



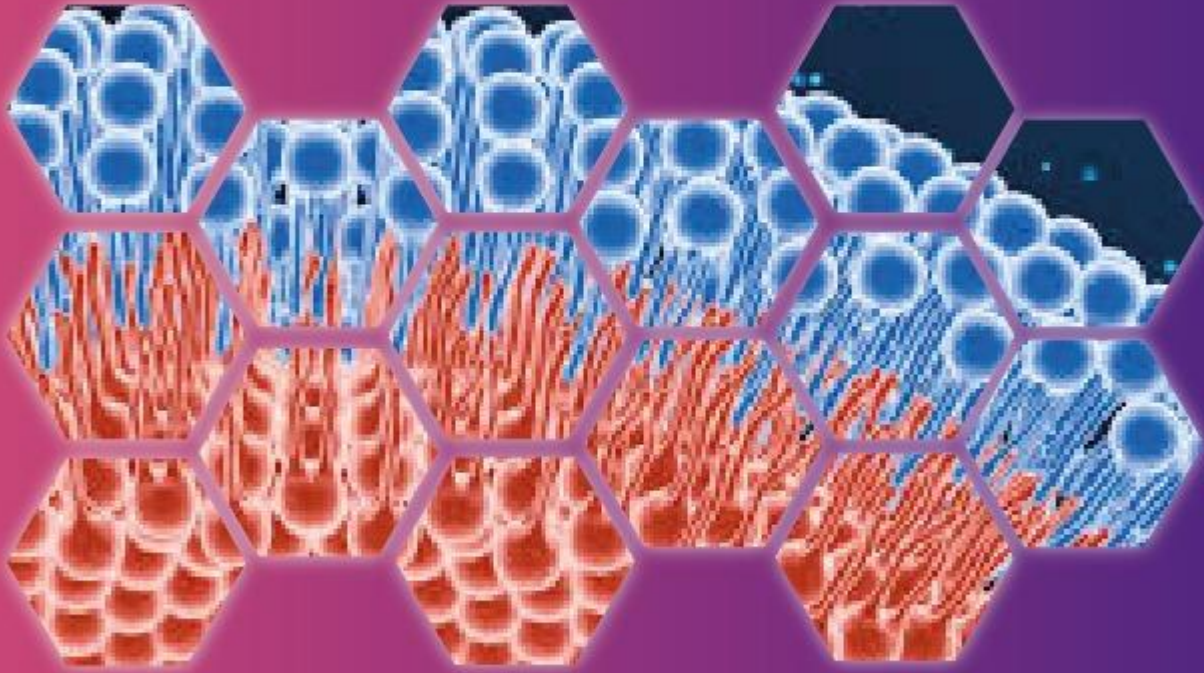
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
LİPİT ARAŞTIRMALARI GRUBU
(HÜLİPAG)



TÜBİTAK

VI. LİPİT ARAŞTIRMALARI ÇALIŞTAYI
8 Kasım 2024

Hacettepe Üniversitesi Kültür Merkezi, Kırmızı Salon, Sıhhiye, Ankara



****Bu çalıştay 2223 yurt içi bilimsel etkinlikleri destekleme programı kapsamında TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir.**
Detaylı bilgi: <https://hulipag.hacettepe.edu.tr/>

ÖZET KİTABI



6. LİPİD ARAŞTIRMALARI ÇALIŞTAYI

BİLİMSEL PROGRAM

08.30-09.00	Kayıt		
Açılış konuşmaları			
09.00- 09.15	Prof. Dr. Suna Sabuncuoğlu ve Prof. Dr. Yeşim Er Öztaş		
PANEL 1:			
Oturum Başkanı	Prof. Dr. Yeşim Er Öztaş		
09.15-09.50	Prof. Dr. Emirhan Nemutlu, Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı “Lipidomiks Analizlerde Analitik Yaklaşımlar”		
09.50-10.25	Prof. Dr. Yasemin Balaban, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı “Karaciğer Yağlanması’nın Güncel Sınıflaması ve Tanımı”		
10.25-10.40	Kahve arası		
Oturum Başkanı	Prof. Dr. Hatice Mehtap Kutlu		
10.40-11.15	Prof. Dr. Güneş Özhan, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü&İzmir Biyotıp Ve Genom Merkezi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı “Demyelinizasyon Onarımında Lipid Modülasyonunun Terapötik Etkileri”		
11.15-11.50	Prof. Dr. Sreeparna Banerjee, Middle East Technical University, ODTÜ, Department of Biological Sciences “A Cross-Talk Between Lipid Metabolism and Oxidative Stress in the Decision for Partial EMT in Nutrient-Deprived Cancer Cells”		
11.50-12.25	Prof. Dr. Mutay Aslan, Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry “The Role of Ceramide and Cellular Signaling Pathways in the Efficacy of Anti-Proliferative Compounds”		
12.25-13.30	Öğle Yemeği		

PANEL 2A:	
Oturum Başkanı	Prof. Dr. Yasemin Balaban
13.30-14.05	Prof. Dr. Hande Güner Orhan, Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı “Olası Advers Etki Mekanizması olarak İlaçlarla Adipojeniz ve Lipojeniz Modülasyonu”
14.05-14.40	Prof. Dr. Hatice Mehtap Kutlu, Eskişehir Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü-Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı “Hücre İçi Sfingolipid Metabolizması ve Kanseri İlişkisi”
14.40-15.15	Dr. Öğr. Üyesi Melis Kartal Yandım, Danish Cancer Institute, Lipidomics Core Facility, Danimarka & İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı “Akut Miyeloid Lösemi Hücrelerinde Mcl-1 ve Sfingolipid Metabolizmasının Eşzamanlı Hedeflenmesinin Hücre Ölümü ve Lipid Profilleri Üzerine Etkileri”
15.15-15.30	<i>Kahve arası</i>
PANEL 2B: Sözlü sunumlar	
Oturum Başkanı	Prof. Dr. Suna Sabuncuoğlu
15.30-16.30	-Doç. Dr. Canan Vejselova Sezer, ² Eskişehir Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü “Sfingolipid Metabolizmasının Hedeflenmesi: Ceranib-2 ve İrinotekan Kombinasyonunun Kolon Kanseri Üzerindeki Terapötik Etkileri” -Dr. Hüseyin İzgördü, ¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Akciğer ve Plevra Kanseri Uygulama ve Araştırma Merkezi “Seramidaz İnhibitörlerinin HT29 Kolon Kanseri Hücrelerindeki Etkileri” -Dr. Belgin Bayram, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı “Biyolojik Varyasyon Verisi Aracılı Hasta Odaklı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol Yöntemlerini Kullanarak Kan Lipit Parametrelerinin Değerlendirilmesi” -Dr. Gamze Sönmez, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi “İn vitro İnflamatuvar Barsak Hastalığı Modelinde Kısa Zincirli Yağ Asitlerinin Olası Etki Mekanizmaları”
16.30-16.45	Genel Değerlendirme ve Kapanış



ORGANİZASYON VE BİLİM KOMİTESİ

SIRA NO	UNVANI	ADI-SOYADI	KURUM/KURULUŞ	BÖLÜM	ETKİNLİKTEKİ GÖREVİ
1	Prof. Dr.	Yeşim Er Öztaş	Hacettepe Ü. Tıp F.	Tıbbi Biyokimya A.B.D.	Organizasyon/Bilim Kurulu
2	Prof. Dr.	Suna Sabuncuoğlu	Hacettepe Ü. Eczacılık F.	F. Toksikoloji A.B.D.	Organizasyon/Bilim Kurulu
3	Prof. Dr.	Yasemin Balaban	Hacettepe Ü. Tıp F.	İç Hastalıkları A.B.D.	Organizasyon/Bilim Kurulu
4	Prof. Dr.	Hatice Mehtap Kutlu	Eskişehir Teknik Ü. Fen F. Biyoloji B.	Moleküler Biyoloji A.B.D.	Bilim Kurulu
5	Prof. Dr.	Sreeparna Banerjee	METU/ODTÜ Faculty Of Arts And Sciences	Department Of Biology	Bilim Kurulu
6	Prof. Dr.	Hande Gürer Orhan	Ege Ü.	F. Toksikoloji A.B.D.	Bilim Kurulu
7	Prof. Dr.	Emirhan Nemutlu	Hacettepe Ü. Eczacılık F.	Analitik Kimya A.B.D.	Bilim Kurulu
8	Prof. Dr.	Güneş Özhan	İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü&İzmir Biyotıp Ve Genom Merkezi	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Bilim Kurulu
9	Prof. Dr.	Mutay Aslan	Akdeniz Ü. Tıp F.	Tıbbi Biyokimya ABD	Bilim Kurulu
10	Doç. Dr.	Salih Gencer	Medipol Ü. Uluslararası Tıp F.	Tıbbi Biyoloji ABD	Bilim Kurulu

KONUŞMA ÖZETLERİ

LİPIDOMİKS ANALİZLERDE ANALİTİK YAKLAŞIMLAR

Emirhan Nemutlu

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı

"Omik" yaklaşımlarının ayrıntılı bilgisi, hastalıkların mekanizmasını anlamak, erken teşhisleri yapmak, kişiselleştirilmiş tedavi stratejisini seçmek ve etkinliğini değerlendirmek için muazzam bir potansiyele sahiptir (1). Çoklu omik yaklaşımıyla (birden fazla omik tekniğinin kullanımıyla) hastalıkların mekanizmaları daha iyi anlaşılabilir ve biyolojik süreçlerdeki değişiklikler daha ayrıntılı olarak incelenebilir. Son zamanlarda, biyolojik sistemlerdeki hücresel lipidlerin yollarının ve ağlarının kapsamlı bir çalışması olan lipidomik, birçok araştırmacının hastalıkları teşhis etmede yer almasıyla genel bilim camiasında giderek daha yaygın hale gelmiştir. Bir biyolojik sistemin fizyolojisini anlamak, yalnızca canlı organizmalardaki tüm metabolitleri ve lipidleri analiz etmekle mümkündür. Ancak, önemli fiziksel ve kimyasal farklılıklar gösteren metabolitlerin analizi tek bir yöntemle gerçekleştirilemez (1). Zaman ve analiz maliyetleri göz önünde bulundurulduğunda, en fazla sayıda lipiti kısa sürede analiz edilmelidir. Amacımız, hastalık mekanizması ve yollarının aydınlatılmasında daha anlamlı verilere ulaşmak için daha kapsamlı lipidomiks verilerinin elde edildiği analizlerin gerçekleştirilmesidir. Bu amaçla farklı matrikslerin analizlerinde kullanılan hedeflenmemiş ve hedefli lipidomiks (özellikle kiral lipidlerin) analizlerde kullanılan analitik yöntemler ve numune hazırlama basamakları verilecektir.

Teşekkür: Bu proje (ID: 120Z600) Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenmiştir.

KARACİĞER YAĞLANMASININ GÜNCEL SINIFLAMASI VE TANIMI

Yasemin Balaban

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Karaciğer yağlanması giderek yaygınlaşan obezite epidemisine paralel olarak büyüyen önemli bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada erişkinlerin üçte birinde, çocukların ise %10'da karaciğer yağlanması mevcuttur. Bu oran, yaşla birlikte artmaktadır ve risk gruplarında daha da yüksek değerlere ulaşmaktadır (obezlerde %90, diyabetiklerde %70, hipertansiflerde %30). Nitekim pek çok ülkede karaciğer yağlanması siroz, karaciğer nakli ve karaciğer kanserinin birincil nedeni olma eğilimindedir. İlk kez Dr. Jorgen Ludwig, metabolik sendromu olan kişilerin karaciğerinde, alkol kullananlarınkine benzer histopatolojik değişiklikler olduğunu fark etmiş ve bu hastalığı “alkol dışı karaciğer yağlanması (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)” olarak adlandırmıştır. Dr. Elizabeth Brunt ise histopatolojik tanı kriterlerini ve evrelemesini geliştirmiştir. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD), radyolojik veya histolojik inceleme ile saptanan karaciğer yağlanma saptanması ve eşlik eden başka bir kronik karaciğer hastalığı veya sekonder steatoza nedenin (ilaçlar, önemli miktarda alkol tüketimi veya kalıtsal ya da edinilmiş metabolik durumlar dahil) bulunmaması olarak tanımlanmıştır. NAFLD, basit yağlanmadan kronik hepatit ve siroza kadar değişen bir spekturumdaki karaciğer hastalarını kapsar. Ancak diğer yandan NAFLD tanımı, pek çok kısıtlılıkları da içermektedir:

- Kronik karaciğer hastalığı yapan diğer tüm nedenlerin dışlanması gerektirmektedir.
- Kesin tanı için karaciğer biyopsisi zorunludur.
- Alkol kullanımı ile birlikte metabolik bozukluğu olan hastalardaki karaciğer yağlanmasının sınıflaması sorun oluşturur.
- Yağlanma ve alkol kelimeleri hastaların etiketlenmesine/damgalanmasına neden olmakta ve ön yargı oluşturmaktadır.

- Özellikle çocuk hastalar ve ailelerinin kafalarında hastalığın canlanması ve anlaşılması zordur.

Bu kısıtlılıkları ortadan kaldırmak amacıyla tüm dünyadaki uzmanlardan oluşturulan bir kurul Delhi Konsensus yöntemini kullanarak yağlı karaciğer hastalığı için yeni bir sınıflama ve tanı kriterleri oluşturmuştur. Bu uzlaşi raporunda yağlı karaciğer hastalığının yeni adlandırması “Steatotik Karaciğer Hastalığı (SLD)” olarak yapılmış ve 5 alt gruba ayrılmıştır: i) MASLD, Metabolik Disfonksiyon ilişkili Karaciğer Hastalığı, ii) Med-ALD, Metabolik disfonksiyon ve Alkol ilişkili Karaciğer Hastalığı, iii) ALD, Alkol ilişkili Karaciğer Hastalığı, iv) Spesifik etiyolojili Steatotik Karaciğer Hastalığı: İlaçlar, Monogenik hastalıklar ve Diğer, v) Kriptojenik Steatotik Karaciğer Hastalığı.

Bu yeni sınıflama ile MASLD tanısı dışlama tanısı olmaktan çıkmış, karaciğer biyopsi zorunluluğu ortadan kalkmış, alkol kullanımı ve metabolik sendromun birlikte olduğu hastalar için ayrı bir sınıf oluşturulmuş, ALD için alkol kullanım dozu yükseltilmiş ve damgalayıcı terminolojilerden uzaklaştırılmıştır. Eski ve yeni sınıflamanın karşılaştırıldığı çalışmalar, NASH ve MASH tanı kriterleri kullanıldığında hemen hemen aynı hasta gruplarının tanımlandığını göstermiştir. Bu nedenle önceki NAFLD/NASH ile ilgili literatür verilerinin MASLD/MASH hastaları için de geçerli olduğu çıkarımına ulaşılır. Sonuç olarak SLD yeni sınıflama ve tanı kriterleri ile hastaların doğru ve pratik biçimde sınıflanması sayesinde patogenezin daha iyi anlaşılacağı, tanı ve tedavi yaklaşımlarının kolaylaştıracağı öngörülmektedir.

DEMYELİNİZASYON ONARIMINDA LİPİD MODÜLASYONUNUN TERAPÖTİK ETKİLERİ

Güneş Özhan

İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü&İzmir Biyotıp Ve Genom Merkezi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Merkezi sinir sistemi (MSS) karmaşık bir yapıya sahiptir ve bu yapının korunması, hücre içi ve hücre dışı sinyallerin dengeli bir şekilde işlemesine bağlıdır. Bu dengeyi sağlayan miyelinizasyon, sinyal iletimini hızlandırmanın yanı sıra beyin bilişsel ve davranışsal işlevleri için de kritik bir rol oynar. MSS’de miyelini üreten hücreler olan oligodendrositler, oligodendrosit progenitör hücrelerden (OPH) türemektedir. Ancak OPH’lerin yavaş bölünme hızları, demiyelinizasyon sonrası yeterli remiyelinizasyonun gerçekleşmesini engelleyebilir. Demiyelinizasyon, miyelinin seçici yıkımına yol açarak nörodejeneratif hastalıklara neden olur, ancak bu sürecin moleküler mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Bu projede, demiyelinizasyonun mekanizmalarını incelemek ve remiyelinizasyonu teşvik edecek tedaviler geliştirmek amacıyla zebrabalığı kullanılmaktadır. Zebrabalığı, yüksek rejenerasyon kapasitesi ve çeşitli genetik araçlar sayesinde bu tür araştırmalar için ideal bir modeldir. Proje kapsamında, hem larval hem de yetişkin zebrabalığı modelleri kullanılarak MSS’de demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon süreçleri incelenmektedir. İlk olarak, oligodendrosit belirteçlerinden biri olan miyelin bazik proteini (mbp) ifadesini GFP altında gösteren transgenik zebrabalığı hatlarıyla model karakterize edilmektedir. Sonrasında ise, kantitatif PCR ve immünfloresan teknikleri ile çeşitli lipitlerin bu süreçteki rollerine odaklanılmaktadır. Demiyelinizasyonun moleküler düzeyde anlaşılması, bu hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirilmesine olanak tanıyabilir ve milyonlarca insana fayda sağlayacak potansiyel tedavi yolları sunabilir.

**A CROSS TALK BETWEEN LIPID METABOLISM AND OXIDATIVE STRESS IN THE DECISION FOR PARTIAL
EMT IN NUTRIENT DEPRIVED CANCER CELLS**

Sreeparna Banerjee

Middle East Technical University, ODTÜ, Department of Biological Sciences

Cancer cells need to rewire their metabolism and activate both catabolic and anabolic pathways to cope with the requirements of rapid proliferation. The core of a tumor can be limiting in both nutrients and oxygen, especially with poor vasculature. Such cells induce autophagy to recycle macromolecules or degrade damaged organelles in the lysosome. Colorectal cancer cell lines incubated in a nutrient depletion (ND) medium containing 10% of the nutrients found in complete medium (Nutrient rich, NR) showed the activation of autophagy. However, the surviving cells were highly viable and could form tumors *in vivo*. Since autophagy is reliant on the lysosome, we inhibited lysosomal acidification with Bafilomycin A1 (Baf) and observed a remarkable change in cell shape from cobblestone to elongated; these cells displayed markers for partial EMT (p-EMT) and motility. To understand mechanistic underpinnings for the induction of p-EMT, we evaluated the transcriptome of Caco-2 cells grown in NR or ND +/- Baf treatment. Protein-protein interaction networks and *in silico* modeling suggested that cells under ND+Baf used lipid metabolism in the decision between survival and death by apoptosis. The mitochondria in these cells generated ROS; high ROS levels led to apoptosis. With lower amounts of ROS, the cells could activate the EMT program, most likely to escape from the low availability of nutrients. Overall, our data supports the idea that cells at the core of the tumor, where nutrients and oxygen can be limiting, can activate a number of different metabolic and signaling pathways in order to survive.

**THE ROLE OF CERAMIDE AND CELLULAR SIGNALING PATHWAYS IN THE EFFICACY OF ANTI-
PROLIFERATIVE COMPOUNDS**

Mutay Aslan

Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry

We have investigated the effect of antiproliferative compounds such as thymoquinone (TQ) and 7-Ketositosterol (7-KSS) on sphingomyelin/ceramide levels and cellular signaling pathways in human breast MCF-7 and liver HepG2 cancer cells. The anti-proliferative effects of TQ and 7-KSS treatment were evaluated in different concentrations and periods. MTT analysis was used to investigate cell viability while LCMS/MS was employed to measure sphingomyelins (SMs), ceramides (CERs), and sphingosine-1-phosphate (S1P). NF- κ B and GRP 78 gene expression levels were evaluated by quantitative PCR analysis, while protein levels were assessed by immunofluorescence and Western blot analysis. For the evaluation of phosphorylated 44/42 ERK1/2 protein levels, Western blotting and immunofluorescence were performed respectively. TUNEL staining and annexin-V as well as propidium iodide labeling by flow cytometry were used for apoptosis assessment. A significant increase was observed in cellular levels of C16-C24 CERs in cancer cells treated with antiproliferative agents. Antiproliferative agents significantly decreased S1P levels in cancer cells compared to untreated controls. Cleaved caspase-3 levels were also increased in cancer cells treated with TQ for 24 hours compared to controls. NF- κ B mRNA and protein levels were significantly decreased in cancer cells treated with antiproliferative doses of TQ. GRP78 mRNA and protein levels were significantly increased in cancer cells treated with antiproliferative doses of TQ. Treatment with 7-KSS significantly reduced p-44/42 ERK1/2 and p-NF- κ B p65 protein levels in cancer cells compared to controls. A significant increase was observed in apoptosis of cancer cells incubated with 7-KSS. The antiproliferative agents TQ and 7-KSS stimulated ceramide accumulation and apoptosis, while reducing cell proliferation by downregulating S1P, p-44/42 ERK1/2, and p-NF- κ B p65 protein levels.

Olası Advers Etki Mekanizması Olarak İlaçlarla Adipojeniz ve Lipojenizin Modülasyonu

Hande Gürer Orhan, Nil Bitir Entezari Ökeer, Deniz Bozdağ

Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Son 30 yıldır endokrin bozucu (EB) kimyasallara artan maruziyet ile infertilite, hormon-ilişkili kanserler, üreme ile ilişkili ve gelişimsel anomalilerin arttığı gösterilmiştir. Bu kimyasalların bir kısmının adipoz dokuda metabolik yollarla etkileşerek obeziteye yol açabileceği ve potansiyel “obezojen” olabilecekleri bildirilmektedir. Bugüne dek endüstriyel ve çevresel kimyasalların (organotin, poliklorlubifeniller, parabenler ve ftalatlar gibi) EB ve obezojenik etkileri yoğun olarak araştırılmıştır. Kısıtlı sayıda çalışmada “dietilstilbestrol” gibi terapötik amaçla kullanılan bazı kimyasalların da endokrin ve metabolik süreçler ile etkileşerek EB ve obezojenik etkiye yol açabilecekleri bildirilmiştir. Ancak kullanımda olan birçok ilaç bu etkileri yönünden henüz test edilmemiştir. Fetal gelişimin kritik dönemlerinde obezojenlerin çok düşük dozlarına bile maruziyet metabolik süreçlerin bozulmasına ve ileri yaşlarda obezite ve buna bağlı ikincil hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Grubumuz, dünya genelinde bebeklik/çocukluk dönemi obezite vakalarında görülen ciddi artışı da dikkate alarak, gebelik sürecinde güvenle veya yarar/zarar oranı gözetilerek reçete edilen bazı farmasötiklerin adipojenik/lipojenik etki potansiyelleri olabilir mi araştırma sorusunu ortaya atmış; bu sorudan hareketle parasetamol, indometasin, propranolol ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri gibi bazı ilaçların söz konusu olası etkilerini ve mekanizmalarını *in vitro* ve *in vivo* olarak araştırmaya başlamıştır. *In vitro* adipojeniz çalışmalarımızda bazı farmasötiklerin adipojeniz sürecinde rol oynayan proadipojenik transkripsiyonel faktörlerin ekspresyonunda artışa yol açarak, lipojeniz sürecinde ise trigliserit oluşumunda rol alan yollarla etkileşerek potansiyel adipojenik ve/veya lipojenik etkili olabilecekleri gösterilmiştir. Bu veriler doğrultusunda yaşamın erken evrelerinde bazı ilaçlara maruziyetin, gelişimsel süreçlerde değişikliğe yol açarak ileri yaşlarda obeziteye yatkınlığı arttırabileceği ancak böylesi bir sonuca varmak için verilerin ileri *in vitro* mekanistik, *in vivo* ve epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu yönde çalışmalarımız sürmektedir. Bu çalışma 121S657 no'lu TÜBİTAK 1001 Projesi tarafından desteklenmiştir.

HÜCRE İÇİ SFİNGOLİPİD METABOLİZMASI VE KANSER İLİŞKİSİ

Hatice Mehtap Kutlu

Eskişehir Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü- Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Biyoaktif sfingolipidlerin kanser patogenezindeki ve terapisindeki rolleri giderek önem kazanmaktadır. Sfingolipidler hücrelerin farklı açılardan çoğalmasını büyümesini ve antikanser terapötiklerini etkileyen biyoefektör molekülüdür. Sfingolipid metabolizmasındaki merkezi molekül olan seramid, genel olarak hücre büyümesini baskılama, apoptozu tetikleme veya yaşlanmayı düzenleme gibi antiproliferatif yanıtlara aracılık etmektedir. Sfingozon -1-fosfat ise, seramide karşı bir role sahip olup, kanser hücrelerinin büyümesi, anjiyogenezi gibi rolleri üstlenmiştir. Seramidin ve sfingozin-1-fosfatın oluşumunda bir seri düzenleyici metabolik enzim rol almaktadır. Bu enzimler pek çok hücre içi ve hücre dışı sinyaller ile birlikte sfingolipid aracılı yanıtların ileticisidirler. Seramid uzunluğu C14-C26 arasında değişen yağ asit zincirine bağlanmış bir amid olan sfingozinden oluşmaktadır. Seramid, sfingomiyelin, seramid-1-fosfat ve glukozilseramid gibi hidrofilik baş grubundan oluşan kompleks sfingolipidlerin metabolik ve yapısal öncülüdür. Endojen hücre içi seramid seviyeleri kompleks metabolik yollarla kontrol edilmektedir. Bu yollardan her birisi de birçok özel enzimi kapsamaktadır. Endojen seramidler sfingomiyelin hidrolize edip seramid oluşturan sfingomiyelinazların aktivasyonuna ilaveten de novo yolak ile de oluşabilmektedir. Son yıllarda yapılan biyokimyasal ve klinik araştırmalar, seramidin farklı uzunluklardaki yağ asit zincirlerinin hücre içerisinde farklı rollerinin olabileceğini, seramid sentazın sfingolipid metabolizmasındaki rolünü vurgulayarak göstermiştir. Altı adet LASS proteinin olduğu ve bunların 1-6 seramid sentazlar şeklinde isimlendirildiği bilinmektedir. Seramid sentaz -1 hariç tüm seramid sentaz proteinleri N terminalinde HOX transkripsiyon faktörü içermektedirler. Bu faktör seramid sentaz 2-6 ların enzimatik aktivasyonu için önemlidir. Ancak bu domainin 2-5 seramid sentazlar için fizyolojik rolleri bilinmemektedir. Ayrıca, her seramid sentaz farklı yağ asit zincir uzunluğuna sahip endojen seramidlerin oluşumu için önemlidir. Örneğin, seramid sentaz-1 özel olarak 18C içeren yağ zincirine sahip seramidi üretirken seramid sentaz 5-6 daha çok 16C'lu seramidi üretmektedir. Seramid sentaz 5-6 ayrıca C12 ve C14 seramidleri de üretmektedir. Seramid sentaz 5 bundan dolayı, C16 seramid oluşumu için esas seramid sentaz olarak görülmektedir. Seramid sentaz 2, çok uzun zincirli seramidleri oluşturmaktadır, özellikle de C24 seramidi oluşturmaktadır.

Baş ve boyun skuamoz hücreli karsinoma tümör dokusuna sahip hastalarda yaklaşık %80 inde bu dokuların normal halleriyle karşılaştırıldığında C18 seviyelerinin genellikle düşük olduğunu, C16 seramid seviyelerinin ise belirgin bir şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu veriler de seramid sentaz1 in düşük ekspresyonu ve seramid sentaz 6 nın yüksek ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Klinik olarak olarak da bu kanser türünde tümör dokularındaki düşük C18 seramid seviyesinin lenfovasküler invazyon ve nodal metastazın yüksek görülme insidansı ile ciddi bir bağlantısı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Biz de çalışmalarımızda hücre içi seramid düzeyleri ile kanser türleri arasındaki bağlantıları araştırmaktayız. Deneysel olarak seramid seviyelerindeki regülasyon değişiklikleri ve sfingolipid metabolizmasındaki enzimlerin aktivitesindeki değişikliklerin, kanser türlerinde seramidin tümör baskılayıcı olduğu ve sfingolipidlerin kanser patogenezi ve terapisi için yeni fonksiyonlar ve bakış açıları geliştirmede önemli veriler sağlayacağı açıktır.

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HÜCRELERİNDE MCL-1 VE SFİNGOLİPİD METABOLİZMASININ EŞZAMANLI HEDEFLENMESİNİN HÜCRE ÖLÜMÜ VE LİPİD PROFİLLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Melis Kartal Yandım

Danish Cancer Institute, Lipidomics Core Facility, Danimarka

İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.B.D., Türkiye

Akut Miyeloid Lösemi (AML), çeşitli genetik mutasyonlar sonucu oluşabilen ve bu sitogenetik değişikliklere göre farklı tedavi protokolleri bulunan agresif bir kan hastalığıdır. Anti-apoptotik bir molekül Mcl-1 (myeloid cell leukemia-1), AML de dahil olmak üzere birçok kanser türünde aşırı ifade edilmekte ve kemoterapiye karşı direnç gelişmesine neden olmaktadır. Bu yönüyle Mcl-1, kanser tedavisinde potansiyel bir terapötik hedef olarak önerilmektedir. Küçük molekül inhibitörü S63845, Mcl-1'e özgül bağlanarak AML hücrelerinde proliferasyonu inhibe eden bir ajandır. S63845'in AML hücrelerindeki kesin etki mekanizması henüz bilinmemektedir. Biyoaktif sfingolipidler, hücre zarlarında bulunan ve hücre çoğalması, ölüm ve yaşlanma gibi çeşitli hücresel süreçleri etkileyen sinyal iletim yollarında kritik rol oynayan bir lipid grubudur. AML hücrelerinde sfingolipid metabolizmasındaki bozulmaların, klinik tedaviye verilen yanıtı etkilediği ve bu metabolizmanın hedeflenmesiyle sağlanan apoptotik etkinin Mcl-1 aracılığıyla gerçekleşebildiği bilinmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda, AML hücrelerinde Mcl-1 ile sfingolipid metabolizmasının eşzamanlı hedeflenmesinin hücre ölümü üzerine sinerjik etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Bu konuşmada, S63845'in AML hücreleri üzerindeki etki mekanizmasının aydınlatılması ve Mcl-1 ve sfingolipid metabolizmasının eşzamanlı hedeflenmesinin hücre ölümü ve lipidom üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yürüttüğümüz çalışmamızın sonuçları sunulacak ve planlanan ileri çalışmalar tartışılacaktır.

Bu çalışma, Dr. Melis Kartal Yandım'ın TÜBİTAK 2219 programı kapsamında Danimarka Kanser Enstitüsü'nde yürütülen 1059B192202591 numaralı projesinin bir bölümüne ait bulguları içermektedir.

SÖZLÜ SUNUM ÖZETLERİ

SFİNGOLİPİD METABOLİZMASININ HEDEFLENMESİ: CERANİB-2 VE İRİNOTEKAN KOMBİNASYONUNUN KOLON KANSERİ ÜZERİNDEKİ TERAPÖTİK ETKİLERİ

Canan Vejselova Sezer², Hüseyin İzgördü¹, Oğuzhan Selvi³, Hatice Mehtap Kutlu²

¹Eskisehir Osmangazi Üniversitesi, Akciğer ve Plevra Kanserleri Uygulama ve Araştırma Merkezi

²Eskisehir Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

³Eskişehir Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü

Sfingolipidler, gliserol içermeyen ve hücre zarlarının yapısal bütünlüğünü koruyan önemli lipidlerdir. Seramid ve sfingozin gibi sfingolipidler, sinyal iletimi ve kanser hücrelerinin büyüme süreçlerinin düzenlenmesinde kritik rol oynar. Sfingolipid metabolizmasının bozulması, çeşitli kanser türlerinin gelişiminde önemli bir etken olup, hücreSEL büyüme ve metastaz süreçlerini de etkilemektedirler. Seramid özellikle hücre döngüsünün durdurulması ve apoptozun indüklenmesi gibi antikanser süreçlerde önemli bir görev üstlenir. Sfingolipid metabolizmasının bozulması, çeşitli kanser türlerinin gelişiminde ve ilerlemesinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu mekanizma, kanser tedavisinde hedef alınan bir yol olarak öne çıkmaktadır. Ceranib-2 bileşiği, seramidaz enzimini inhibe eden bir bileşiktir. Seramidaz, seramidi parçalayarak biyolojik olarak daha aktif olan sfingozin-1-fosfata (S1P) dönüştürür. Bu enzim inhibitörü olan Ceranib-2, hücre içi seramid seviyelerini artırarak hücre ölümünü (apoptoz) indükler ve kanser hücrelerinin büyümesini baskılar. Farklı kanser türleri, hücrelerin anormal büyümesi ve yayılması ile karakterize edilir ve bu durum, hücrelerin normal biyolojik işlevlerini kaybetmesine yol açar. Kolon kanseri, gastrointestinal sistemdeki tümör oluşumları arasında önemli bir yer tutar ve dünya çapında en yaygın kanser türlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Erken evrede teşhis edilmesi tedavi edilebilirliğini artırsa da, metastatik kolon kanseri durumunda tedavi seçenekleri sınırlı kalmakta ve prognoz kötüleşmektedir. Bu çalışmada, bir seramidaz inhibitörü olan Ceranib-2 ile kolon kanserinde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapi ilacı irinotekanın kombinasyonunun etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın amacı, bu iki ajan arasındaki potansiyel etkiyi değerlendirmek ve kombinasyon tedavisinin kolon kanseri hücreleri üzerindeki terapötik etkilerini ortaya koymaktır. Bu amaç doğrultusunda, insan kolorektal kanser hücre hattı olan HT29 hücreleri kullanılmıştır. Tedavi sonrası hücre canlılığı üzerindeki etkiler, MTT testi ile ölçülerek sitotoksik potansiyel

değerlendirilmiştir. Hücrelerde meydana gelen morfolojik ve yapısal değişiklikler ise, konfokal mikroskopi ile görüntülenmiş, hücrelerdeki içsel değişimlerin daha ayrıntılı analizi yapılmıştır. Ayrıca, tedaviye bağlı olarak indüklenen hücre ölüm modları flow sitometri kullanılarak belirlenmiş, bu sayede hücrelerin ölüm yolları hakkında detaylı bilgi elde edilmiştir.

SERAMİDAZ İNHİBİTÖRLERİNİN HT29 KOLON KANSERİ HÜCRELERİNDEKİ ETKİLERİ

Hüseyin İzgördü¹, Hatice Mehtap Kutlu²

¹Eskisehir Osmangazi Üniversitesi, Akciğer ve Plevra Kanseri Uygulama ve Araştırma Merkezi

²Eskisehir Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

Kanser, hücrelerin anormal ve kontrolsüz şekilde çoğalmasıyla karakterize edilen, dünya genelinde yaygın ve ölümcül bir sağlık sorunudur. Tedavi yöntemleri arasında cerrahi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler yer almaktadır. Kolon kanseri ise en yaygın sindirim sistemi kanserlerinden biridir ve genellikle poliplerin kansere dönüşmesiyle gelişim göstermektedir. Yaş, genetik yatkınlık ve beslenme alışkanlıkları gibi faktörler hastalık riskini artırır. Bu nedenle, günümüzde kolon kanserinin erken teşhisi ve uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Sfingolipidler, hücre zarının önemli bileşenlerinden biri olan ve hücresel süreçlerde kilit rol oynayan biyolojik moleküllerdir. Hücre büyümesi, farklılaşma, apoptoz (programlanmış hücre ölümü) ve hücre içi sinyal iletimi gibi birçok temel biyolojik işlevde yer almaktadırlar. Sfingolipidler, seramid, sfingomiyelin ve glikosfingolipid gibi farklı alt gruplara ayrılarak hücrelerin yapısını ve fonksiyonunu düzenleyerek özellikle hücre döngüsünün durdurulması ve apoptozun indüklenmesi gibi antikanser süreçlerde de önemli görev üstlenirler. Sfingolipid metabolizmasının bozulması, çeşitli kanser türlerinin gelişiminde ve ilerlemesinde kritik bir rol oynamaktadır. Kanser hücrelerinde sfingolipid dengesinin değişmesi, hücresel büyüme, invazyon ve metastaz gibi süreçlerin düzenlenmesini etkileyebilir. Özellikle seramid seviyelerindeki değişiklikler, hücrelerin hayatta kalma yollarını aktive ederek kanserin daha agresif bir yapıya dönüşmesine yol açabilir. Bu nedenle, seramid inhibitörleri gibi hedefe yönelik terapötik yaklaşımlar, sfingolipid metabolizmasının yeniden düzenlenmesi ve kanser hücrelerinin büyümesinin engellenmesi açısından potansiyel bir tedavi stratejisi olarak düşünülmektedir. Seramid inhibitörlerinin potansiyel antikanser etkilerini incelemek amacıyla bu çalışmada, iki farklı seramidaz inhibitörü olan Ceranib-2 ve D-e-MAPP'in HT29 kolon kanseri hücre hattı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla, hücrelerin canlılık durumu ve tedavi sonrası meydana gelen morfolojik değişiklikler detaylı olarak değerlendirilmiştir. Hücre canlılığı, tedaviye bağlı sitotoksik etkilerin belirlenmesi için MTT testi kullanılarak ölçülmüştür. Ayrıca, konfokal mikroskopi ile hücrelerdeki yapısal ve morfolojik değişiklikler

görüntülenmiş, böylece hücrelerdeki olası değişimlerin daha ayrıntılı bir şekilde analiz edilmesi sağlanmıştır. Bu yöntemler, seramidaz inhibitörlerinin kolon kanseri hücreleri üzerindeki etkilerini daha kapsamlı bir şekilde anlamaya katkıda bulunmayı amaçlamaktadır.

**BİYOLOJİK VARYASYON VERİSİ ARACILI HASTA ODAKLI GERÇEK ZAMANLI KALİTE KONTROL
YÖNTEMLERİNİ KULLANARAK KAN LİPİT PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Belgin Bayram¹, Aslı Pinar¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Bu çalışmada, kan lipit paneli için hasta odaklı gerçek zamanlı kalite kontrolü sağlayacak bir sistem oluşturulması ve en iyi performans gösteren kriterlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu'ndan 03.01.2024 tarihinde 23/255 kayıt numaralı çalışmamız için etik onay alınmıştır. Bu kapsamda, 01.01.2023 – 31.12.2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Merkez ve Acil Laboratuvarı'nda Beckman Coulter AU 5800 ve AU 680 cihazlarıyla çalışılmış kan lipit paneli testleri (total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit) çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmada öncelikle iç kalite kontrol verileri üzerinden sigma düzeyleri hesaplanmış ve ilgili testlerin günlük ortalama sonuç verme sayıları incelenmiştir. Bunu takiben, R programı aracılığıyla lipit paneli testleri üzerinde biyolojik varyasyon temelli trunkasyon limitleri uygulanarak veri budanmış ve ardından çeşitli bias seviyeleri yapay olarak veriye eklenerek güç fonksiyon analizi ile bias simülasyon analizi yapılmıştır. Analiz sonuçları, hasta odaklı gerçek zamanlı kalite kontrol yöntemlerinden hem üstel ağırlıklı hareketli ortalama hem de hareketli ortalama ile değerlendirilmiş ve Youden indeksleri hesaplanmıştır. Her test parametresi için en başarılı performansı gösteren yöntem ve kriterler ile cihaz bazlı karşılaştırma grafikleri çizilmiştir. Bu çalışma, hasta odaklı gerçek zamanlı kalite kontrol yöntemlerinde biyolojik varyasyon verisinin trunkasyon limiti olarak kullanıldığı nadir çalışmalardan biridir. Çalışmamız kapsamında değerlendirme sürecini kolaylaştıracak Youden indeksi temelli ısı haritası sistemleri ve cihaz bazlı değerlendirme grafikleri oluşturulmuştur. Bu yenilikler ile değerlendirildiğinde hasta odaklı gerçek zamanlı kalite kontrol yöntemlerinin mevcut iç kalite kontrol ile beraber kullanılması, tıbbi laboratuvarlar için güçlü bir kalite güvence mekanizması sağlamış olacaktır.

IN VITRO İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI MODELİNDE KISA ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİNİN OLASI ETKİ MEKANİZMALARI

Gamze Sönmez¹, Ebru Bodur¹

¹Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) insan sağlığı üzerinde birçok etkisi vardır. Kolon hücreleri için bir enerji kaynağı olmalarının yanı sıra, glukoz metabolizmasını düzenler, trigliserit ve kolesterolün karaciğerdeki biyosentezini destekler, patojenik mikroorganizmaların büyümesini engeller ve barsak inflamasyonunu azaltırlar. 4 karbonlu bir yağ asidi olan bütiratın kolon hücreleri tarafından tercihli olarak kullanıldığına dair ilk gözlemler ile KZYA eksikliğinin mukozal hipoplaziye ve kolite yol açabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Ülseratif kolit (UC), Crohn hastalığı (CD), radyasyon koliti ve enfeksiyöz kolit *in vivo* ve *in vitro* modellerde KZYA'nin etki mekanizmalarını değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda enterositlere diferansiye olabilen Caco2 hücre hattında LPS ile inflamasyon oluşturduk. Daha sonra bütirik ve propiyonik asidin oluşan bu *in vitro* kolit modelinde kolinerjik sinyal yolağı ve aril hidrokarbon reseptörleri (ArH) üzerinden olası etki mekanizmasını inceledik. Bu amaçla çeşitli inflamatuvar sitokinlerin (IL-6 ve TNF- α), sıkı bağlantı proteinlerinin (Occludin ve ZO-1), kolinerjik sinyal yolağı elemanlarının (a7nAChR, mAChR1, mAChR3 ve ChAT) ve ArH sinyal yolağı ile ilişkili moleküllerin (ArH, IL-22 ve CYP1A1) gen ekspresyonlarını RT-PCR yöntemi ile belirledik. Gen ekspresyon seviyelerini GAPDH'ye göre normalize ederek 2- $\Delta\Delta C_t$ yöntemiyle değerlendirdik. 4 farklı grupta (kontrol, LPS uygulanan, LPS+bütirik asit uygulanan ve LPS+propiyonik asit uygulanan) bu genlerin ekspresyon seviyelerini karşılaştırdık. Sonuçlarımıza göre her iki yağ asidi de muskarinik ve ArH reseptörleri üzerinden etki etmektedir. Bütirik asit mAChR3, propiyonik asit ise mAChR1 üzerinden etki etmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar bütirik ve propiyonik asidin muskarinik reseptörler ve ArH yolları üzerinden farklı mekanizmalarla inflamasyonu modüle edebildiğini ve bu moleküllerin barsak inflamasyonunu azaltmada potansiyel taşıdığını göstermektedir.

POSTER SUNUM ÖZETLERİ

INHIBITOR ACTION OF UNSATURATED FATTY ACIDS ON EQUINE SERUM BUTYRYLCHOLINESTERASE

Mehmet Berk Akay¹, Kübra Şener², Suat Sari³, Ebru Bodur¹

¹Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry

²Gazi University, Faculty of Science, Department of Biology

³Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry

Butyrylcholinesterase (BChE; EC 3.1.1.8) is a cholinesterase enzyme found in various tissues that hydrolyses choline esters such as acetylcholine and succinylcholine, as well as other esters such as heroin and acetylsalicylic acid. It is thought to play a role in lipid metabolism because it belongs to the same enzyme group as lipases and its catalytic subunits are similar. In this study, the effects of the unsaturated fatty acids arachidonic acid (AA), linoleic acid (LA), alpha-linolenic acid (ALA) and oleic acid (OA) on the equine serum BChE(EqBChE) enzyme were investigated. Enzyme activity was measured by the modified Ellman method. When the activity results were evaluated, the IC₅₀ values were found 45.49, 8.465, 1556, and 56.57 μ M; while the K_i values were 63.92, 28.39, 1800, and 15.24 μ M, for AA, ALA, LA, and OA, respectively. When the kinetic results were analysed, it was observed that the mixed-type, non-competitive inhibition was compatible with all fatty acids. Molecular docking predicted binding of the fatty acids to the active site, as well as to a number of predicted allosteric sites. The results of this study support our hypothesis that cholinesterase enzymes are associated with lipid metabolism.

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA HİPOKOLESTEROLEMİ VE MORTALİTE İLİŞKİSİ

Oğuzhan Kahveci¹, Nazende Işlak², Yeşim Öztaş², Seda Banu Akinci¹, Banu Kiliçaslan¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Yoğun bakımda takip edilen hastalarda karbonhidrat ve lipid metabolizması bozuklukları önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu alanda katkı sağlamak üzere yürütülmekte olan ‘Yoğun Bakımda İzlenen Hastalarda Krom Seviyesinin Glukoz Metabolizması, Lipid Metabolizması, Morbidite ve Mortalite Oranlarına Olan Etkilerinin İncelenmesi’ uzmanlık tezinde yer alan hastaların serum total kolesterol düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onayı (2023/13-54) alınarak Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Şubat- Ağustos 2024 döneminde takip edilmiş 309 hasta çalışmaya dahil edildi. Yatış sırasında rutin istenmiş total kolesterol düzeyleri 120 mg/dL’ nin altında olan hastalar hipokolesterolemili olarak değerlendirildi ve hipokolesterolemik olmayanlar ile kıyaslandı. Yoğun bakım hastalarındaki mortaliteyi değerlendirmek için literatürde kabul edilmiş olan bir ay içindeki mortalite dikkate alındı. İstatistiksel analiz SPSS paket programı kullanılarak non-parametrik testlerle gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil olan 309 hastadan, yatış sırasında hipokolesterolemisi olanlar (N=104) ve olmayanlar (N=205) ilk bir aydaki ölüm oranı açısından karşılaştırıldı. Hipokolesterolemi grubundan 12 ve hipokolesterolemisi olmayan gruptan da 10 hasta ilk bir ayda kaybedilmişti. Birinci aydaki ölüm oranları, hipokolesterolemisi olanlarda %11,5 ve hipokolesterolemisi olmayanlarda %4,8 olarak bulundu. Ölüm oranının, hipokolesterolemi hastalarında yaklaşık 2,5 kat daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Lipid metabolizmasıyla ilgili genellikle hiperkolesterolemiye ve bunun artmış kardiyovasküler risk ile ilişkisine önem verilir. Hipokolesterolemi ise genellikle göz ardı edilir. Hipokolesterolemi, yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış %5’lik persentilin altındaki total kolesterol seviyeleri olarak tanımlanır. Yaygın görülür ve esas olarak sekonder sebeplerden kaynaklanır. Sekonder hipokolesteroleminin nedenleri arasında anemi, hipertiroidizm, malignite, kritik hastalıklar, malabsorbsiyon, enfeksiyon ve bazı ilaçlar yer alır. Literatürdeki çalışmalarda serum kolesterol düzeyi düşük (hipokolesterolemi) hospitalize hastalarda mortalitenin arttığı bildirilmiştir. Benzer olarak bu çalışmadaki ilk bir ay içindeki ölüm oranının, yatışta hipokolesterolemisi olanlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak yoğun bakım hastalarında, yatıştaki hipokolesteroleminin kötü prognoz göstergesi olabileceği ve hastanın diğer klinik bulgularının yanında dikkatle takip edilmesi gerektiği düşünülmüştür.

KLİNİK LİPIDOMİK: GELECEK NELER GETİRECEK?**Yeşim Öztaş¹, Dilara Bal Topçu²**¹Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı²Sağlık Bakanlığı, Akyurt Devlet Hastanesi

Doksanlı yıllarda genetik, genomik ve onu takip eden proteomik popüler iken, 2000'li yıllardan itibaren lipidomik araştırmalar da literatüre girmiştir. 2003 yılında NIH (Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü) desteğiyle çok merkezli bir çalışma grubu olan, Lipid Metabolites and Parhways Strategy (LipidMaps) konsorsiyumu kurulmuştur. LipidMaps, lipid metabolizması ve lipidlerin oynadığı aktif rolü daha iyi anlayarak daha etkin tedavilerin geliştirilmesine katkıda bulunmayı amaçlamış günümüzde de lipidlerle ilgili en kapsamlı web portal olarak önemini korumaktadır. LipidMaps, lipidleri yapısal ve biyosentetik özelliklerine göre, bir kısmı veya tamamı, ketoaçil veya izopren birimlerinin kondensasyonundan oluşmuş, hidrofobik ya da amfifilik küçük moleküller olarak tanımlar. İlk kez 2005 yılında lipid moleküllerini; yağ asitleri, gliserolipitler, gliserofosfolipitler, sfingolipitler, sterol lipidler, prenol lipidler, sakkarolipitler ve poliketidlerden oluşan 8 ayrı sınıf olarak tanımladıktan sonra 2009 ve 2020'de alt sınıflarla ilgili güncellemeler getirmişlerdir. Halihazırda en önemli ve kapsamlı uluslararası lipid veritabanı olan Lipid Maps yapısal veri tabanı (LMSD), yine dünyada sadece lipidleri içeren en geniş, halka açık veri tabanıdır. Ağustos 2024 itibarıyla 48601 lipid yapısı içermekte olup bunların 26534'ü deneysel olarak kanıtlanmış ve 22067'si in silico oluşturulmuştur. Sonuç olarak yıllar içinde lipidomik araştırmaların gelişimini destekleyen bir bilgi birikimi oluşmuştur. Tıpta çeşitli hastalıkların tanısı, gelişimi ve ilerlemesinin takibinde; trigliseritler, total kolesterol (K), LDL-K ve HDL-K düzeylerini ölçmek değerli olsa da sadece bunların ölçümü toplam lipidomik profili yansıtmamaktadır. Dolaşımdaki lipid partiküllerinin kapsamlı lipidomunun belirlenmesi ile hastalık patolojisinin daha iyi anlaşılması ve hastalık izlemine yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesi beklenmektedir. Önümüzdeki yıllarda, kütle spektrometrisi ve biyoinformatik alanındaki teknolojik gelişmeler sonucunda, klinik lipidomik önem kazanacaktır. Yapay zekanın ve diğer omik teknolojilerin de etkin kullanımıyla yeni biyobelirteçlerin keşfi, kişiselleştirilmiş tıbbın ilerlemesiyle bireysel lipid profiline yönelik kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri

geliştirilmesi mümkün olacaktır. Diğer yandan analitik standardizasyonun ve kalite kontrolünün sağlanması halihazırda önemli bir ihtiyaçtır. Uluslararası Lipidomik Topluluğuna bağlı Lipidomik Standartlar Girişimi, asgari raporlama standartları (minimum reporting standards) için bir kılavuz hazırlamıştır. Bu kılavuz aslında interaktif bir kontrol listesi içeren, web tabanlı bir ankettir (https://lipidomicstandards.org/reporting_checklist/). Kullanıcılar raporlarını özelleştirmek için doğrudan infüzyon veya ayırma gibi çeşitli lipidomik yöntemleri seçebilirler. Kontrol listesi kullanıcıyı sekiz bölümde yönlendirir; i) Genel çalışma tasarımı, ii) Preanalitik, iii) Lipit ekstraksiyonu, iv) Analitik platform, v) Lipit Tanımlama ve Miktar Belirleme, vi) Kalite kontrolü, vii) Yöntem geçerliliği ve doğrulama, viii) Raporlama. Yine klinik lipidomik çalışmalarda ek vivo stabilitesi düşük olan kan lipitlerin doğru analizi için preanalitik evreye yönelik tavsiyeler de yayınlanmıştır. Önümüzdeki beş yılda, lipidomiğin metabolizmanın takibinde rutin bir test olup olmayacağı sorusunun yanıt bulması beklenmektedir.

ÖĞRENCİ BİLDİRİ ÖZETLERİ

AKCİĞER KANSERİNDE LİPİD METABOLİZMASI İLE İMMÜN SİSTEM İLİŞKİSİ

Öğrenci: Necla Duru Altınel¹, Ateş Kutay Tenekeci²

Danışman: Prof. Dr. Zeliha Günnur Dikmen²

¹Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp (İngilizce) 1. Sınıf Öğrencisi

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Kanser hücrelerinde lipid metabolizmasındaki değişimlerin immün yanıtlar üzerindeki etkisini anlamaya yönelik çalışmalar, son yıllarda önem kazanmıştır. Değişen lipid profili, immün hücrelerin işlevlerini ve tümör mikroçevresinde bağışıklık baskılanmasına yol açarak immünoterapinin etkinliğini değiştirebilmektedir. Bu çalışmanın amacı, akciğer kanserinde kısa zincirli yağ asitleri, okside lipidler, glikolipitler, trigliseritler ve sfingolipitler gibi farklı lipid türlerinin ekspresyonundaki değişimlerin doğal katil hücreler, T ve B hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller gibi immün sistem hücreleri üzerindeki etkisini incelemek ve bu etkinin kanserdeki rolünü tespit etmektir. **Ko-kültür Çalışmaları:** Akciğer kanseri hücre hattı (A549), immün sistem hücreleri ile birlikte ko-kültür ortamında incelenecektir.

1. **Lipidomik Analiz:** Lipid metabolizmasındaki değişikliklerin incelenmesi amacıyla lipidomik analiz yapılacaktır, bu analiz beş grupta gerçekleştirilecektir:
 - A549 + immün sistem hücresi
 - Akciğer epitel hücresi + immün sistem hücresi
 - İmmün sistem hücresi
 - A549
 - Akciğer epitel hücresi
2. **Sinyal Yolaklarının Analizi:** Sinyal yollarının tespiti için RNA-seq analizi uygulanacaktır.
3. **Akış Sitometrisi:** Antijen ve hücre yüzey moleküllerindeki değişikliklerin belirlenmesi için akış sitometrisi kullanılacaktır.
4. **Sitokin Ölçümü:** İmmünosupresif ortam oluşumunun tespiti amacıyla sitokin ölçümü yapılacaktır.

5. **Lipid Metabolizması ve İmmün Sistem Etkileşimleri:** Lipid metabolizması ile immün hücreleri arasındaki ilişkinin, sırasıyla aşağıdaki parametreler üzerindeki etkisi incelenecektir:

- İlaç direnci
- Metastaz
- Hücre canlılığı
- Hücre döngüsü ve apoptoz

Aşağıdaki sonuçlara ulaşılması beklenmektedir:

1. **Lipidomik Analiz:** Lipid türlerinin hücre gruplarına göre ekspresyon seviyelerinde değişiklikler gözlenmesi beklenmektedir.
2. **Sinyal Yolakları:** Lipid metabolizmasındaki değişikliklerin immün yanıtı düzenleyen sinyal yolaklarını etkilediği tespit edilecektir.
3. **Akış Sitometrisi ve Sitokin Ölçümleri:** İmmün hücrelerin yüzey moleküllerindeki ve sitokin profillerindeki değişimlerin lipid metabolizmasının immün sistem üzerindeki etkisini yansıtacağı öngörülmektedir.
4. **Lipid Metabolizması ve İmmün Sistem Etkileşimleri:** Yukarıda açıklanan parametrelerde gözlenecek değişimlerin, kanser progresyonuna dair önemli veriler sunması beklenmektedir.

Bu bulguların, akciğer kanserinde lipid metabolizması ve immün sistem etkileşimlerinin anlaşılmasına katkı sağlayarak gelecekteki immünoterapi stratejilerinin geliştirilmesine temel oluşturacağı düşünülmektedir.