BIYOKIMYA DERGISI*, 2023, 0250-4685.

I. T. UNEK, I. OZTOP, Y. BASBINAR, T. UNEK, A. LEBLEBİCİ, E. CAKIROĞLU, T. UYSAL, B. AKAGUNDUZ, H. ELLİDOKUZ & I. ASTARCIÖĞLU, Association of Serum Hepatocyte Growth Factor Level with Systemic Inflammatory Biomarkers in Patients with Pancreatobiliary Cancer, *TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY*, 2023, 2148-5607, 34, 5, 8.

M. E. ARAYICI, S. Ö. KORKUT UYSAL, A. LEBLEBİCİ, Z. AKCALI, D. T. EDİZER, S. KABUL, D. CIMRIN & E. B. ELLİDOKUZ, Evaluation of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels before and during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study and trend analysis involving 86,772 samples, *PLOS ONE*, 2023, 1932-6203, 18, 5, 1-13.

I. T. UNEK, I. OZTOP, Y. BASBINAR, T. UNEK, A. LEBLEBİCİ, C. KARACA, E. CAKIROĞLU, T. UYSAL, A. AYSAL, H. ELLİDOKUZ, O. SAGOL & I. ASTARCIÖĞLU, The Prognostic Significance of Circulating Tumor Cells in Patients with Pancreatobiliary Cancer, *TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY*, 2023, 2148-5607, 34, 3, 9.

İ. T. UNEK, İ. ÖZTOP, D. KOCA, T. UNEK, A. AYSAL AĞALAR, Z. G. GÜÇ, S. ÜNAL, L. Z. ARICAN ALICIKUŞ, A. LEBLEBİCİ, H. ELLİDOKUZ, Ö. SAĞOL & A. U. YILMAZ, Combination of gemcitabine, infusional 5-fluorouracil and high-dose folinic acid (GEMFUFOL) as adjuvant chemotherapy in resected pancreatic cancer, *Journal of the Balkan Union of Oncology*, 2022, 1107-0625, 26, 6, 2496-2504.

Z. IŞIK, A. LEBLEBİCİ, E. D. KARAMAN, C. KARACA, H. ELLİDOKUZ, A. KOC, E. B. ELLİDOKUZ & Y. BASBINAR, In silico identification of novel biomarkers for key players in transition from normal colon tissue to adenomatous polyps, *PLOS ONE*, 2022, 1932-6203, 17, 4.

O. BESCİ, D. BASER, I. OGULUR, A. C. BERBEROĞLU, A. KIYKİM, T. BESCİ, A. LEBLEBİCİ, H. ELLİDOKUZ, P. BORAN, E. OZEK, G. HAKLAR, A. OZEN, S. BARİS & E. AYDINER, Reference values for T and B lymphocyte subpopulations in Turkish children and adults, *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, 2021, 1300-0144, 51, 4, 1814-1824.

F. ÖZKAN, İ. T. UNEK, O. Ü. ÜNAL, M. EMİROĞLU, A. LEBLEBİCİ, H. ELLİDOKUZ, N. Ü. BAYOL, G. DEMİR & H. AKAR, The Prognostic Significance of Modified Lymph Node Ratio and LODDS in HER-2(+) Breast Cancer, *Tepecik Eğitim Hast Derg*, 2021, 1305-7073, 31, 2, 253-260.

Bildiriler

A. PAKDEMİRLİ & A. LEBLEBİCİ, AI in Medicine versus AI in Prehospital, Medicine Science International Medical Journal, 2020, 2147-0634, 9, 2, 293-7.

A. PAKDEMİRLİ, C. KARACA, T. SEVER, E. DASKIN, A. LEBLEBİCİ, T. YİĞİTBASI & Y. BAŞBİNAR, Carvacrol alters soluble factors in HCT-116 and HT-29 cell lines, TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES, 2020, 1300-0144, 50, 1, 271-276.

E. ACAR, A. LEBLEBİCİ, B. E. ELLİDOKUZ, Y. BAŞBİNAR & G. C. KAYA, Machine learning for differentiating metastatic and completely responded sclerotic bone lesion in prostate cancer: a retrospective radiomics study, BRITISH JOURNAL OF RADIOLOGY, 2019, 0007-1285, 92, 1101.

T. SEVER, A. LEBLEBİCİ, A. KOC, C. BINİCİER, A. OLGUN, D. T. EDİZER, T. R. OZDEMİR, G. SERİN, M. ERDEM & Y. BAŞBİNAR, New Insight of Tumor Microenvironment in Non-Small Cell Lung Cancer, JOURNAL OF BASIC AND CLINICAL HEALTH SCIENCES, 2019, 2458-8938, 3, 2, 113-120.

C. KARACA, A. LEBLEBİCİ & Y. BAŞBİNAR, Mechanosensitive TRPV4 calcium channel gains function through translocalization to membrane and regulates TGF- β responsiveness in colorectal cancers, Poster Sunumu, 47th FEBS Congress, 08 Temmuz 2023, 12 Temmuz 2023.

H. Ç. BİNİCİER, A. LEBLEBİCİ & M. AKARSU, Primer Biliyer Kolanjit Hastalarının Tek Merkez Retrospektif Değerlendirilmesi, Özet Bildiri, 14. Ulusal Hepatoloji Kongresi, 17 Mayıs 2023, 21 Mayıs 2023.

İ. T. ÜNEK, İ. ÖZTOP, D. KOCA, T. ÜNEK, A. AYSAL AĞALAR, Z. G. GÜÇ, S. ÜNAL, L. Z. ARICAN ALICIKUŞ, A. LEBLEBİCİ, H. ELLİDOKUZ, Ö. SAĞOL & A. U. YILMAZ, OPERE PANKREAS KANSERİNİN ADJUVAN TEDAVİSİNDE GEMSTABIN, İNFÜZYONEL 5-FLUOROURASIL VE YÜKSEK DOZ FOLINİK ASİT (GEMFUFOL) KOMBİNASYONU, Sözlü Sunum, 9. Türk Tıbbi Onkoloji Derneği Kongresi, 18 Mayıs 2022, 22 Mayıs 2022, 81 - null.

İ. T. ÜNEK, İ. ÖZTOP, Y. BAŞBİNAR, T. ÜNEK, A. LEBLEBİCİ, E. ÇAKIROĞLU, T. UYSAL, B. AKAGÜNDÜZ, H. ELLİDOKUZ & İ. K. ASTARCIOĞLU, PANKREATOBİLİYER KANSERLİ HASTALARDA SERUM HEPATOSİT BÜYÜME FAKTÖRÜ İLE SİSTEMİK ENFLAMASYON BİYOBELİRTEÇLERİ ARASINDA İLİŞKİ, Sözlü Sunum, 9. Türk Tıbbi Onkoloji Derneği Kongresi, 18 Mayıs 2022, 22 Mayıs 2022, 81 - null.

İ. T. ÜNEK, İ. ÖZTOP, Y. BAŞBİNAR, T. ÜNEK, A. LEBLEBİCİ, C. KARACA, E. ÇAKIROĞLU, T. UYSAL, A. AYSAL AĞALAR, H. ELLİDOKUZ, Ö. SAĞOL & İ. ASTARCIOĞLU, Pankreatobiliyer kanserli hastalarda dolaşan tümör hücrelerinin prognostik önemi, Sözlü Sunum, 9. Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi, 18 Mayıs 2022, 22 Mayıs 2022.

C. KARACA, A. LEBLEBİCİ & Y. BAŞBİNAR, A COMPUTATIONAL STUDY OF 17 MECHANOSENSITIVE ION-CHANNELS ON CARCINOGENESIS AND METASTASIS, Sözlü Sunum, 3rd International Cancer and Ion Channels Congress (CANCERION-2021), 16 Eylül 2021, 18 Eylül 2021.

E. DAŞKIN, A. LEBLEBİCİ & Y. BAŞBİNAR, IN SILICO STUDY OF GENE EXPRESSION DIFFERENCES OF VOLTAGE GATED SODIUM CHANNELS IN BREAST CANCER, Sözlü Sunum, 3rd International Cancer and Ion Channels Congress (CANCERION-2021), 16 Eylül 2021, 18 Eylül 2021.

H. Ç. BİNİCİER, A. LEBLEBİCİ, E. B. ELLİDOKUZ & Y. BAŞBİNAR, NOVEL POTENTIAL DRUG TARGETS IN KRAS SIGNALING PATHWAYS BETWEEN RIGHT AND LEFTSIDED COLON CANCERS, Sözlü Sunum, 3rd International Cancer and Ion Channels Congress (CANCERION-2021), 16 Eylül 2021, 18 Eylül 2021.

D. T. EDİZER, Z. AKCALI, A. LEBLEBİCİ, S. Ö. KORKUT UYSAL & E. B. ELLİDOKUZ, PROTON PUMP INHIBITORS AND CANCER, Sözlü Sunum, 3rd International Cancer and Ion Channels Congress (CANCERION-2021), 16 Eylül 2021, 18 Eylül 2021.

H. K. MISIRLIOĞLU, A. LEBLEBİCİ, Y. BAŞBINAR, H. ELLİDOKUZ & G. ÇALIBAŞI KOÇAL, THE AI-BASED COLORECTAL CANCER SURVIVAL PREDICTION WEB TOOL AS A CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM: SurvCOCA, Sözlü Sunum, 3rd International Cancer and Ion Channels Congress (CANCERION-2021), 16 Eylül 2021, 18 Eylül 2021.

Ö. ÇAVDAROĞLU, T. ÜNEK, Ö. ALATAŞ, T. EGELİ, A. GÜLCÜ, A. LEBLEBİCİ, M. ÖZBİLGİN & C. AĞALAR, Karaciğer Kist Hidatidinde Occult Kistobiliyer Bağlantının Preoperatif Prediktörleri ve Postoperatif Safra Fistülü için Risk Faktörleri, Özet Bildiri, 15.Türk Hepato Pankreato Bilier Cerrahi Kongresi, 09 Eylül 2021, 12 Eylül 2021.

A. LEBLEBİCİ, G. ÇALIBAŞI KOÇAL, A. PAKDEMİRLİ, Z. IŞIK, A. KOÇ, Y. BAŞBINAR & E. B. ELLİDOKUZ, KOLON KANSERİNDE ALT TIP TRANSKRİPTOM VERİ ANALİZİ, Sözlü Sunum, Uluslararası Sağlıkta Yapay Zeka Kongresi 2020, 16 Ocak 2020, 18 Ocak 2020.

A. LEBLEBİCİ, G. BENİ, E. ACAR AKKAYA, S. TOZBURUN, M. SOYTÜRK & E. B. ELLİDOKUZ, A WEB BASED DECISION SUPPORT TOOL FOR GASTROINTESTINAL SUBMUCOSAL TUMORS, Poster Sunumu, THE 12TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON HEALTH INFORMATICS AND BIOINFORMATICS, 17 Ekim 2019, 19 Ekim 2019, 193 - 194.

A. KOÇ, L. PELİT, A. LEBLEBİCİ, G. ÇALIBAŞI KOÇAL, H. S. KARAKUŞ, C. ALDAĞ, T. GÖKSEL & Y. BAŞBINAR, Investigation of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Pathway Related, Exosomal miRNAs in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Cases, Tam Metin Bildiri, 2nd International Cancer & Ion Channels Congress, 22 Eylül 2019, 24 Eylül 2019.

A. ELLİDOKUZ, A. LEBLEBİCİ, A. AKPINAR, B. KURT, A. DEMİRİZ & E. B. ELLİDOKUZ, Physical Examination Requirement With Integrated Information Theory, Sözlü Sunum, World Congress of Gastroenterology, 21 Eylül 2019, 24 Eylül 2019.

A. LEBLEBİCİ, M. AŞÇI & E. TOMBAK, Approach of Including Home Health Services In The Digital Hospital Process: Home Health Mobile Application, Sözlü Sunum, 4rd International Health Sciences and Management Conference, 20 Haziran 2019, 22 Haziran 2019.

A. LEBLEBİCİ, M. AŞÇI & B. KURT, Evde Sağlık Hizmetlerinin Mobil Uygulamayla Dijitalleşmesi, Sözlü Sunum, Engellilerde ve Yaşlılarda Dijital Dönüşüm Sempozyumu, 19 Haziran 2019, 19 Haziran 2019.

Y. BAŞBINAR, A. LEBLEBİCİ, D. KIZMAZOĞLU, B. UNCU, G. ÇALIBAŞI KOÇAL, E. Ç. ÇITAK, E. AK, D. İNCE, B. B. SEVINİR, G. B. KÜPELİ, M. BÜYÜKAVCI, H. ÖNİZ, R. E. ÇEÇEN, H. ELLİDOKUZ & H. N. OLGUN, Tpog-Farmakogenetik (Turkpedpgx) Kohortu İlaç İlişkili Toksisiteler, Sözlü Sunum, Ulusal Kanser Kongresi, 17 Nisan 2019, 21 Nisan 2019, 366 - 366.

A. LEBLEBİCİ, B. UNCU, G. ÇALIBAŞI KOÇAL, A. PAKDEMİRLİ, N. YILDIRIM, N. MERT ÖZÜPEK, A. KARADAĞ, H. ELLİDOKUZ & Y. BAŞBINAR, RAW DATA ANALYSIS OF PIWI-INTERACTIVE RNAs IN OVARIAN CANCER, Tam Metin Bildiri, International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences, 01 Mart 2019, 03 Mart 2019, 127 - 135.

A. LEBLEBİCİ, Z. IŞIK, G. ÇALIBAŞI KOÇAL, B. UNCU, N. YILDIRIM, E. DAŞKIN, A. PAKDEMİRLİ, Y. BAŞBINAR & E. B. ELLİDOKUZ, SUBTYPE ANALYSIS OF OVARIAN CANCER IN RNA SEQUENCING DATA, Tam Metin Bildiri, International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences, 01 Mart 2019, 03 Mart 2019, 92 - 100.

Y. BAŞBINAR, B. UNCU, A. LEBLEBİCİ, G. ÇALIBAŞI KOÇAL, E. Ç. ÇITAK, E. AK, D. İNCE, D. KIZMAZOĞLU, B. B. SEVİNİR, G. B. KÜPELİ, M. BÜYÜKAVCI, H. ÖNİZ, R. E. ÇEÇEN, H. ELLİDOKUZ & H. N. OLGUN, A 3 Year Review Of A Cohort Turkish Paediatric Oncology Group (turkpedpgx), Poster Sunumu, 50th Congress Of The International Society Of Paediatric Oncology (siop), 16 Kasım 2018, 19 Kasım 2018, 669 - 670.

A. LEBLEBİCİ, B. UNCU, A. ONAN, Y. BAŞBINAR & H. N. OLGUN, Artificial Intelligence Methods For Risk Assessment Of Neuroblastoma, Poster Sunumu, 50th Congress Of The International Society Of Paediatric Oncology (siop), 16 Kasım 2018, 19 Kasım 2018, 271 - null.

B. UNCU, A. LEBLEBİCİ, G. ÇALIBAŞI KOÇAL, Z. IŞIK & Y. BAŞBINAR, Investigation Of Potential Therapeutic Targets By Using In Silico Methods In Glioblastoma, Poster Sunumu, 25th Biennial Congress Of The European Association For Cancer Research, 30 Haziran 2018, 03 Temmuz 2018, A222 - null.

A. LEBLEBİCİ, A. Ç. ACARA, E. USTA & F. YALÇIN KÜÇÜKBAYRAK, Measurement Of Workload For Geriatric Patients Based On Triage Codes In Emergency Departments Using Simulation, Poster Sunumu, 4th International Researchers, Statisticians And Young Statisticians Congress, 28 Nisan 2018, 30 Nisan 2018.

Projeler

UYGULAMALI ARAŞTIRMA, YARDIMCI PERSONEL, Ağ-tabanlı bir sistem biyolojisi yaklaşımı ile kolorektal kanseri gelişiminde ve karaciğer metastazında etkili olan yolların ve biyo-belirteçlerin tespiti, Yürütülen Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, Destek Alınan Kuruluş: TÜRKİYE SAĞLIK ENSTİTÜLERİ BAŞKANLIĞI (Yurt İçi) (Devam ediyor) .

Ödüller

Diğer, Ulusal, 9. Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi Sözel Bildiri Ödülü, Pankreatobilier kanserli hastalarda dolaşan tümör hücrelerinin prognostik önemi, Ödül Alınan Kurum: TÜRK TIBBİ ONKOLOJİ KONGRESİ (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), K.K.T.C., 20 Mayıs 2022.

Diğer, Uluslararası, Tailor of Science Social Utility Award, Investigation of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Pathway Related, Exosomal miRNAs in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Cases, Ödül Alınan Kurum: 2nd International Cancer & Ion Channels Congress (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), TÜRKİYE, 24 Eylül 2019.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

BİDEB Destekleri

ASIM LEBLEBİCİ, Araştırma Burs ve Destekleri Müdürlüğü, 2214-A Yurt Dışı Araştırma Burs Programı (Doktora öğrencileri için), Türkiye'ye Döndü, 2019 - 1, 01.04.2020 - 01.04.2021.
ASIM LEBLEBİCİ, Etkinlik Destekleri ve Eğitim Bursları Müdürlüğü, 2211-A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı, Başvurusu Reddedildi, 2017 - 2, 01.10.2017 - 30.09.2021.
ASIM LEBLEBİCİ, Etkinlik Destekleri ve Eğitim Bursları Müdürlüğü, 2211-A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı, Bursu Kesildi, 2019 - 2, 01.06.2019 - 31.05.2023.

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0