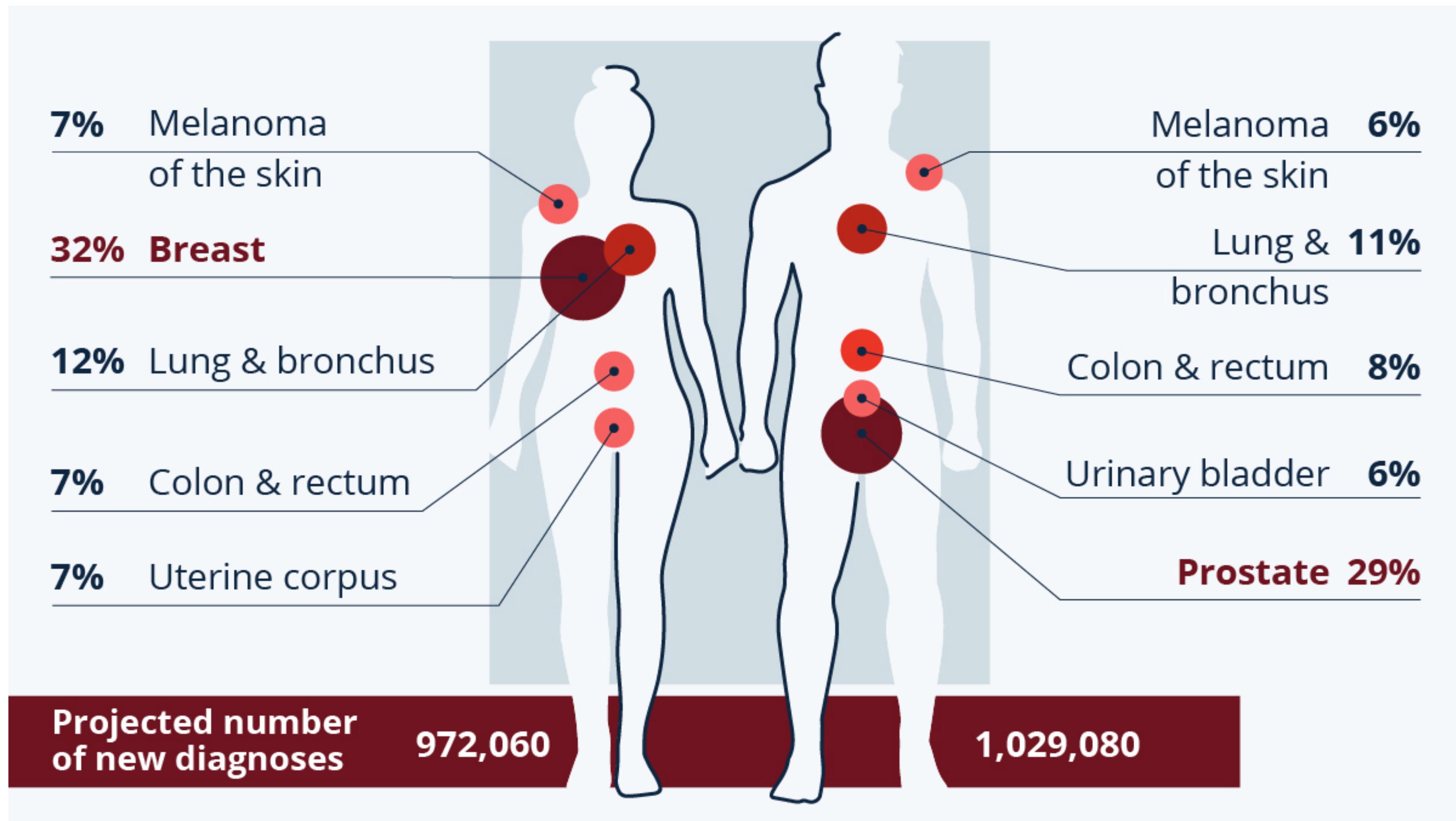


# **Yeni Omik Teknolojileriyle Kanser Evrimi**

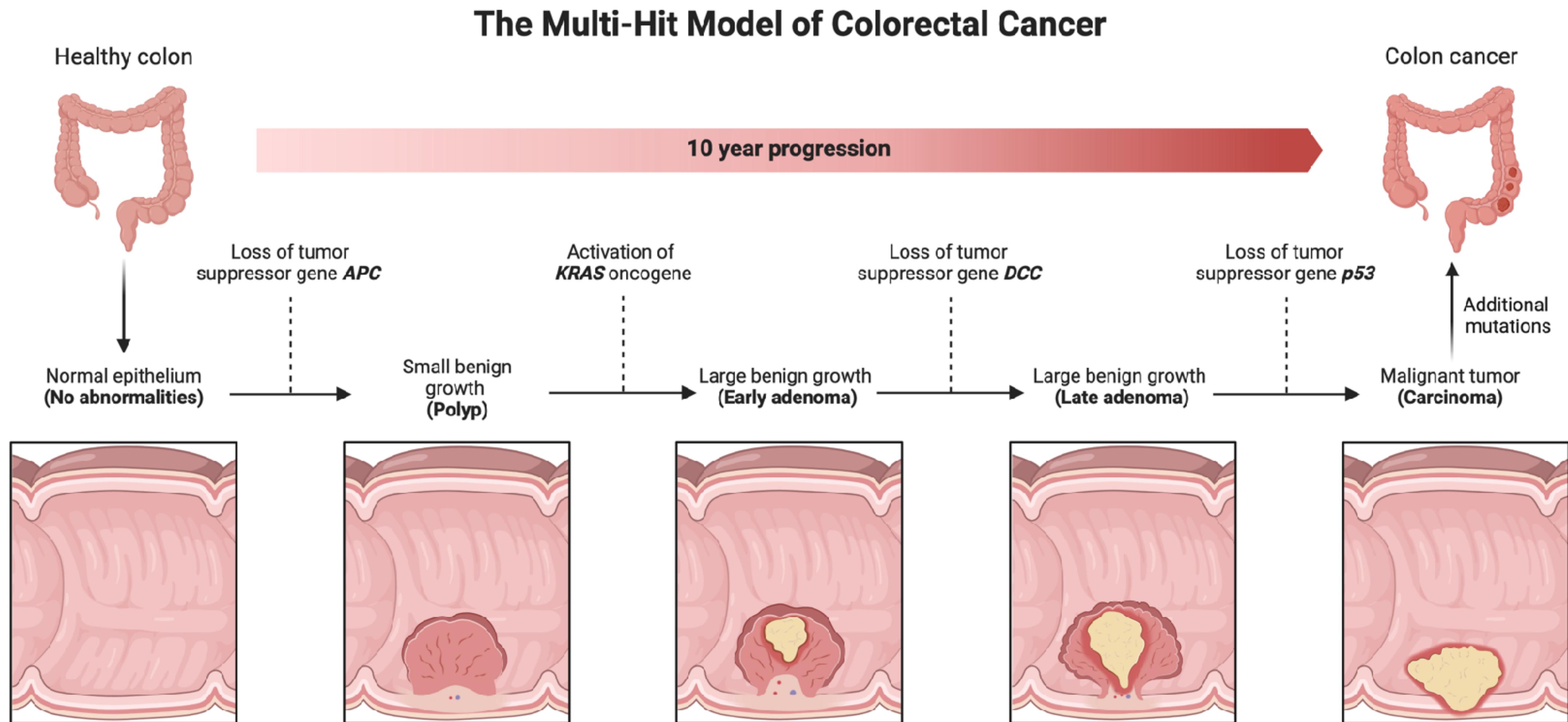
**Evrimsel Genombilim Yaz Okulu 2024**

**Ali Yasin Sonay**

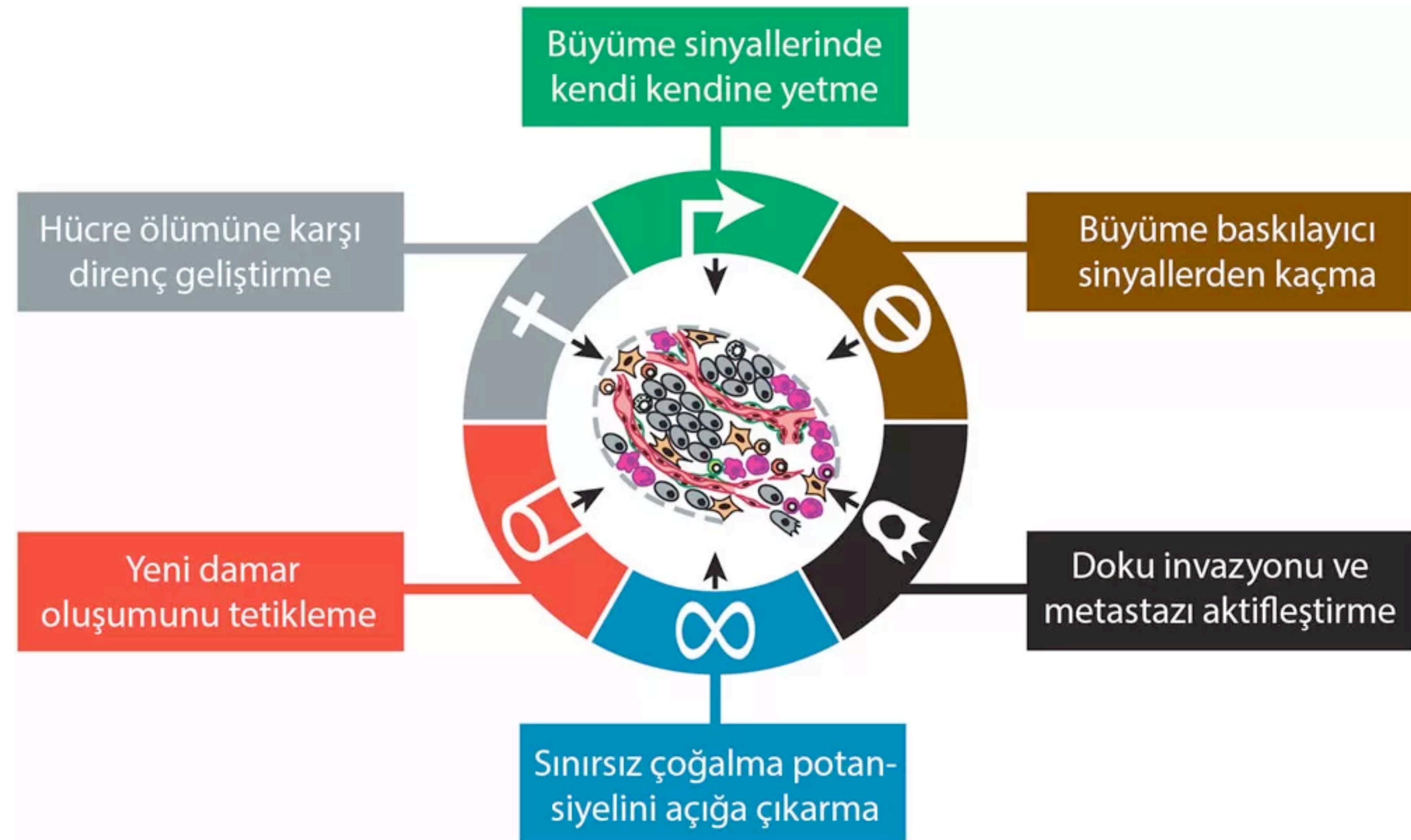
# Kanser: Genetik Değişimlerin Sonuçları



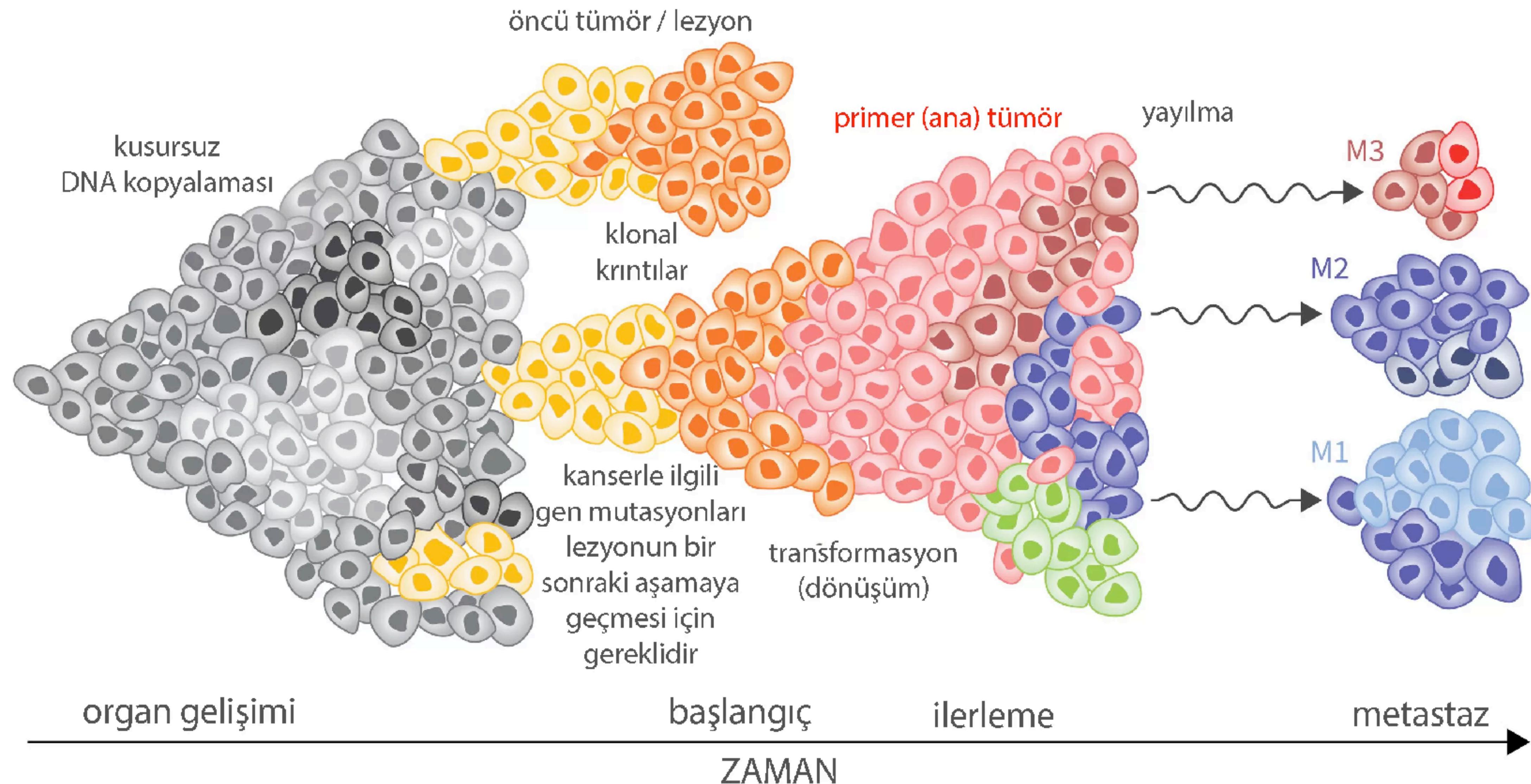
# Tümör-Baskılayıcı ve Onkojenik Genler



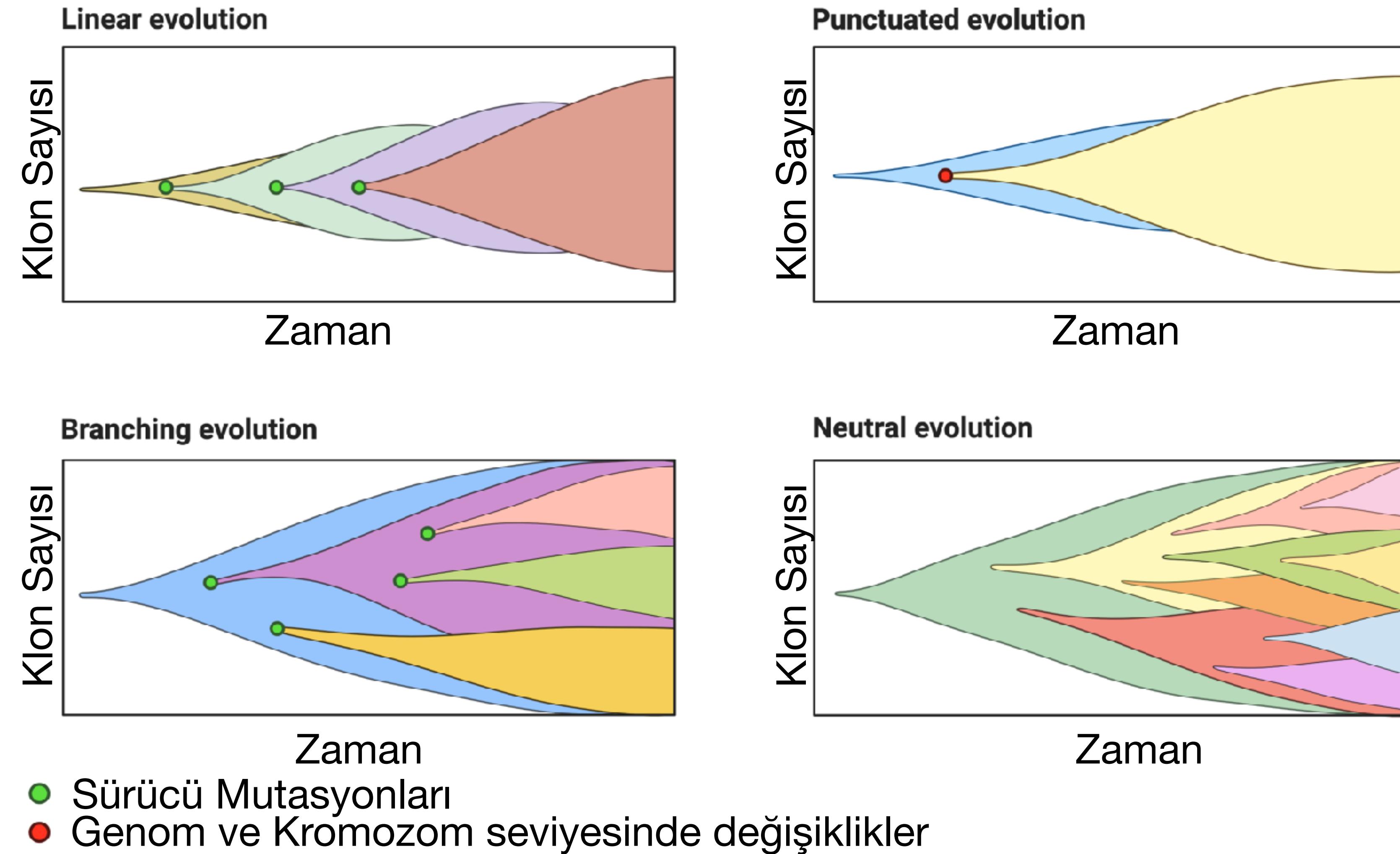
# Kanserin Karakteristik Özellikleri



# Kanserin Süreçlerinin Klonlara Etkisi

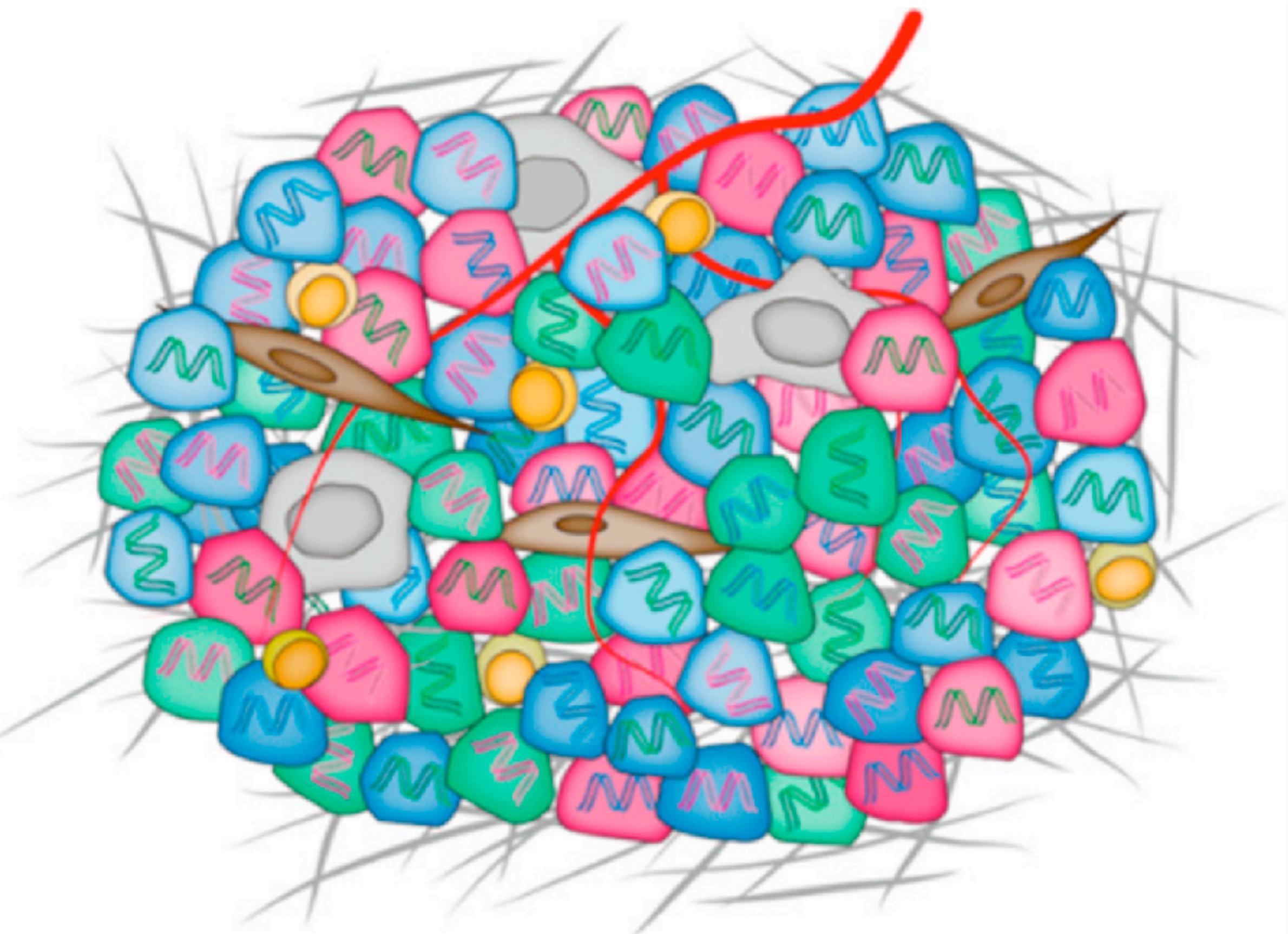


# Evrimsel modeller farklı klon yapıları oluşturuyor

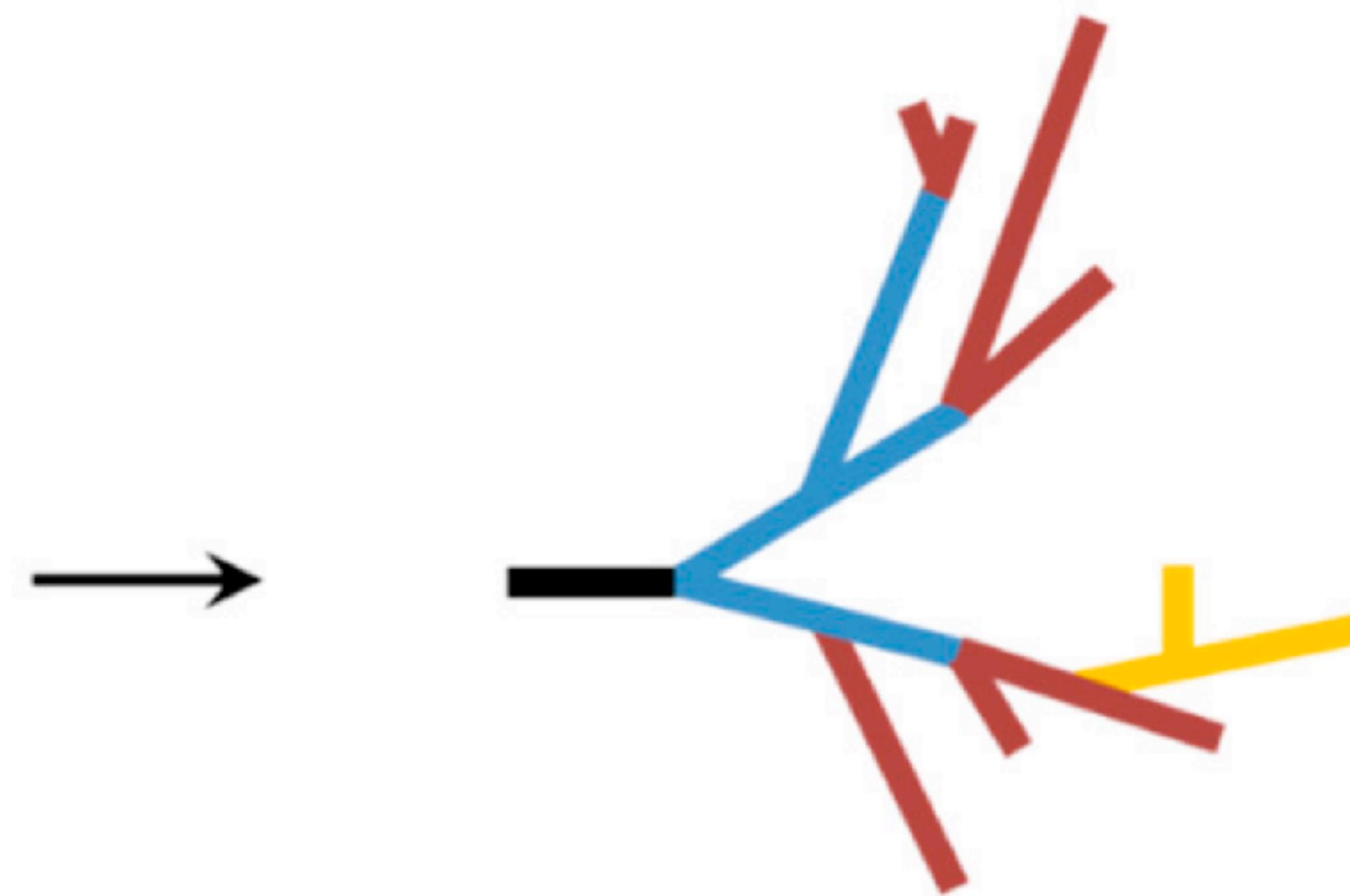


# Sürücü ve Yolcu Mutasyonlarının Genoma Etkisi

Tümöriçi Heterojenlik



Filogenetik Evrim



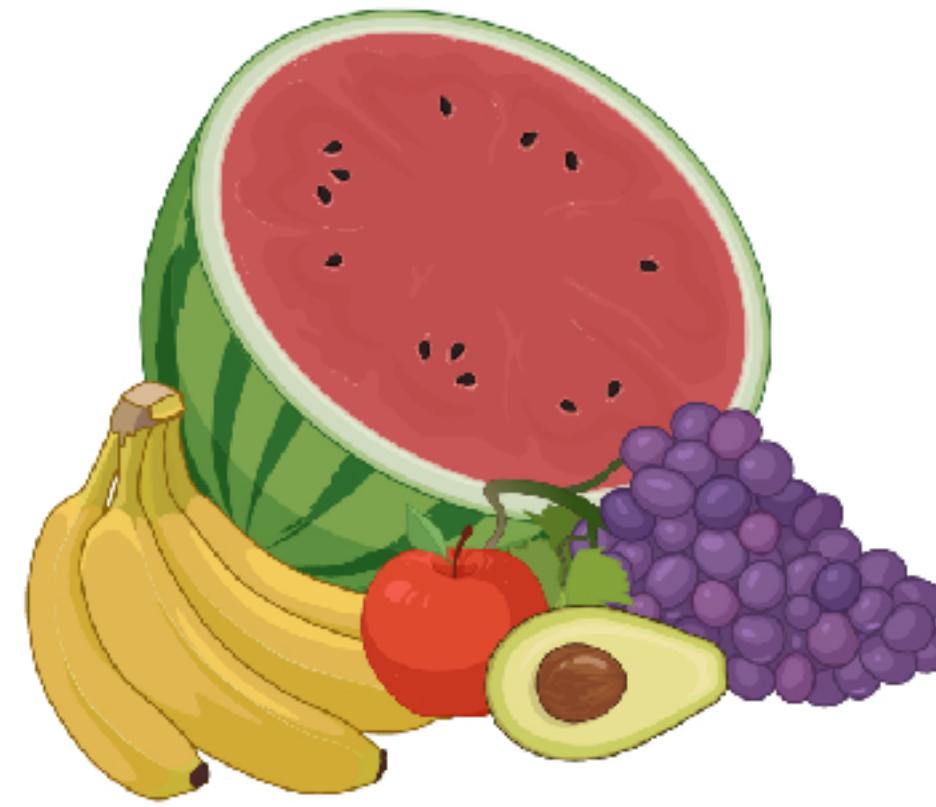
# TARTIŞMA

**Kanser hücreleri üzerinde nasıl bir seçim baskısı var?**

# Klonların Tümördeki Rollerini Nasıl Gözlemleriz?

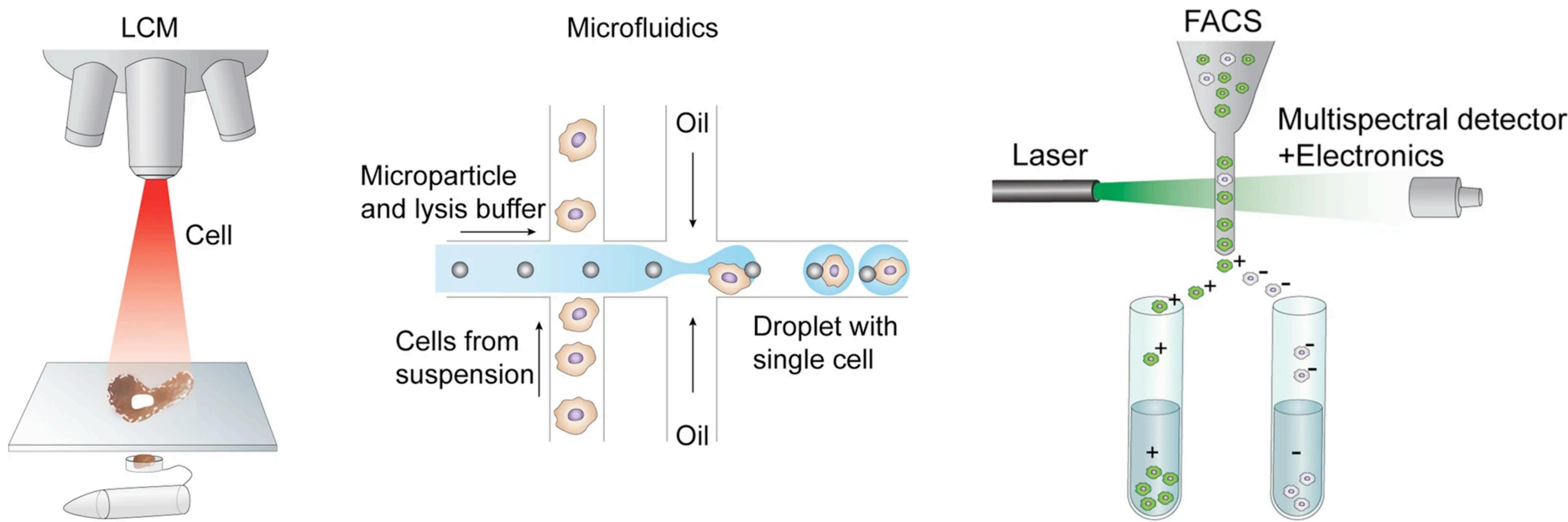


**Toptancı(Bulk)  
Analiz Yöntemleri**

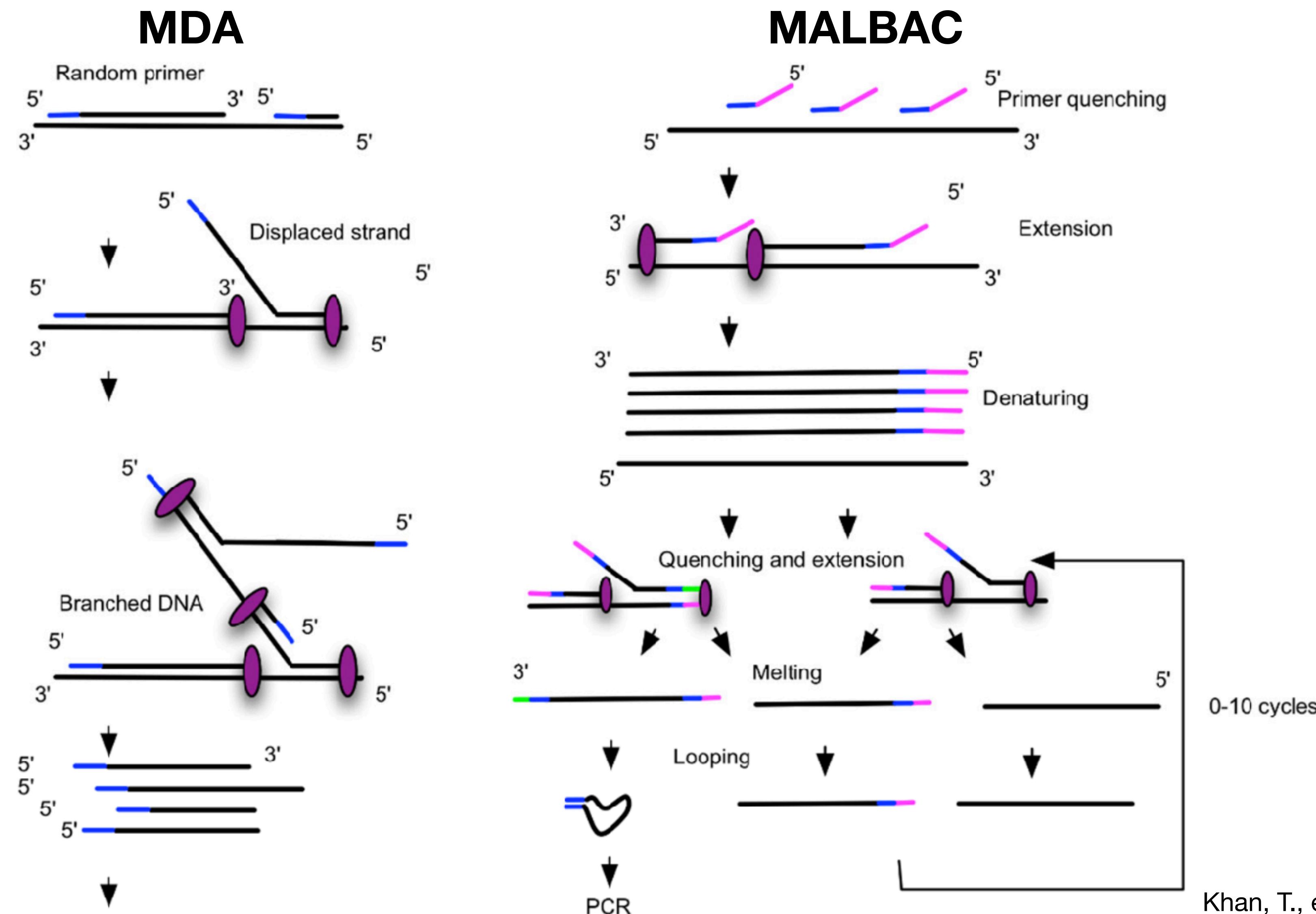


**Tek Hücre  
Analiz Yöntemleri**

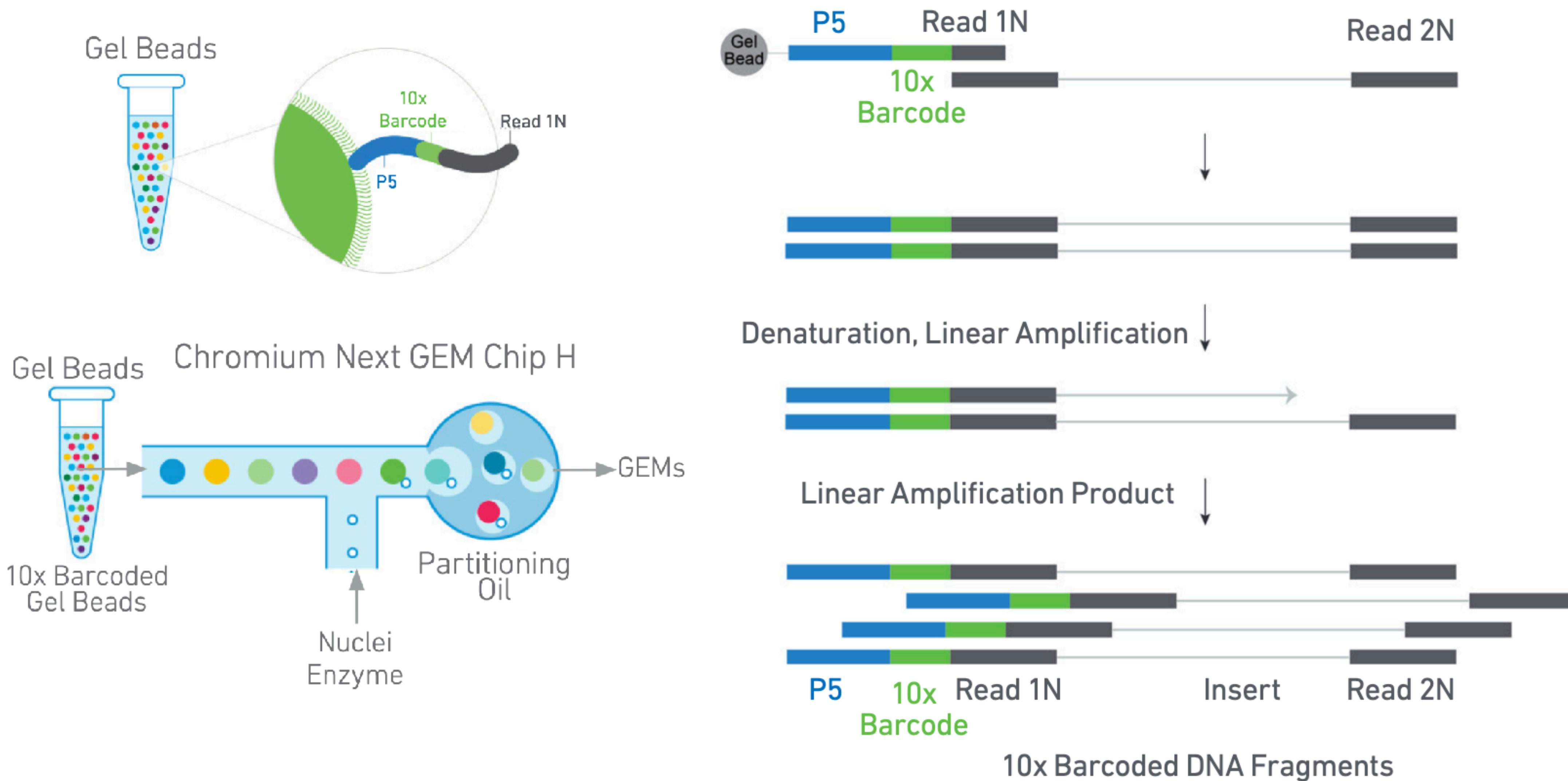
# Tek Hücre Yakalama Yöntemleri



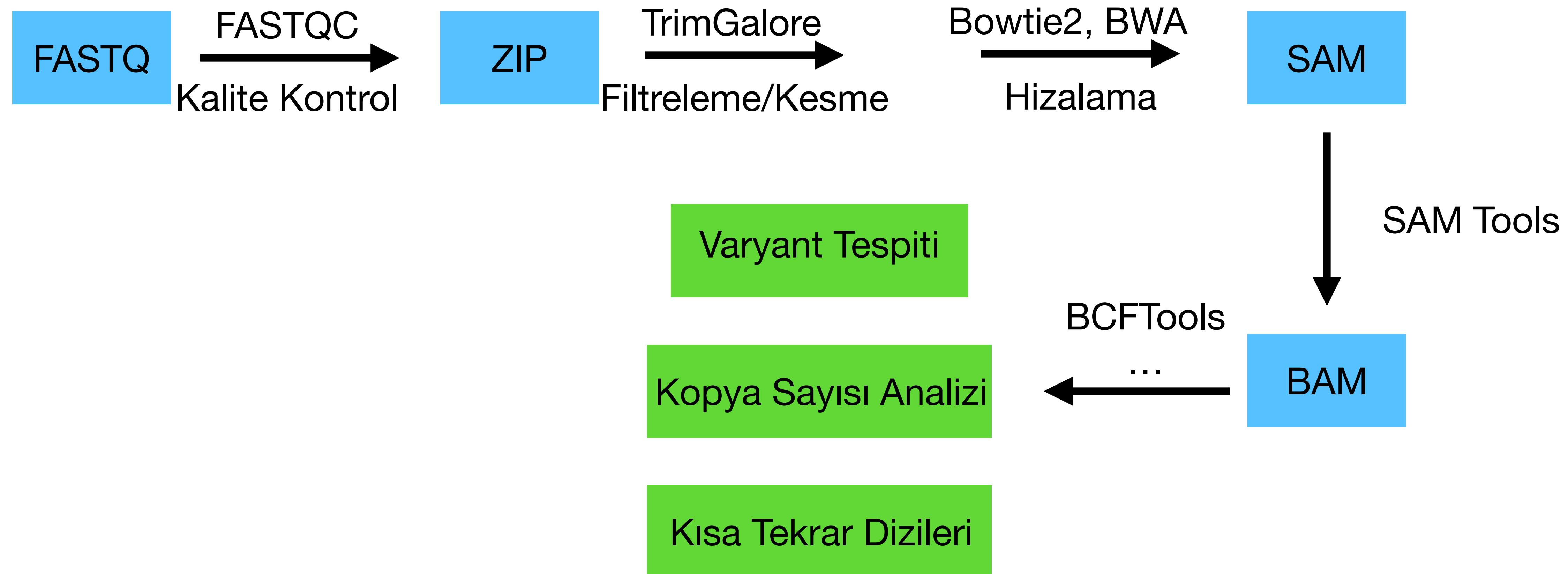
# Single Cell Genome Sequencing- Tek Hücre Genom Dizilemesi



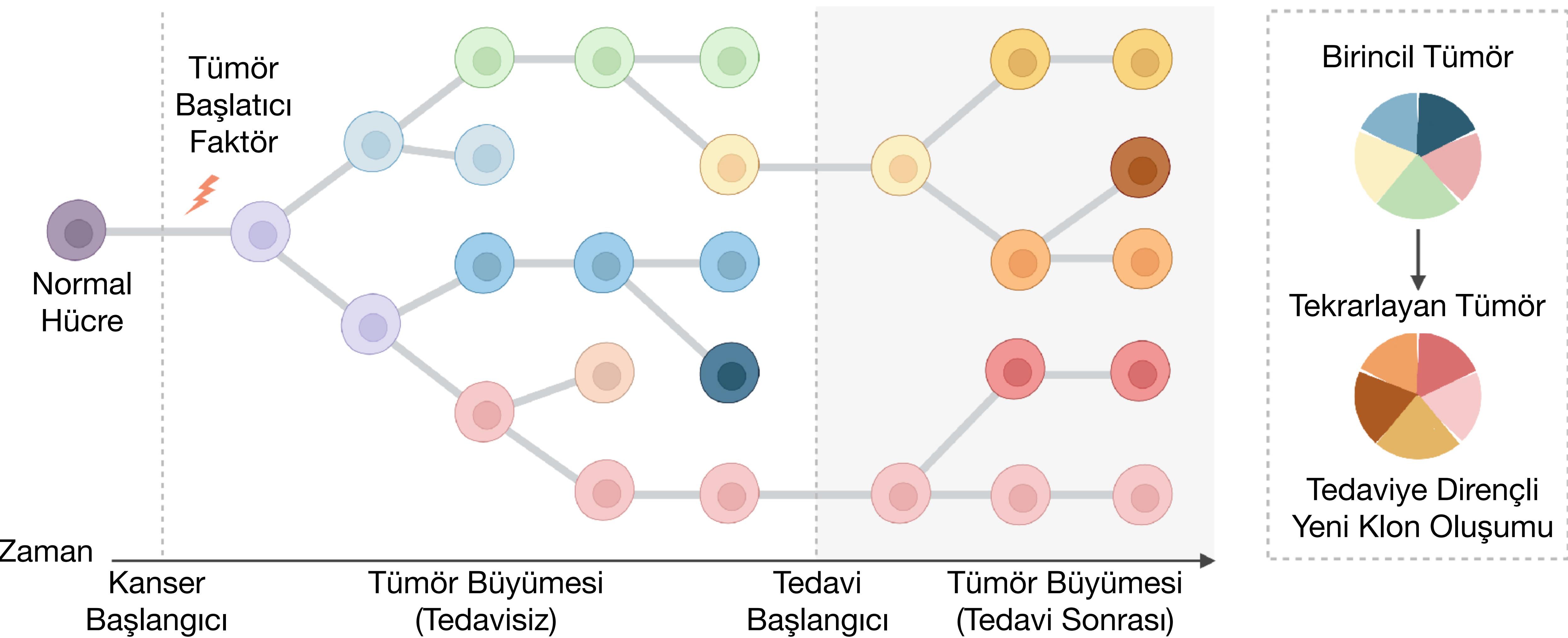
# Hücreyi Barkodlama



# Tek Hücre Genom Dizilemesi Analizi



# Tedavilerin Kanser Evrimine Etkisi

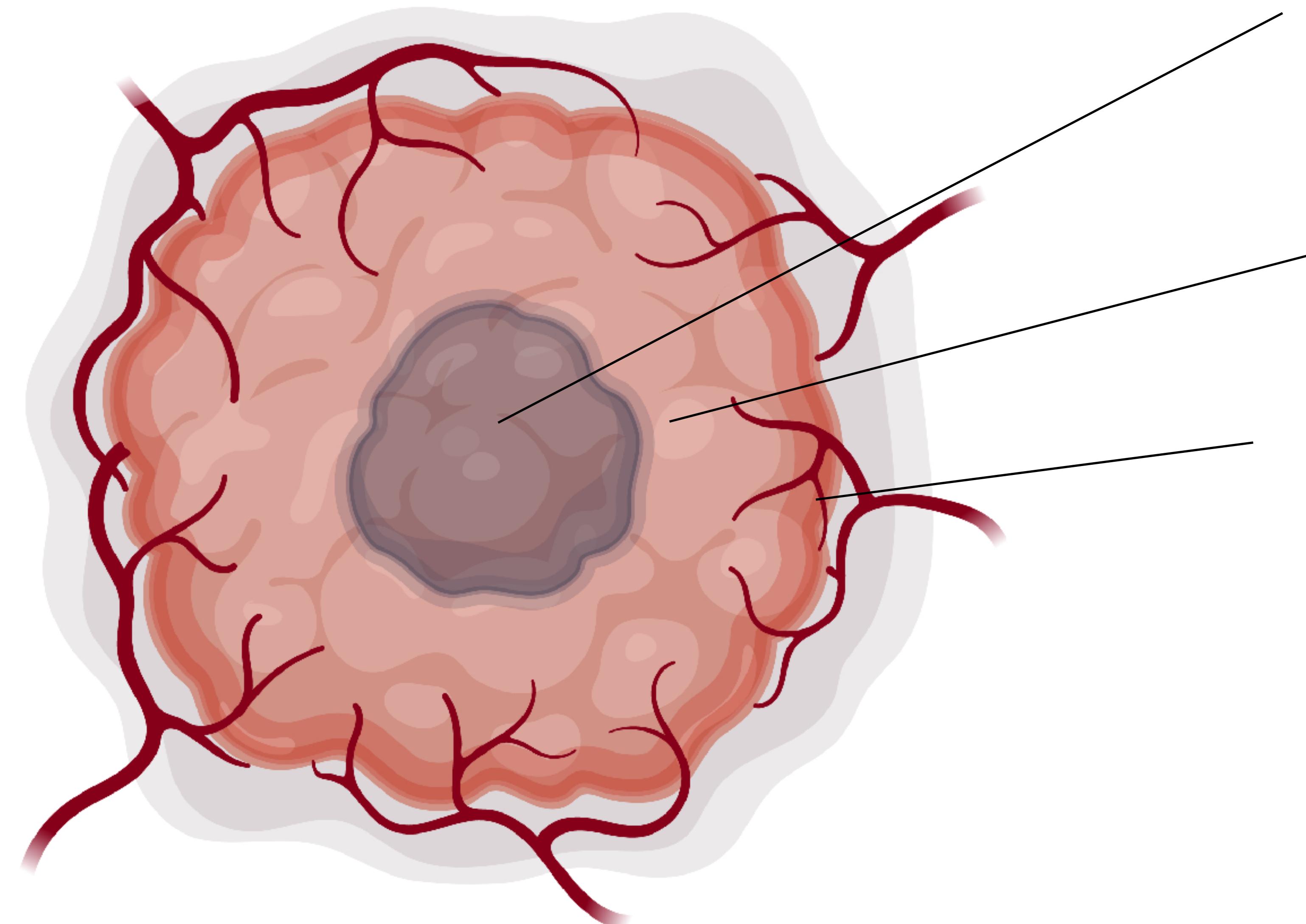


# TARTIŞMA

**Evrimsel bakışla tümör tedavisi nasıl olmalı?**

# **Kanserde Genom ve Çevrenin Etkileşimi**

# Tümör Mimarisinin Metabolizmaya Etkisi



Nekrotik Merkez  
Besin ve Oksijen Yetersizliği

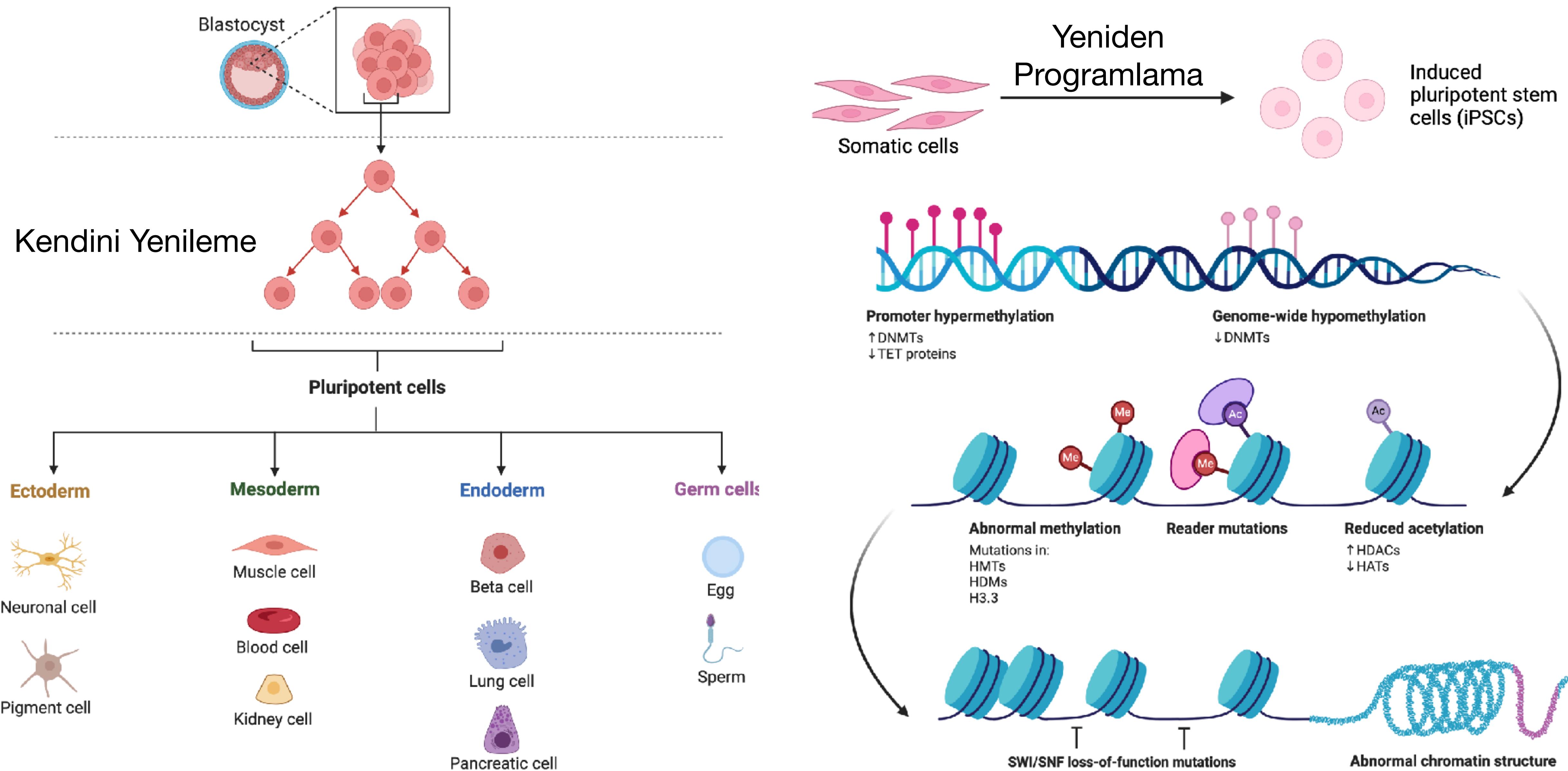
Hipoksik Bölge  
Düşük Besin ve Oksijen

Damara Yakın Bölge  
Yüksek Besin ve Oksijen

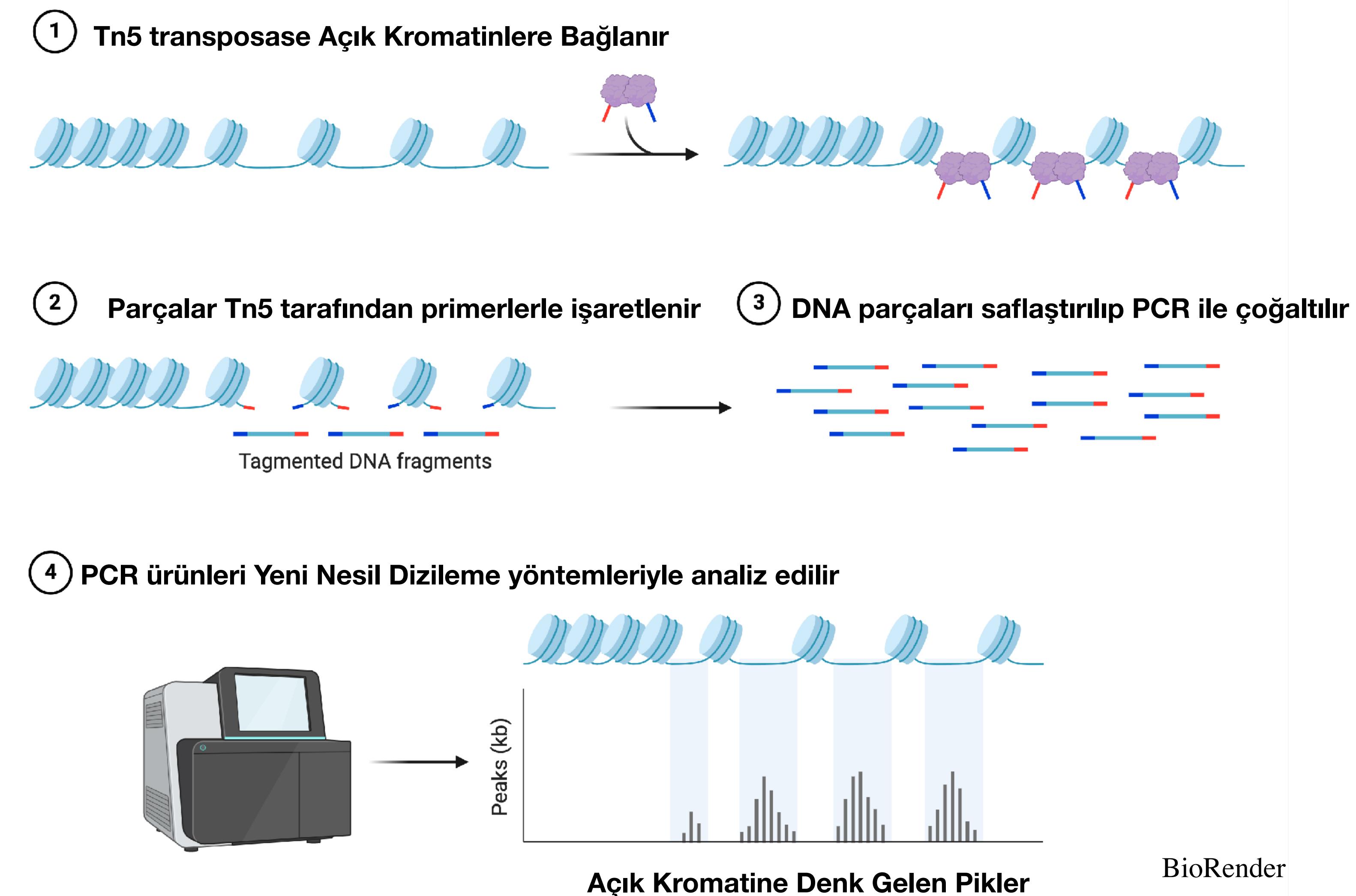
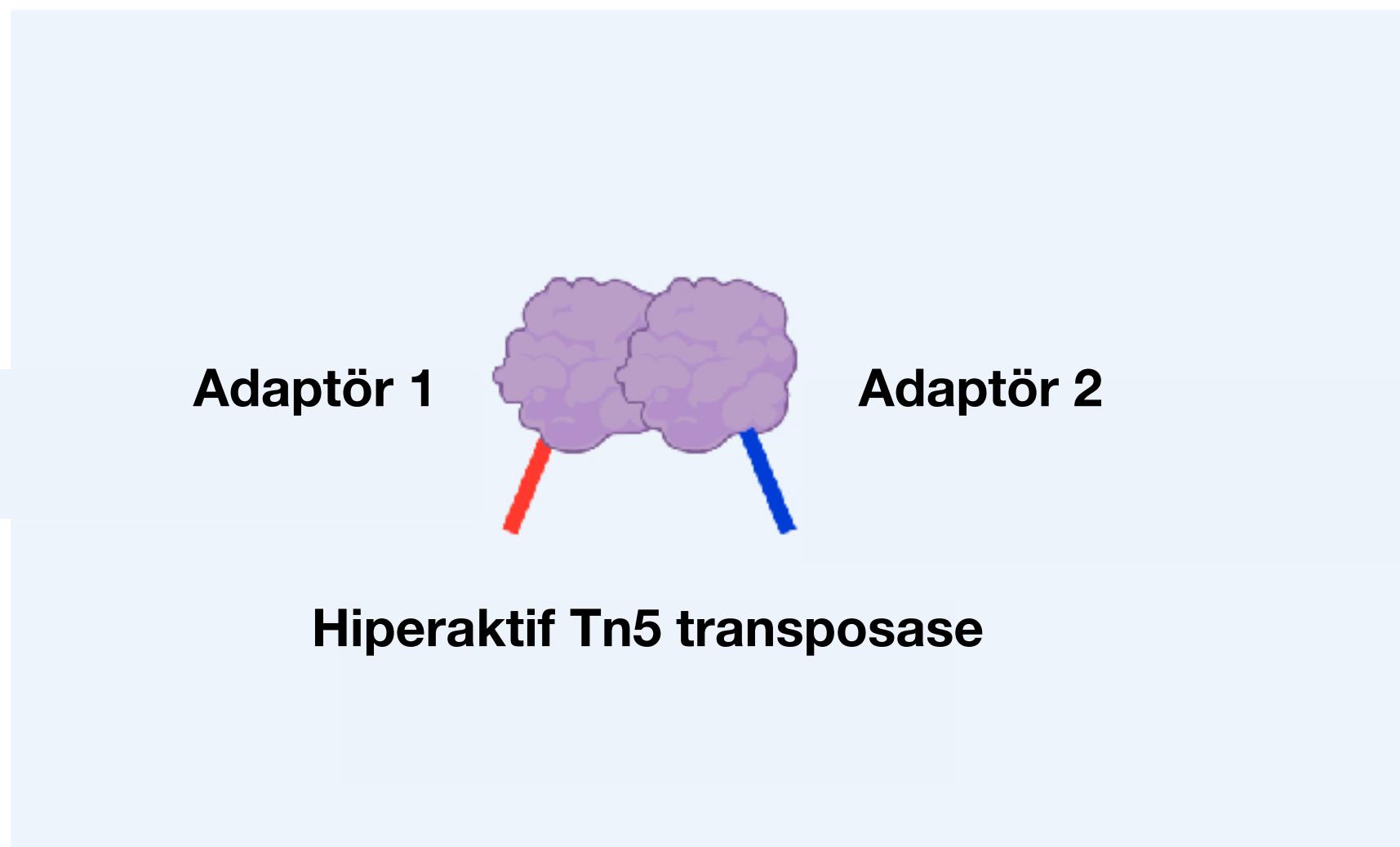
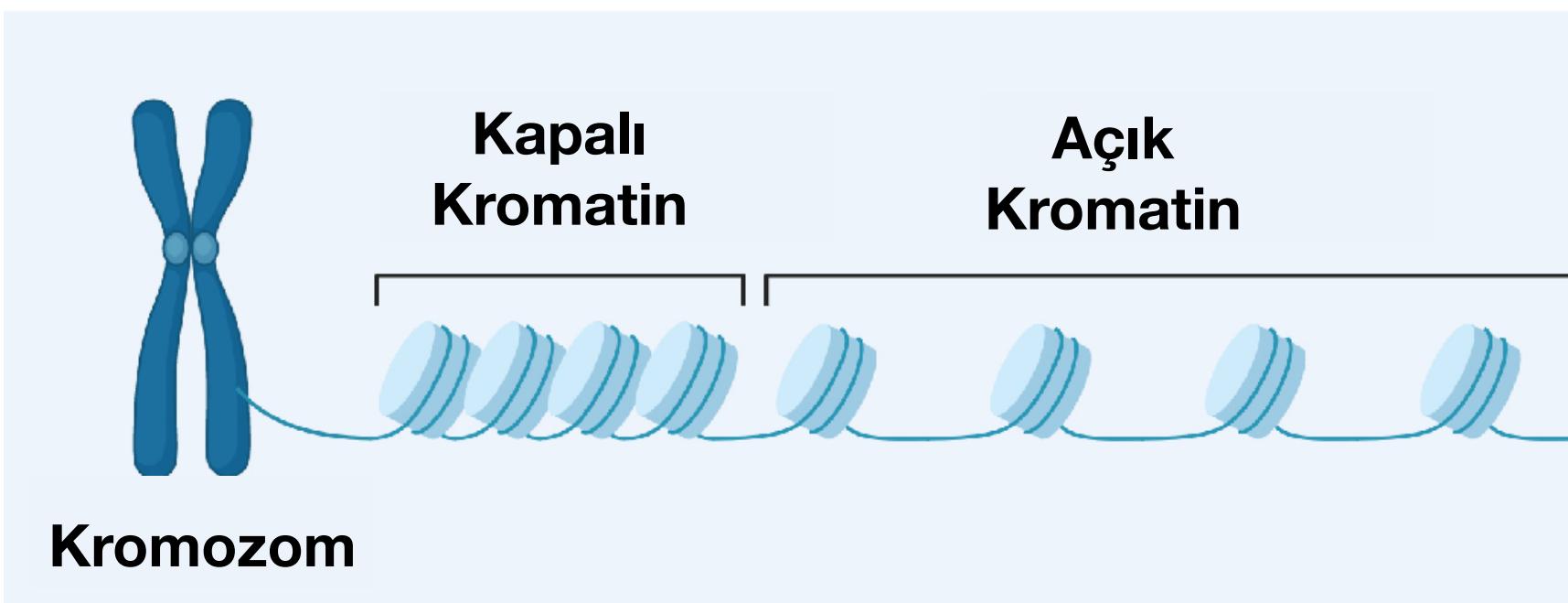
# TARTIŞMA

**Bu karmaşık kanser mimarisinde ve çevresel değişikliklerde nasıl adaptasyonlar oluşabilir?**

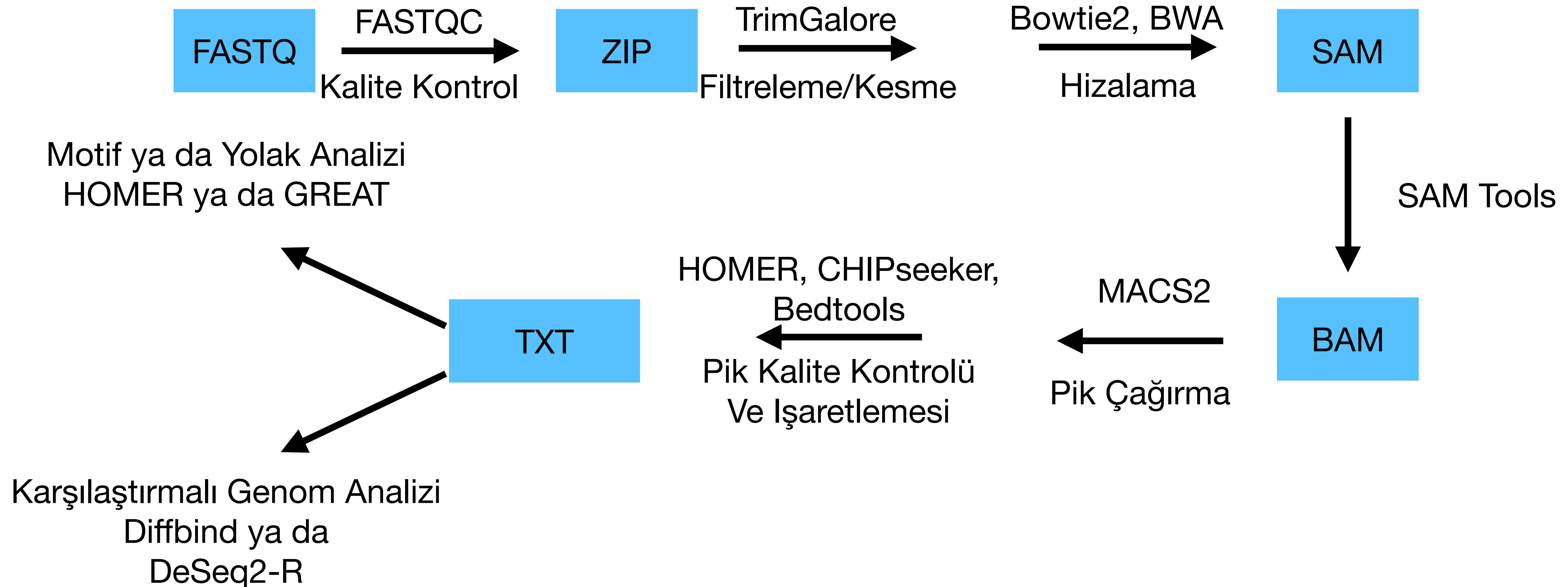
# Çevresel Faktörler ve Hücre Programlaması



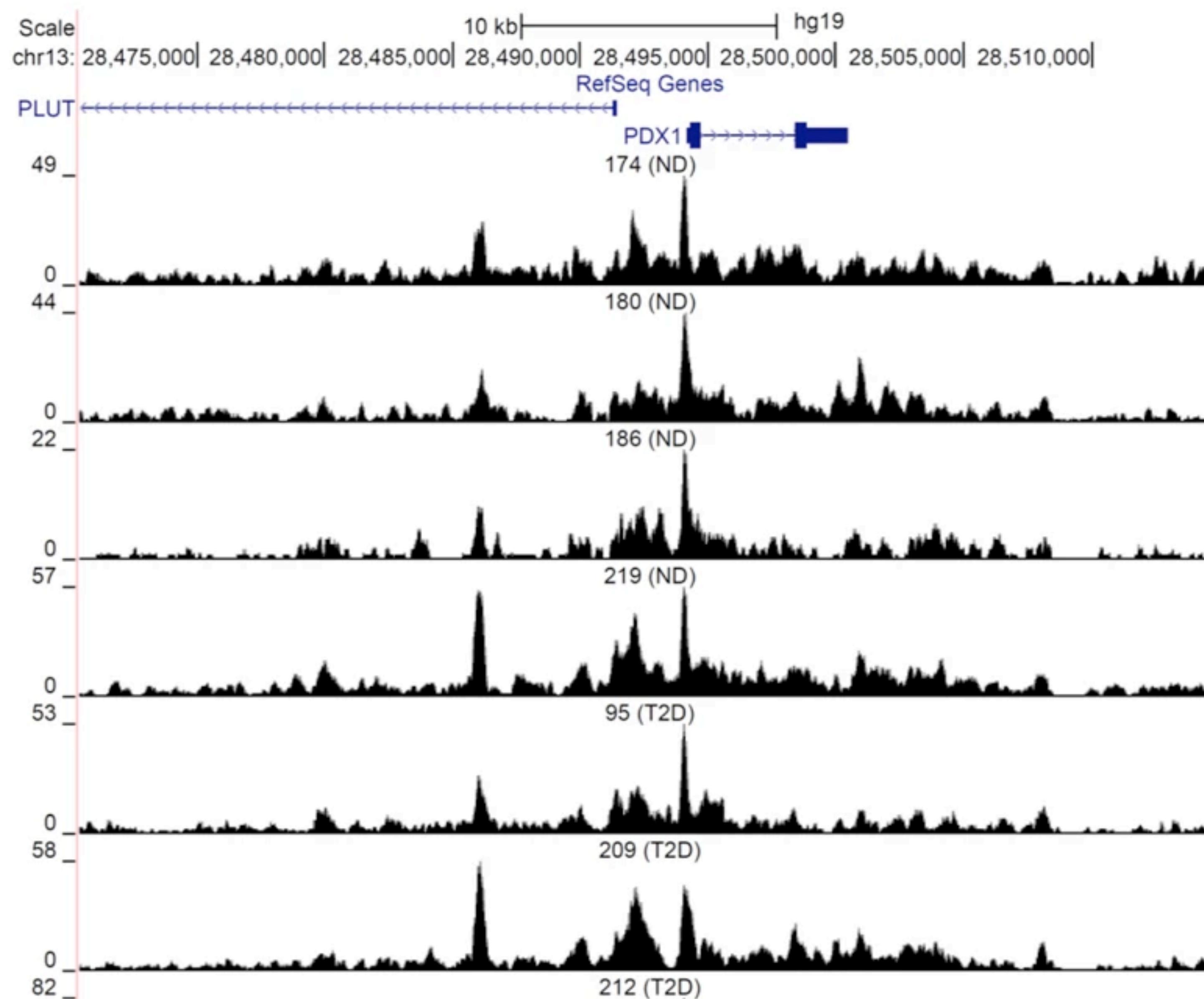
# ATAC-Seq-Assay for Transposase-Accessible Chromatin using sequencing(Transpozaz Erişebilir Kromatin Dizileme Analizi)



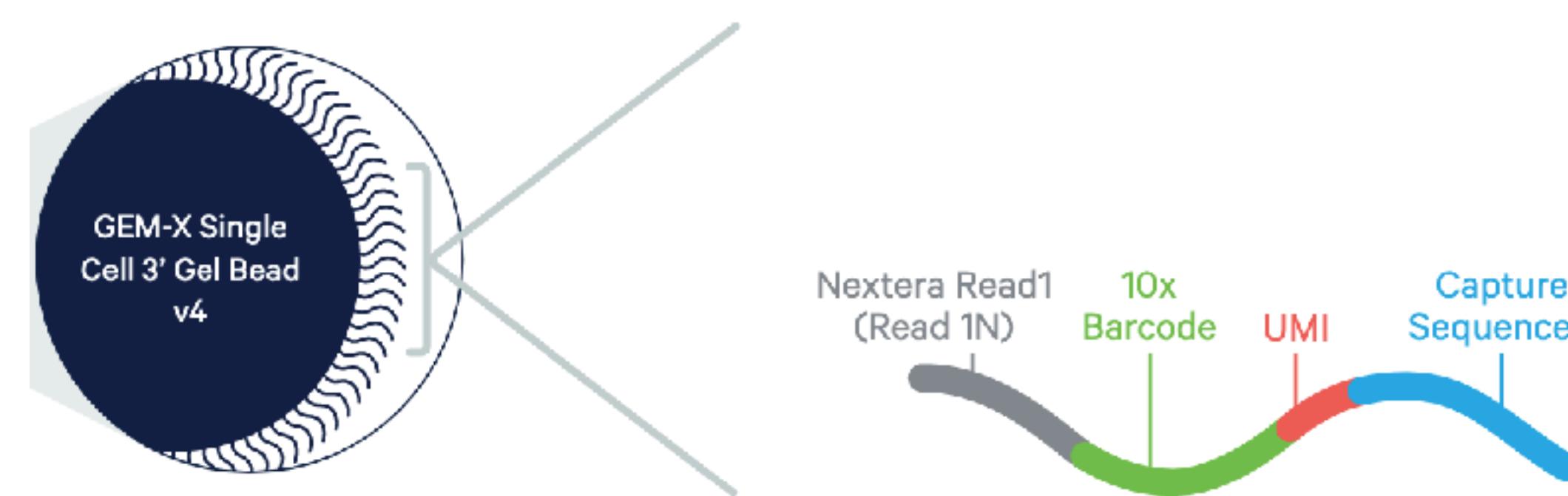
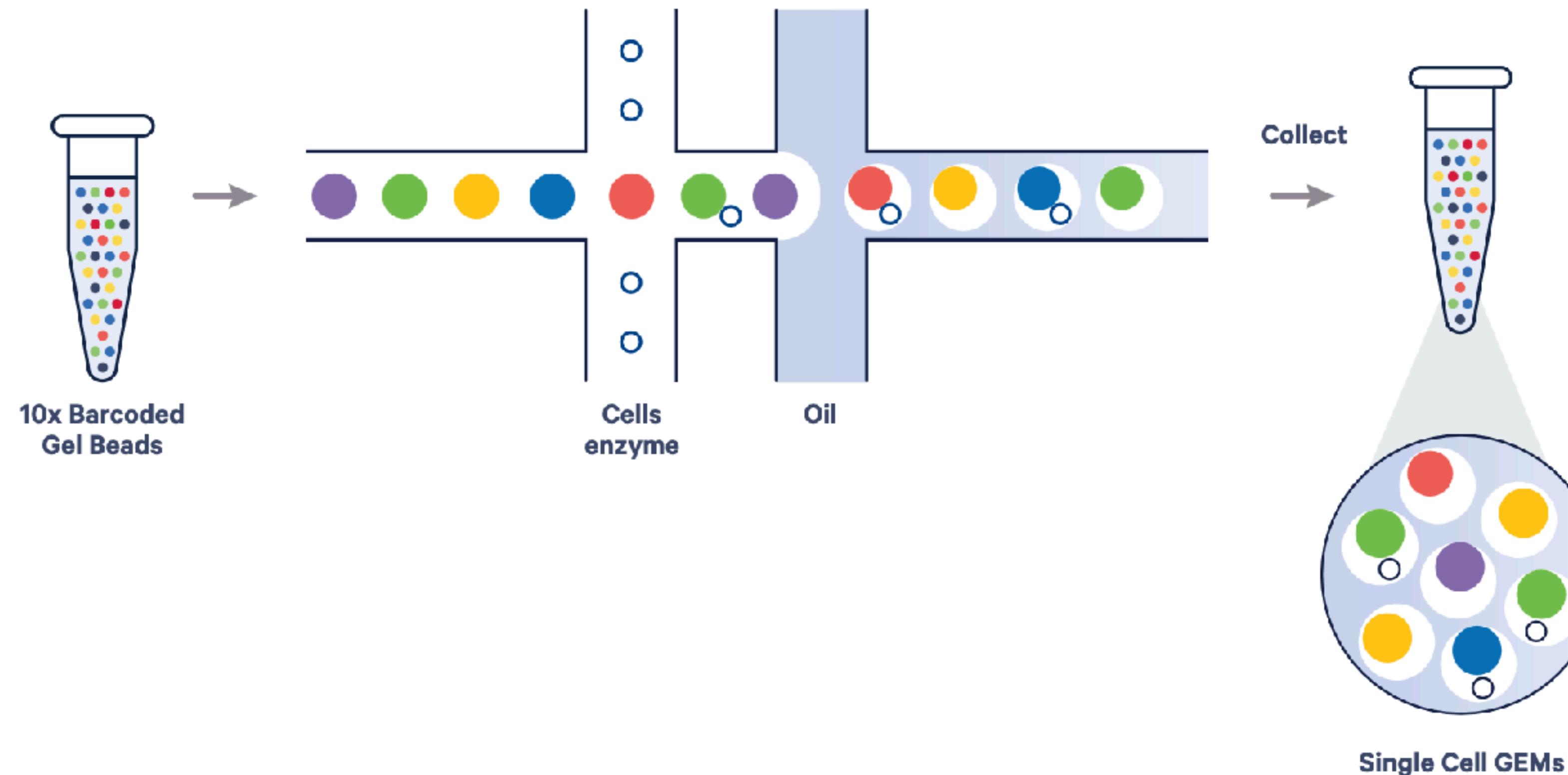
# ATAC-Seq Analizi



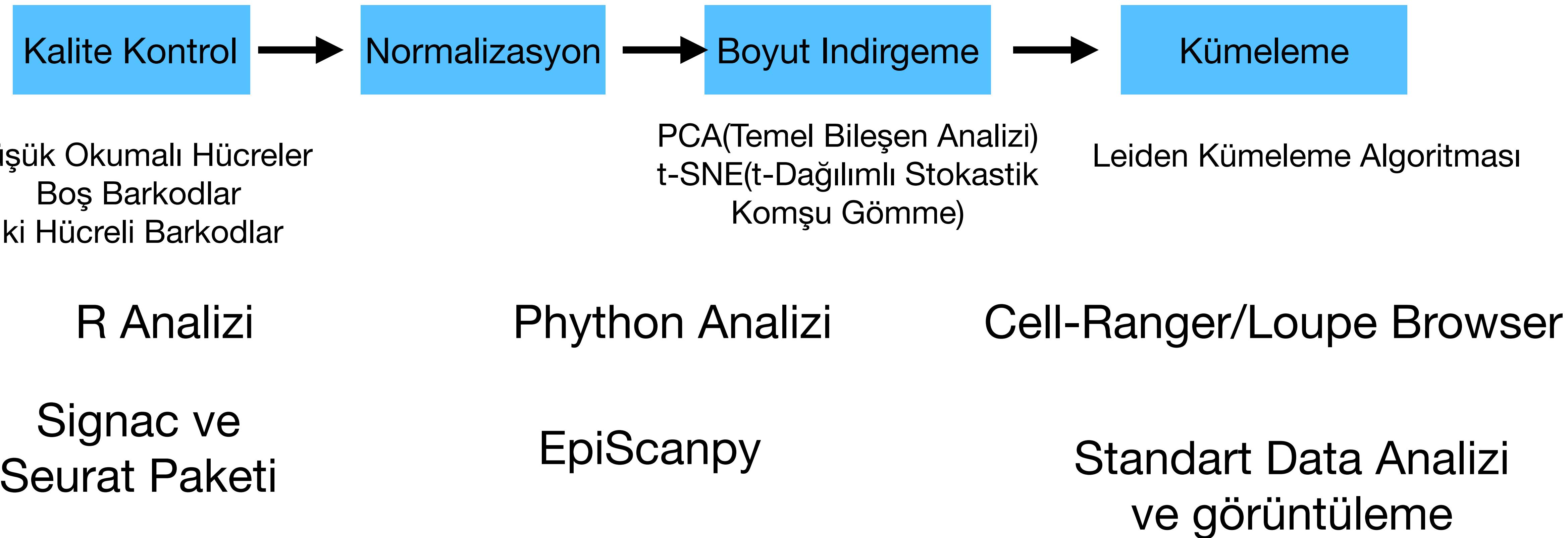
# ATAC-Seq-Sonuçlar



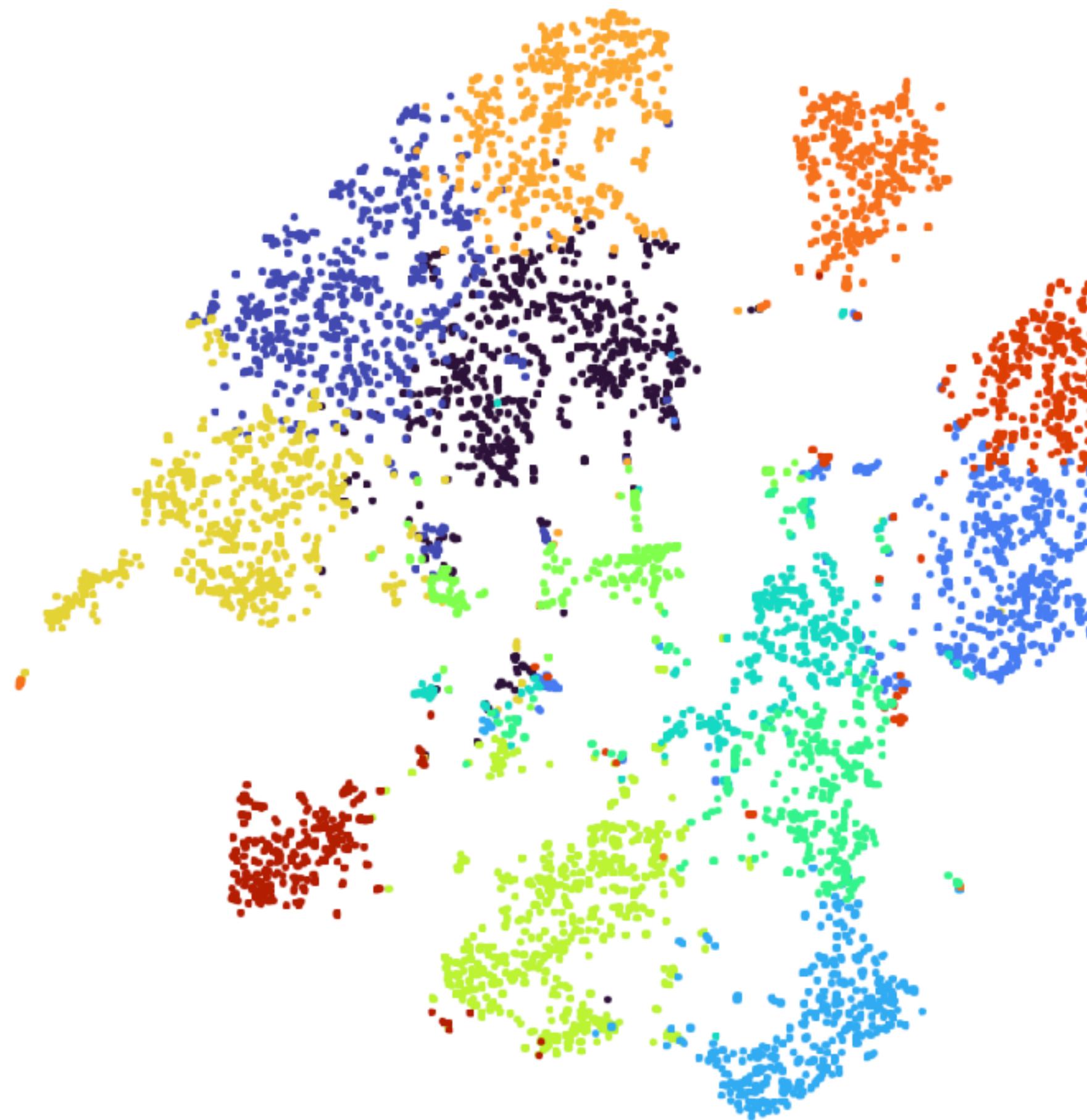
# 10X Genomics Damla Teknolojisi Tek Hücre ATAC-Seq



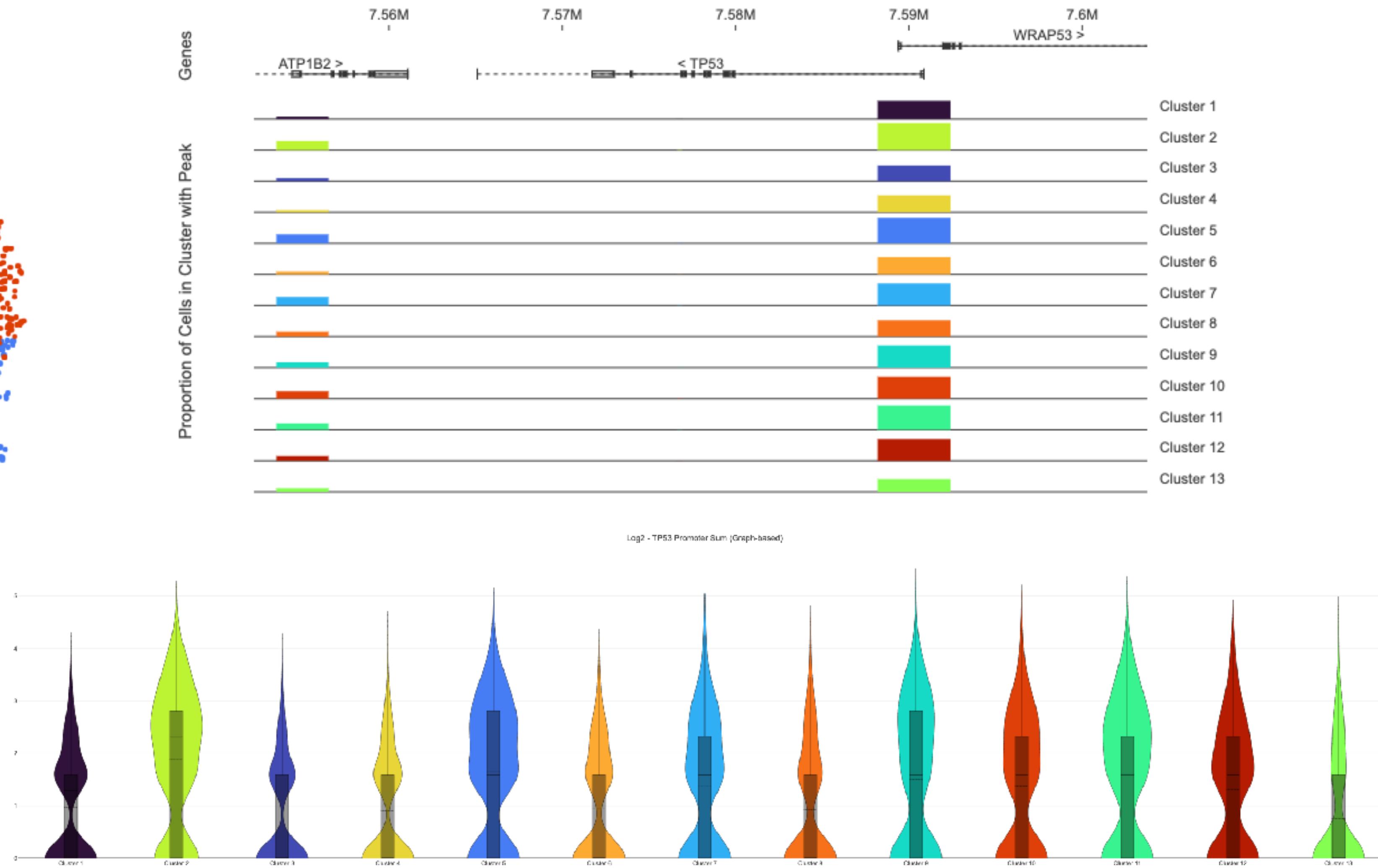
# Tek Hücre ATAC-Seq Analizi



# Tek Hücre ATAC-Seq Analizi



Loupe Browser

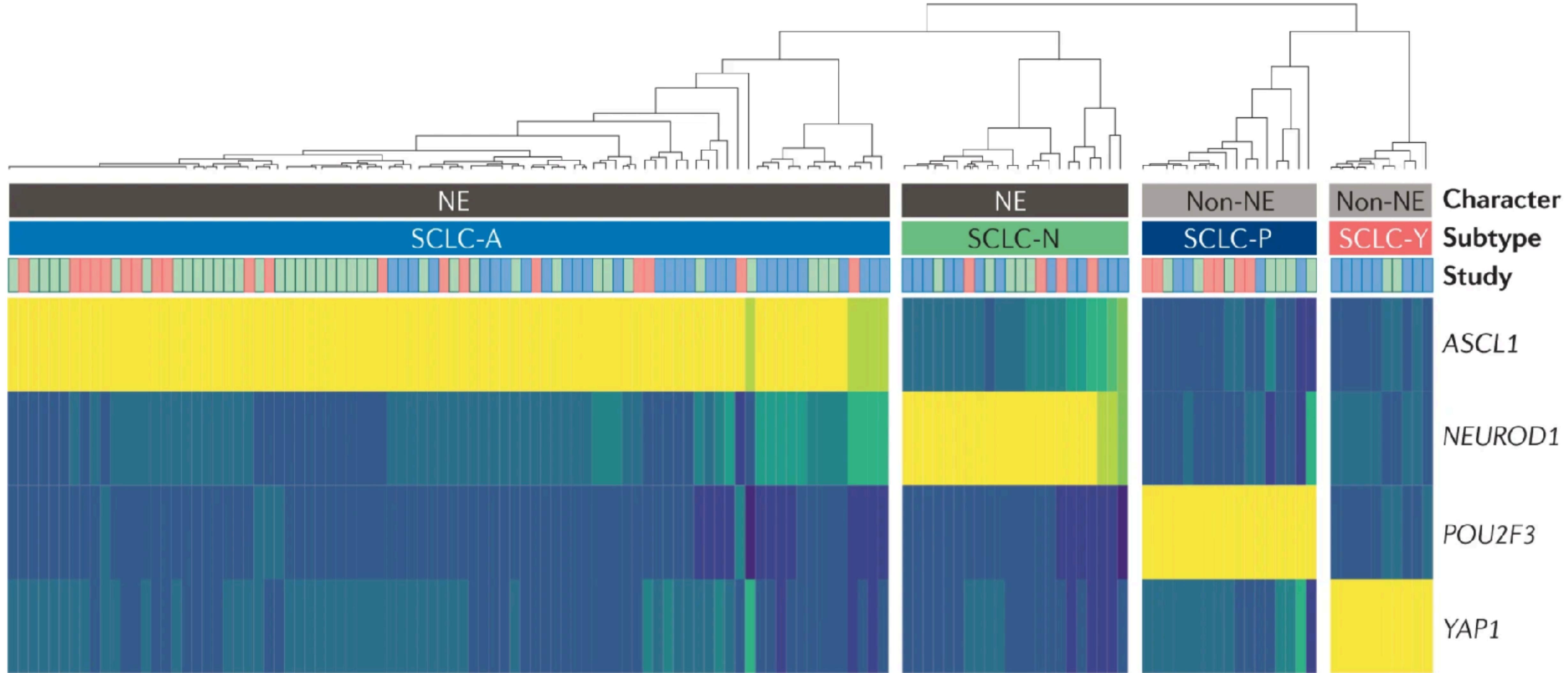


10X Genomics

# TARTIŞMA

**ATAC-Seq bazlı yöntemler nelerde yetersiz kalabilirler, bunu çözmek için ne yapabiliriz?**

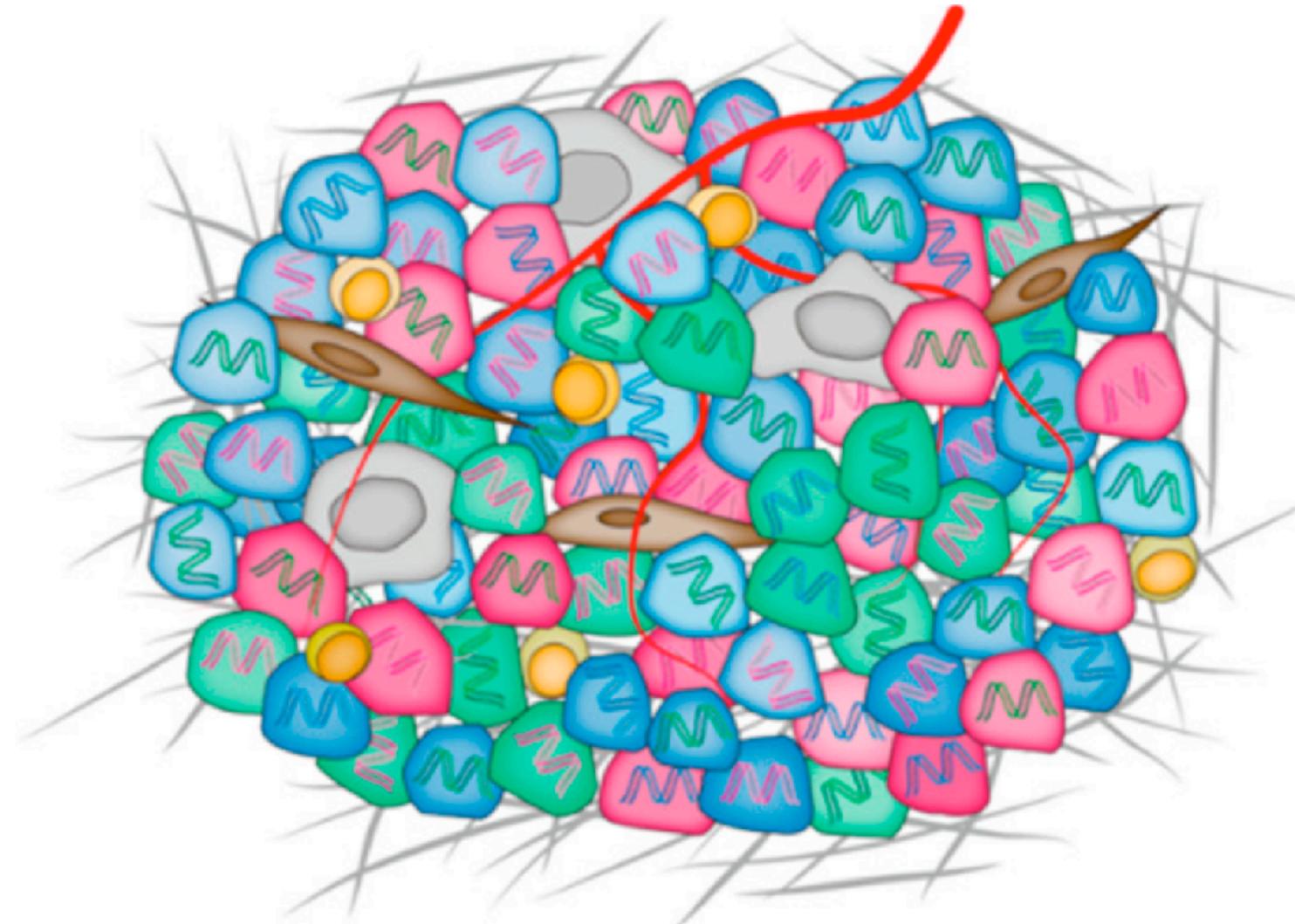
# Tek Hücre Yöntemleri ve Kanser Alt Grupları



# TARTIŞMA

**Epigenetik değişimlerden geçen kanser hücreleri nasıl tehditler oluşturabilir?**

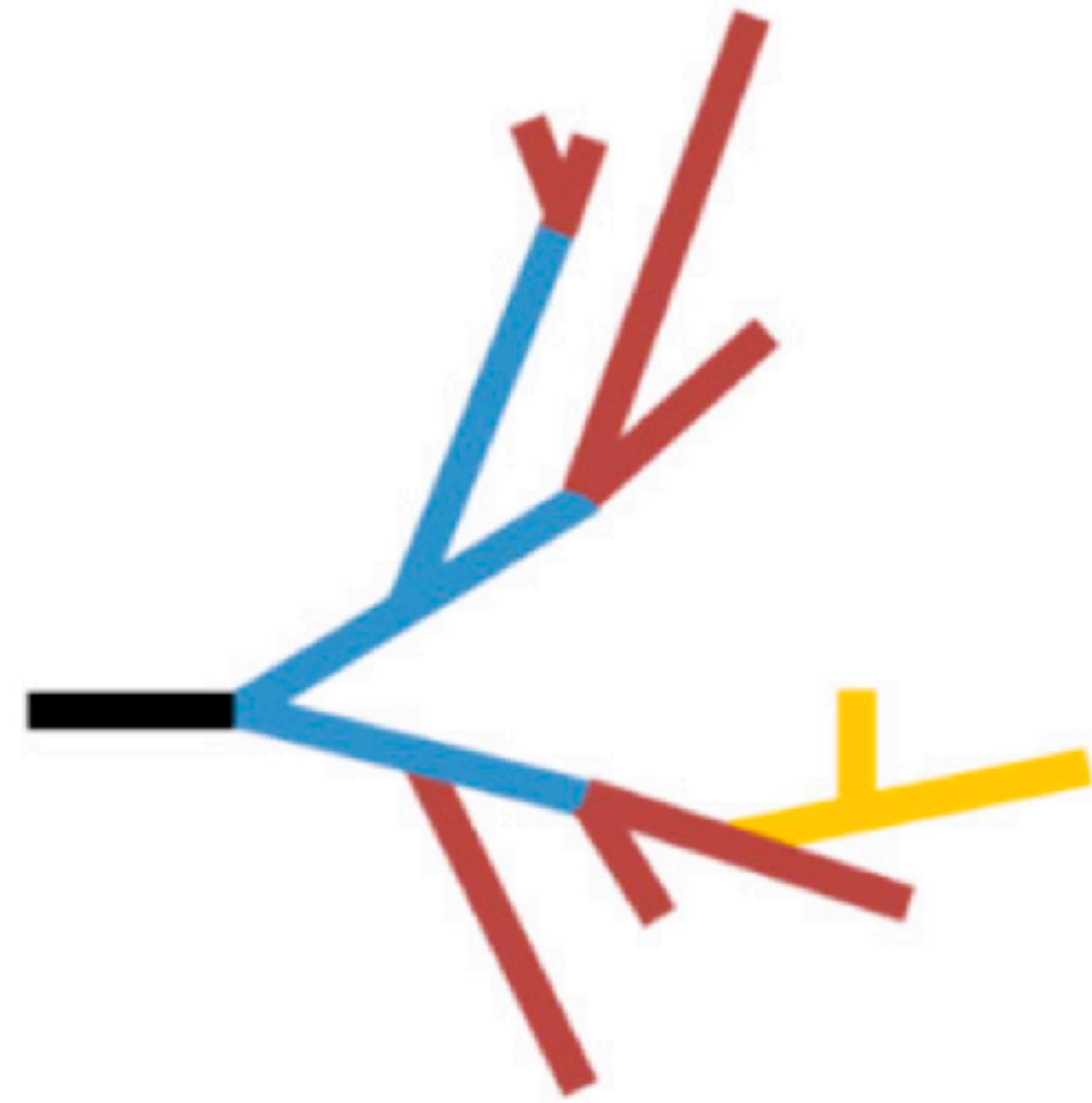
# Kanser Dizileme Özeti



Kanserin Heterojen Yapısı

Toptancı Teknikler

Tek Hücre Teknikler



Tedavi ve Kanser  
Gelişimiyle  
Oluşan Kanser Evrimi

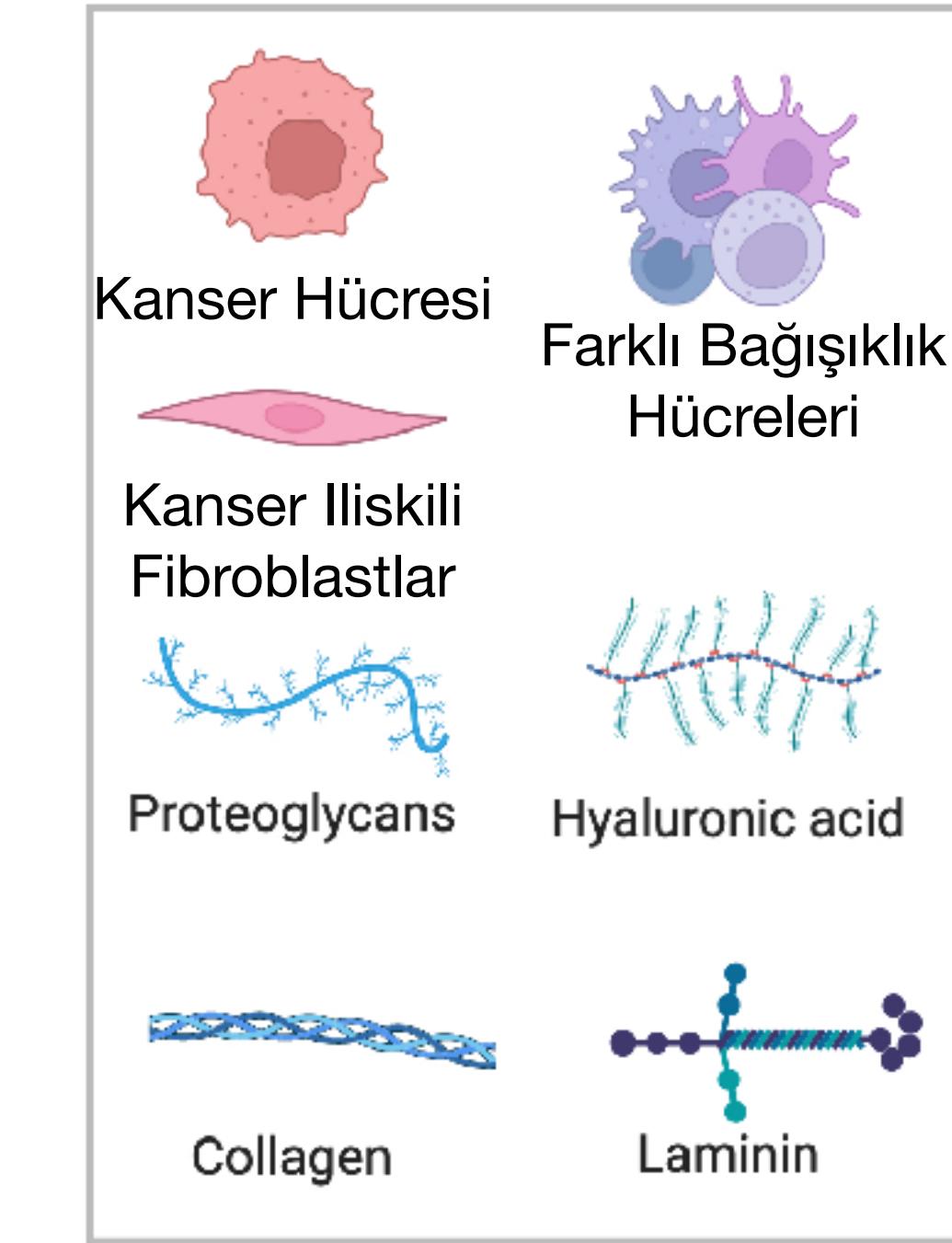
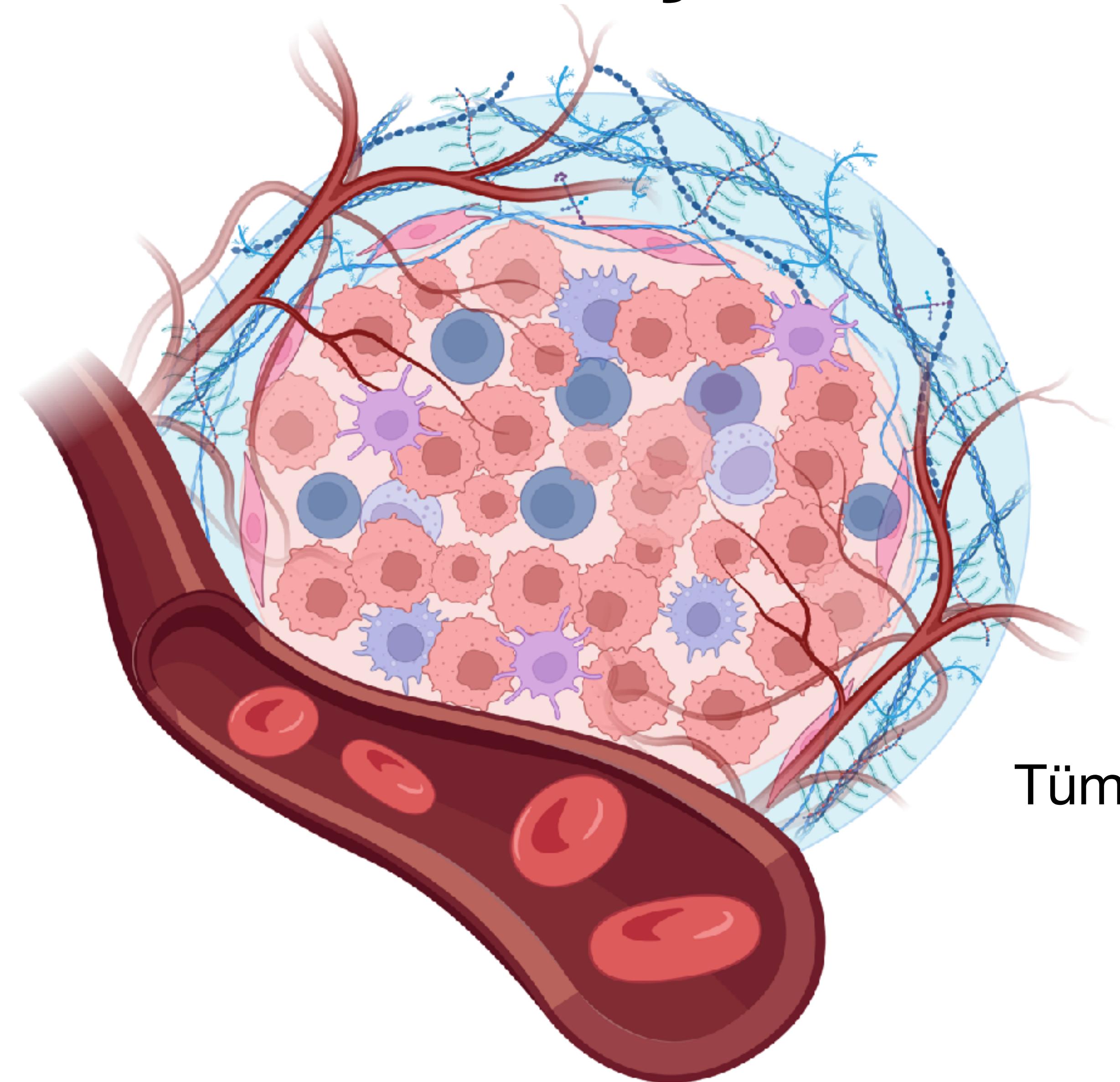
Genom Dizilemesi



Kanserin Epigenetik  
Program Değişimi

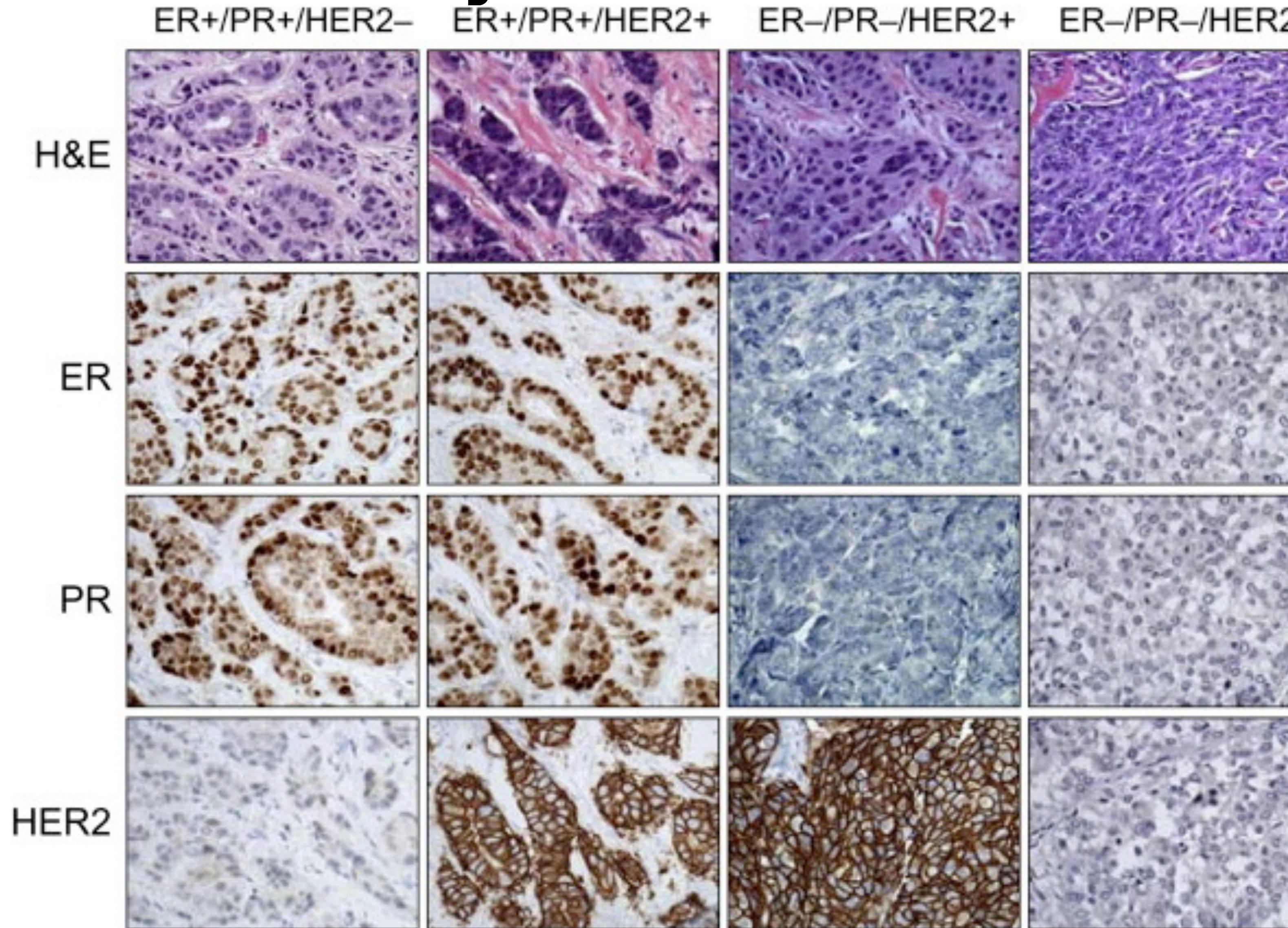
ATAC Dizilemesi

# Tumor Ekolojisinin Kansere Etkisi

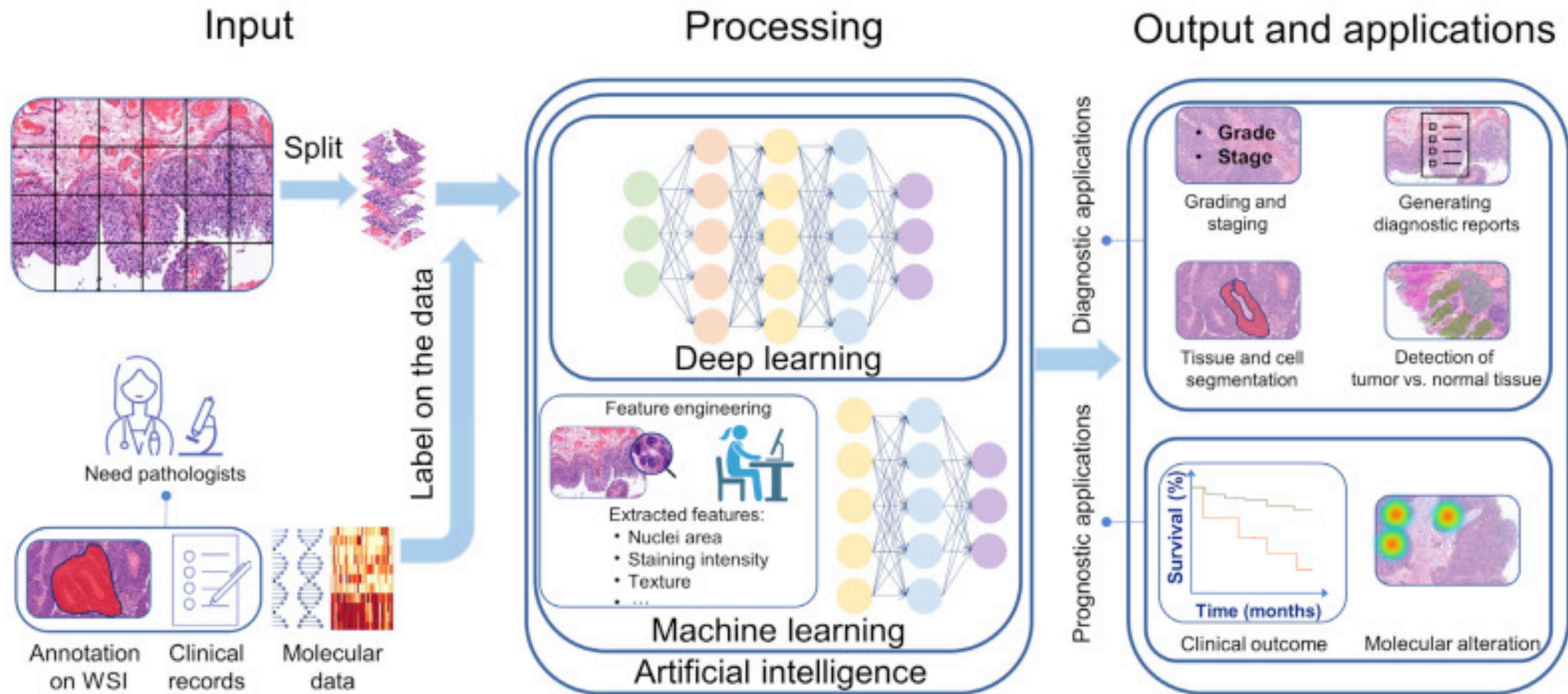


Tümör Mikroçevresi Kanserin Gelişimini  
ve Tedaviye Direncini Belirler

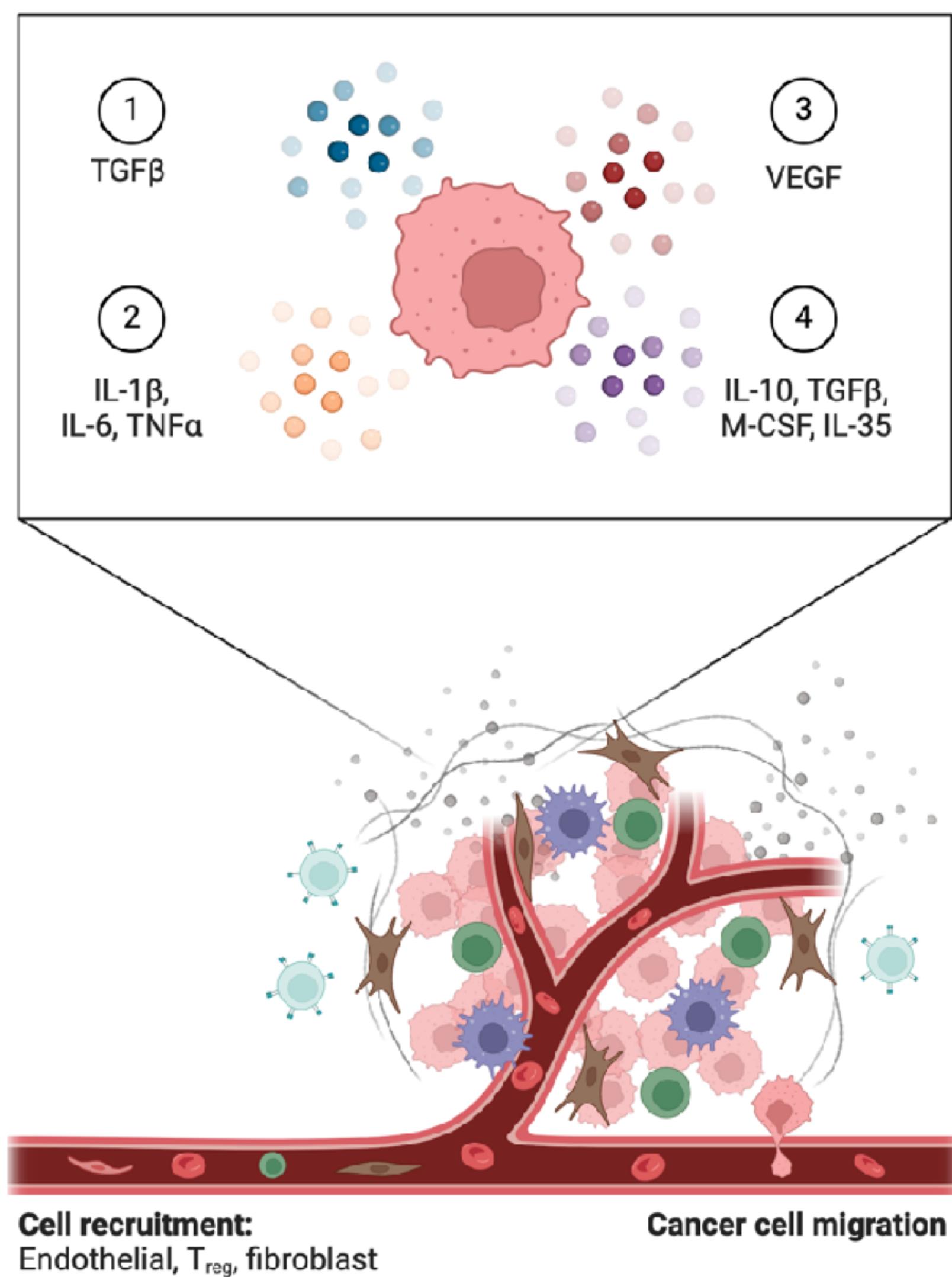
# ImmunoHistoloji Doku Hakkında Bilgi Verir



# Yapay Zeka ile Dijital Patoloji



# Tümör Mikroçevresinin Elemanları



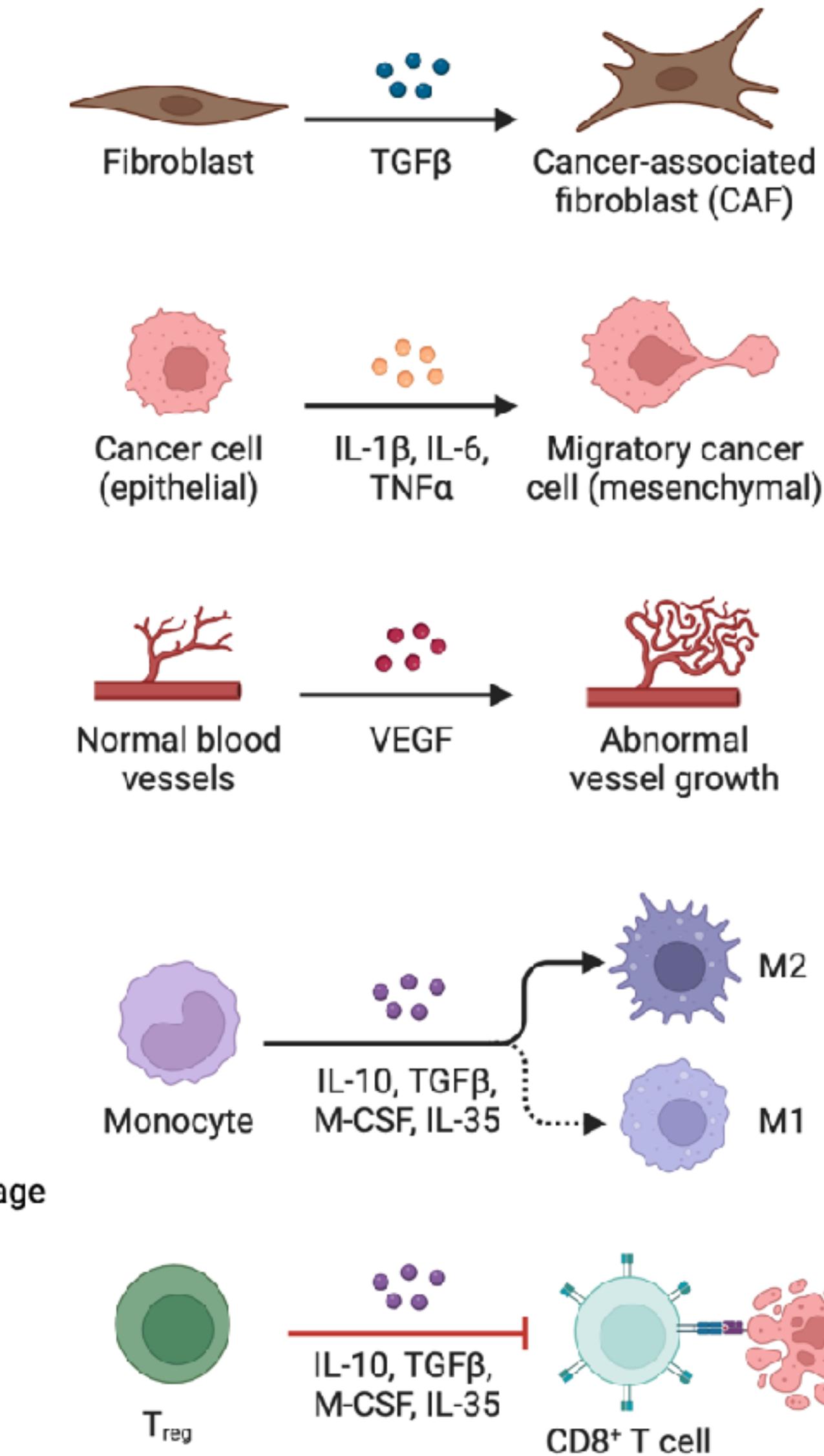
1 Fibroblast recruitment and activation

2 Epithelial to mesenchymal transition (EMT)

3 Angiogenesis

4 Immune evasion

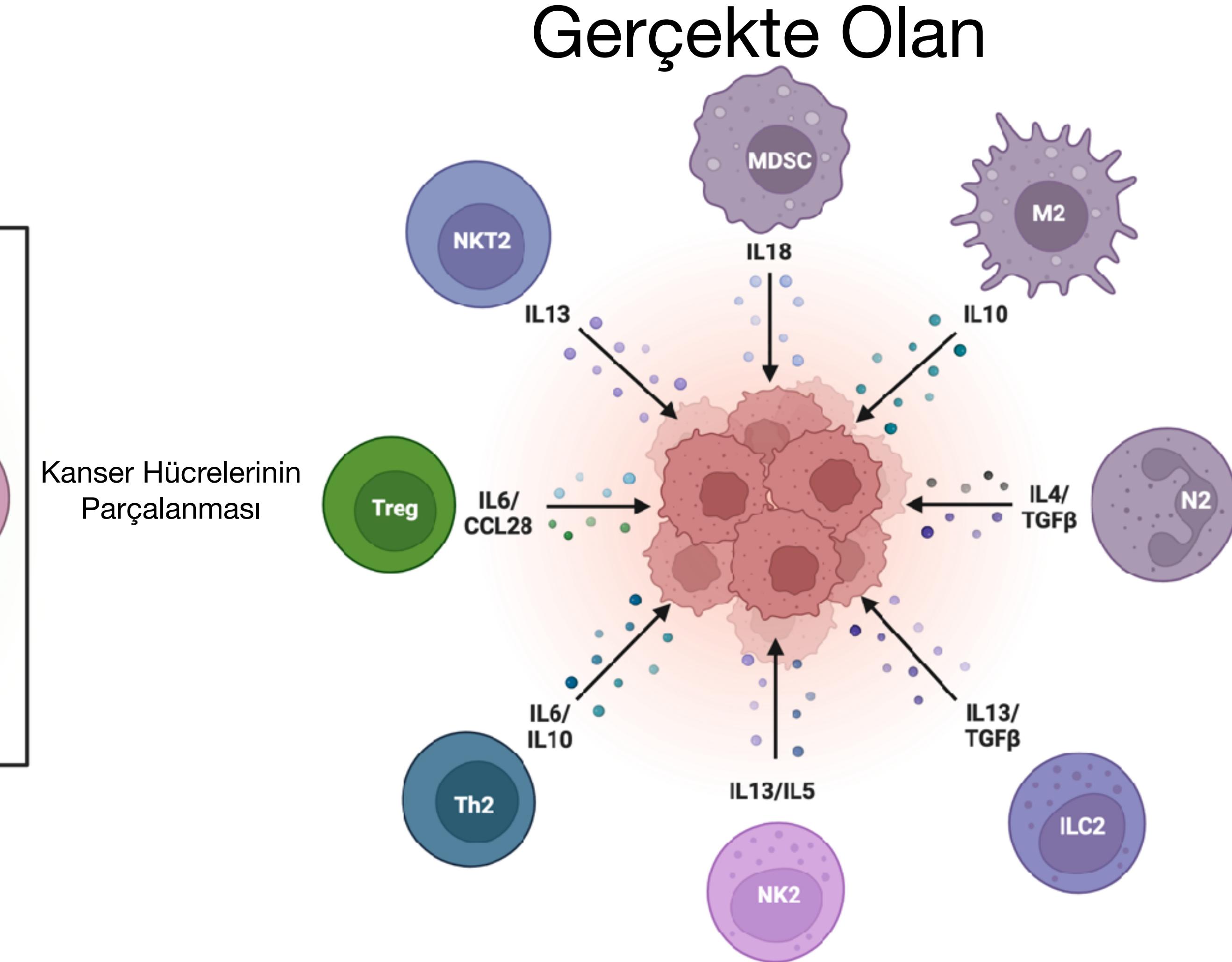
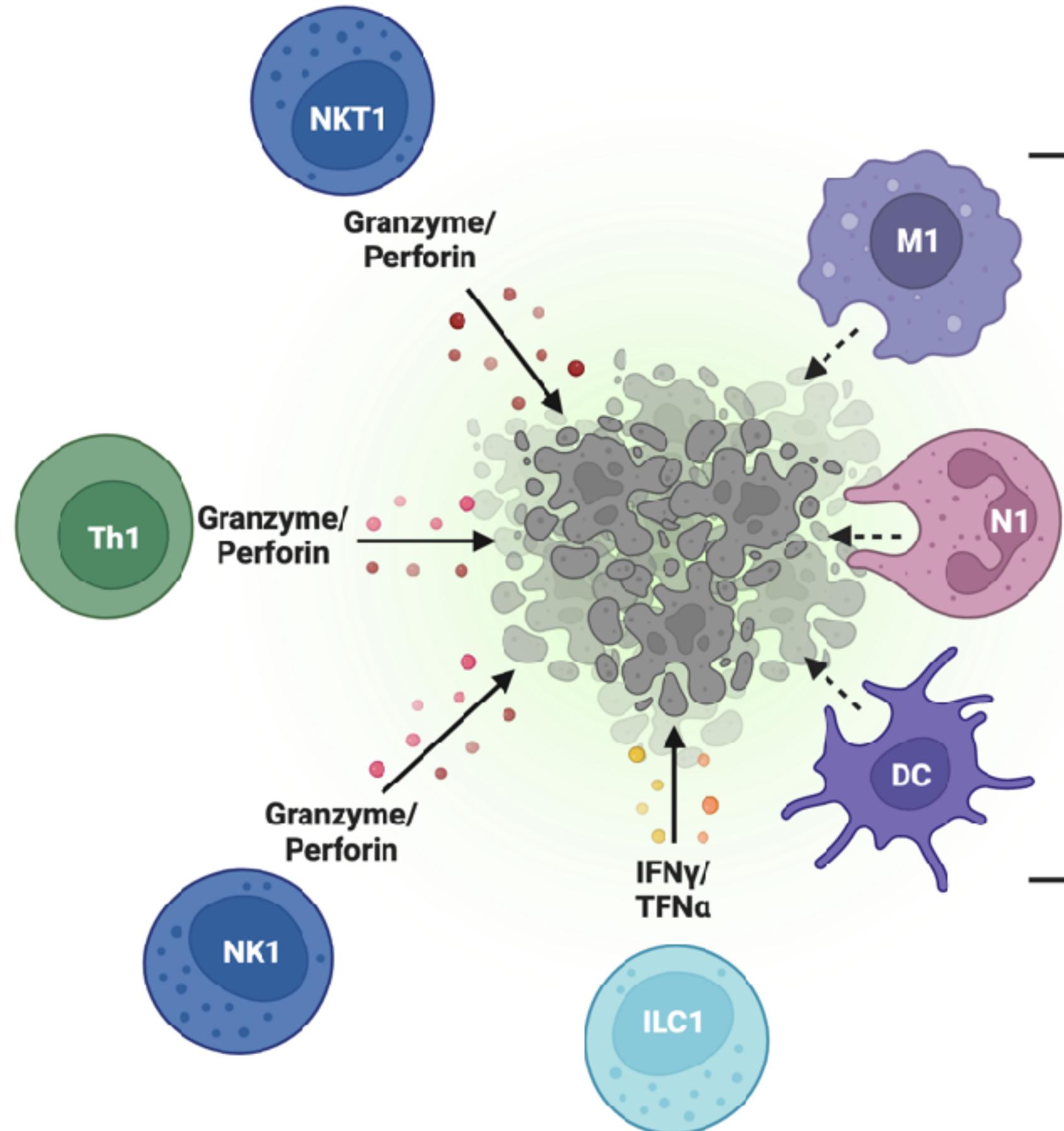
- Polarization to pro-tumor M2 macrophage
- Recruitment of protumorigenic Treg



# Bağışıklık Sisteminin Kanser Gelişimine Katkısı

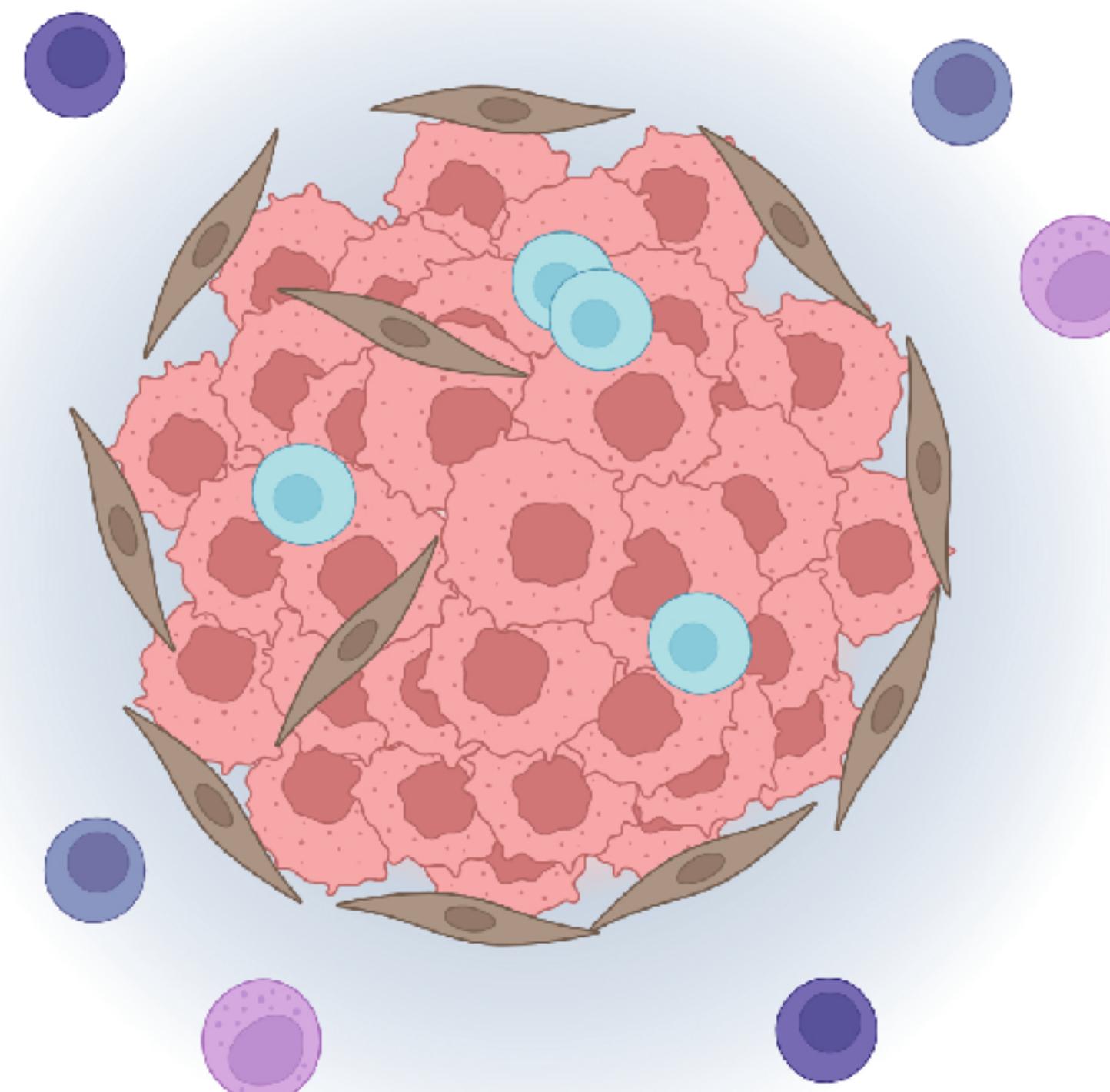
## Olması Gereken

## Gerçekte Olan

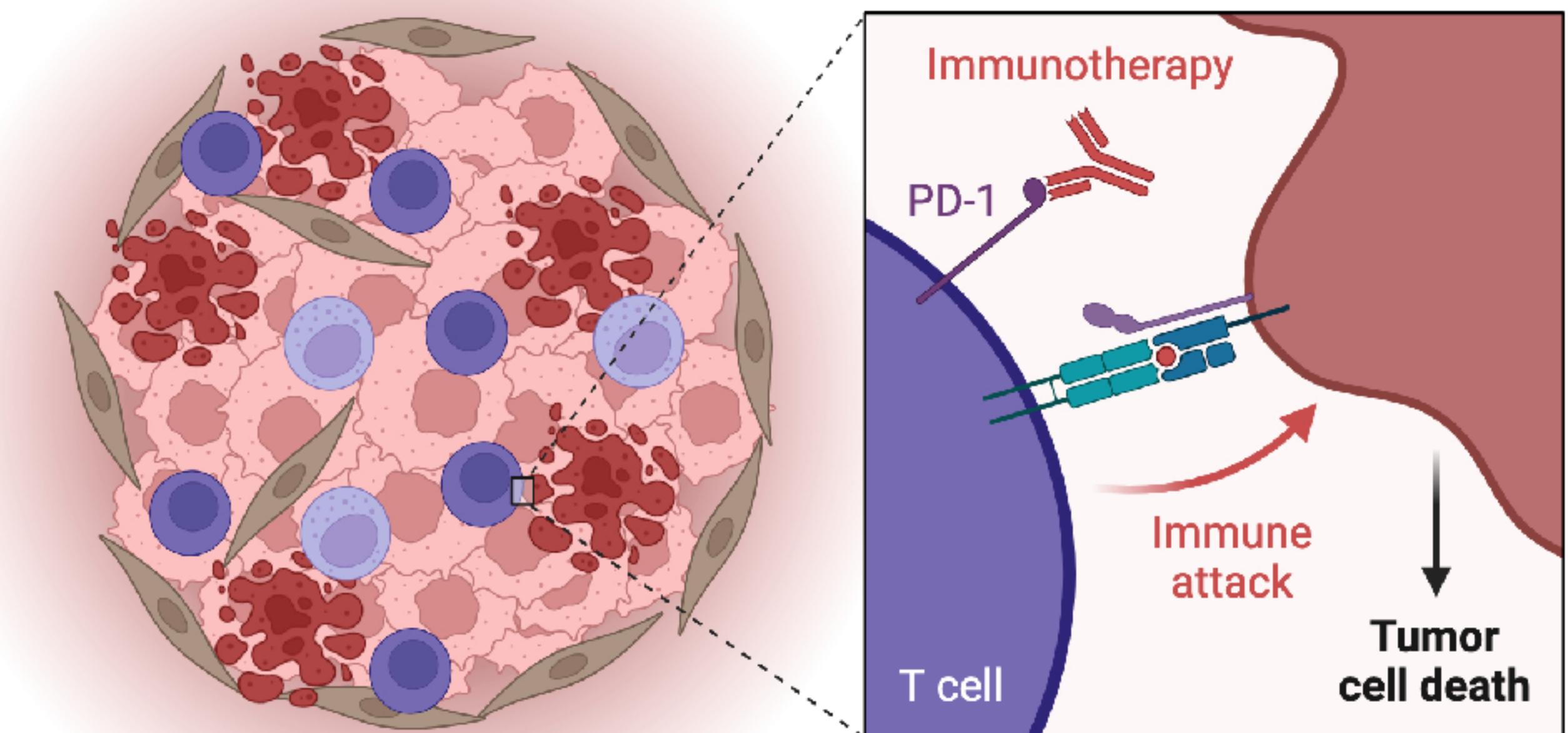


# Tümör Bağışıklığı Nasıl Uyandırılabilir-Yeni Tedaviler

Soğuk Tümör



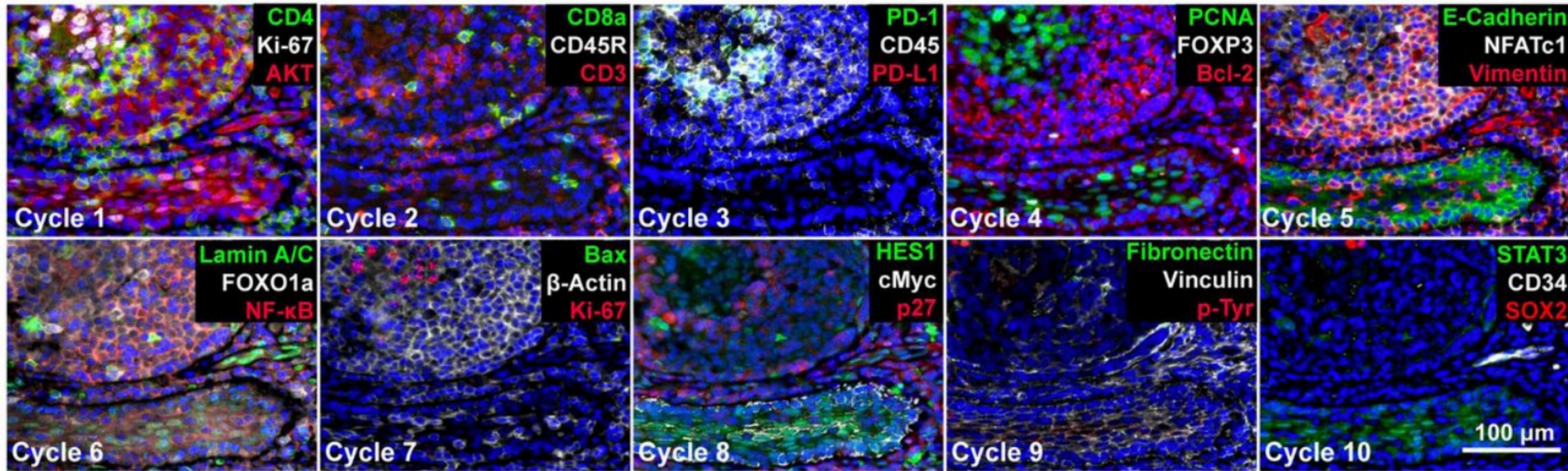
Sıcak Tümör



# Kanserin Karakteristik Özelliklerinin Güncellenmesi



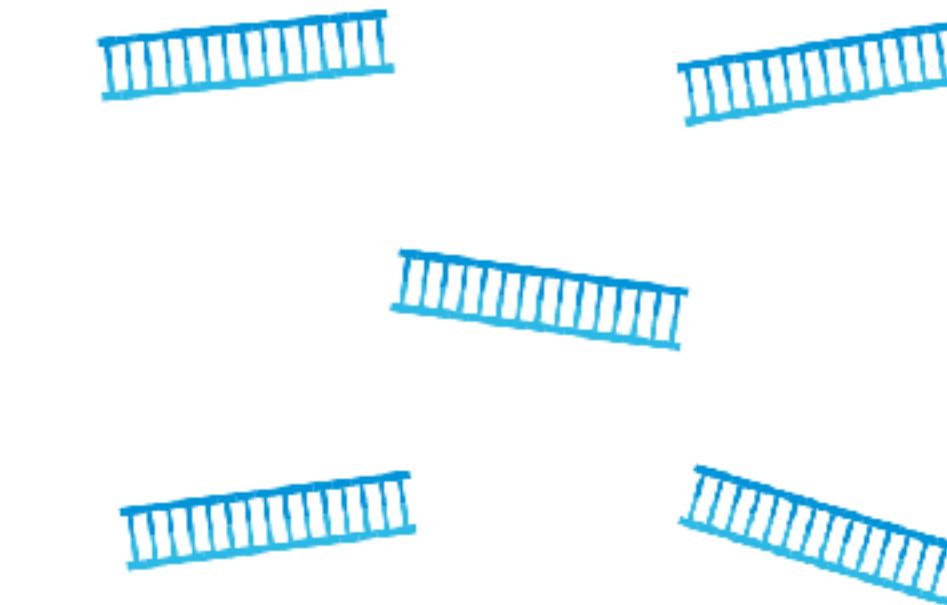
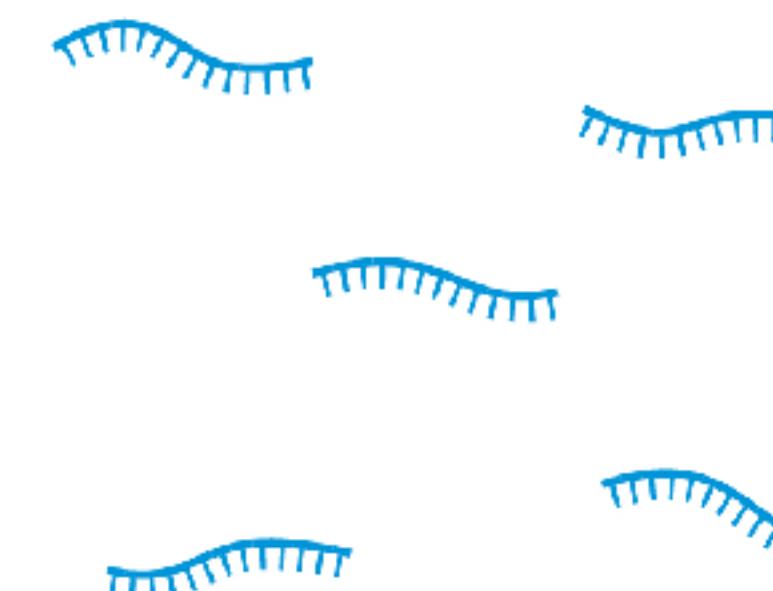
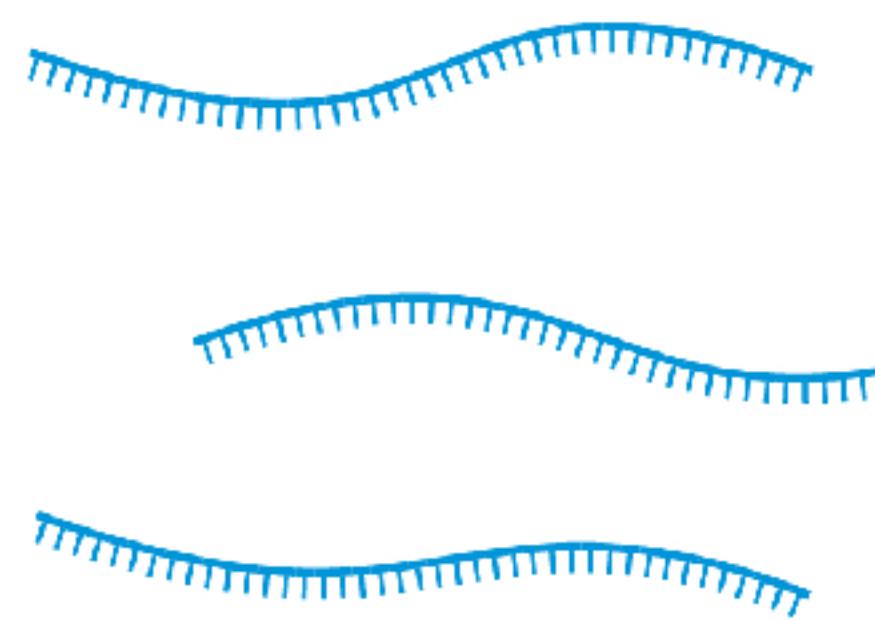
# Florasan ImmunoHistoKimiyal Boyama



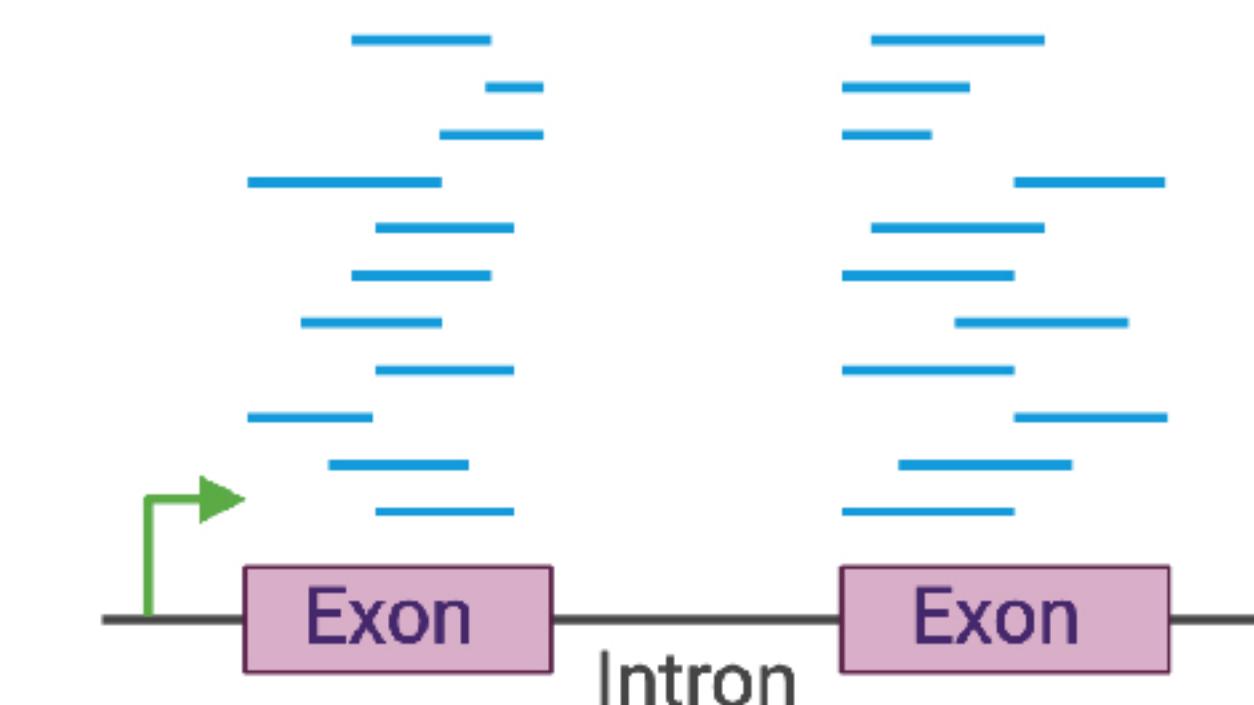
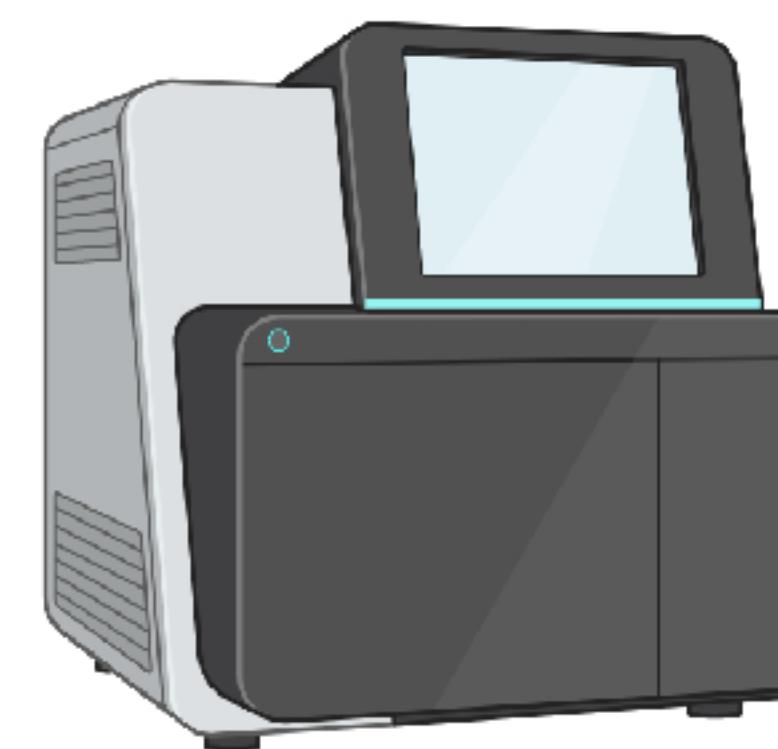
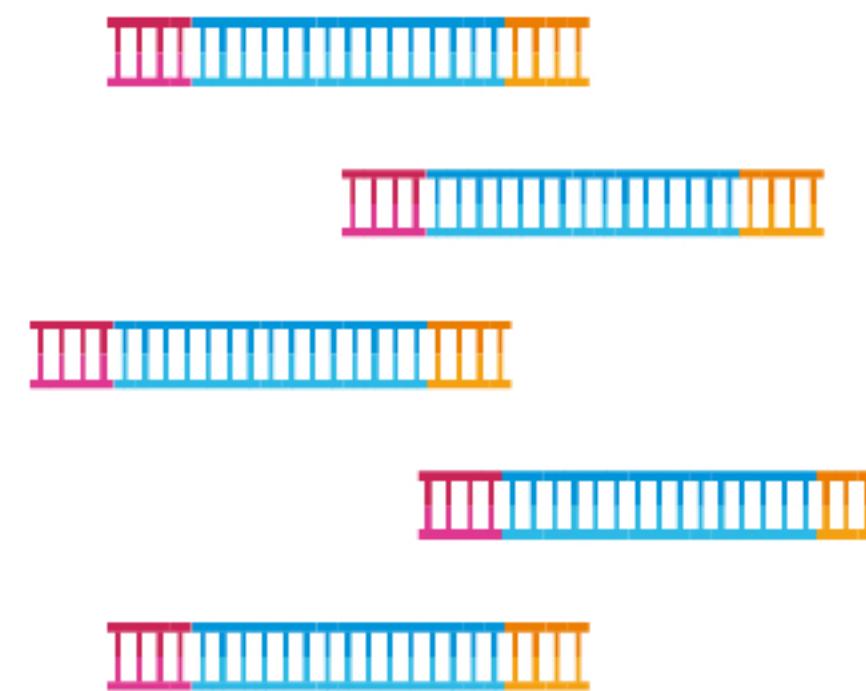
Biyoisaretçi Antikorlar kullanarak birden fazla sefer aynı doku boyanır

# RNA Dizilemesi

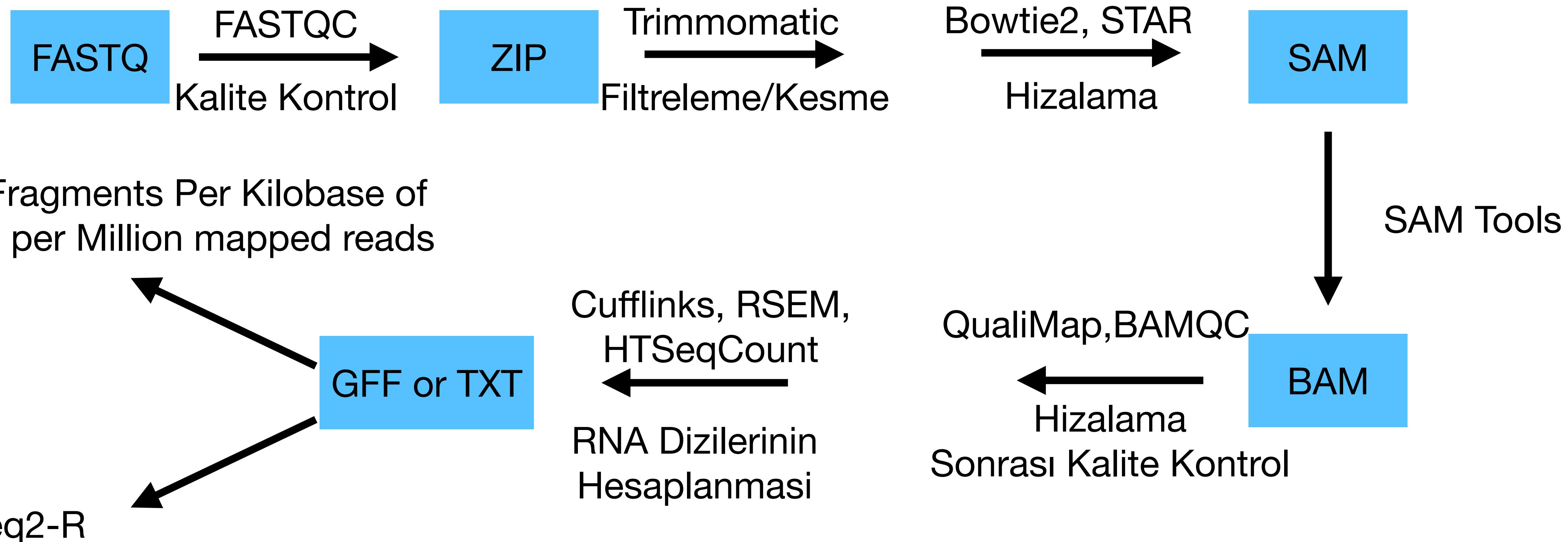
- 1 RNA'nın Örneklerden Ayrılması
- 2 RNA'nın Kısa Parçalara Bölünmesi
- 3 RNA'nın Parçalarının Tamamlayıcı DNA'ya Dönüşürülmesi



- 4 Bağdaştırıcı Dizilerin Eklenip Çoğaltılmması
- 5 Yeni Nesil Dizileme
- 6 Dizilerin transkriptom/genom referanslarına haritalanması

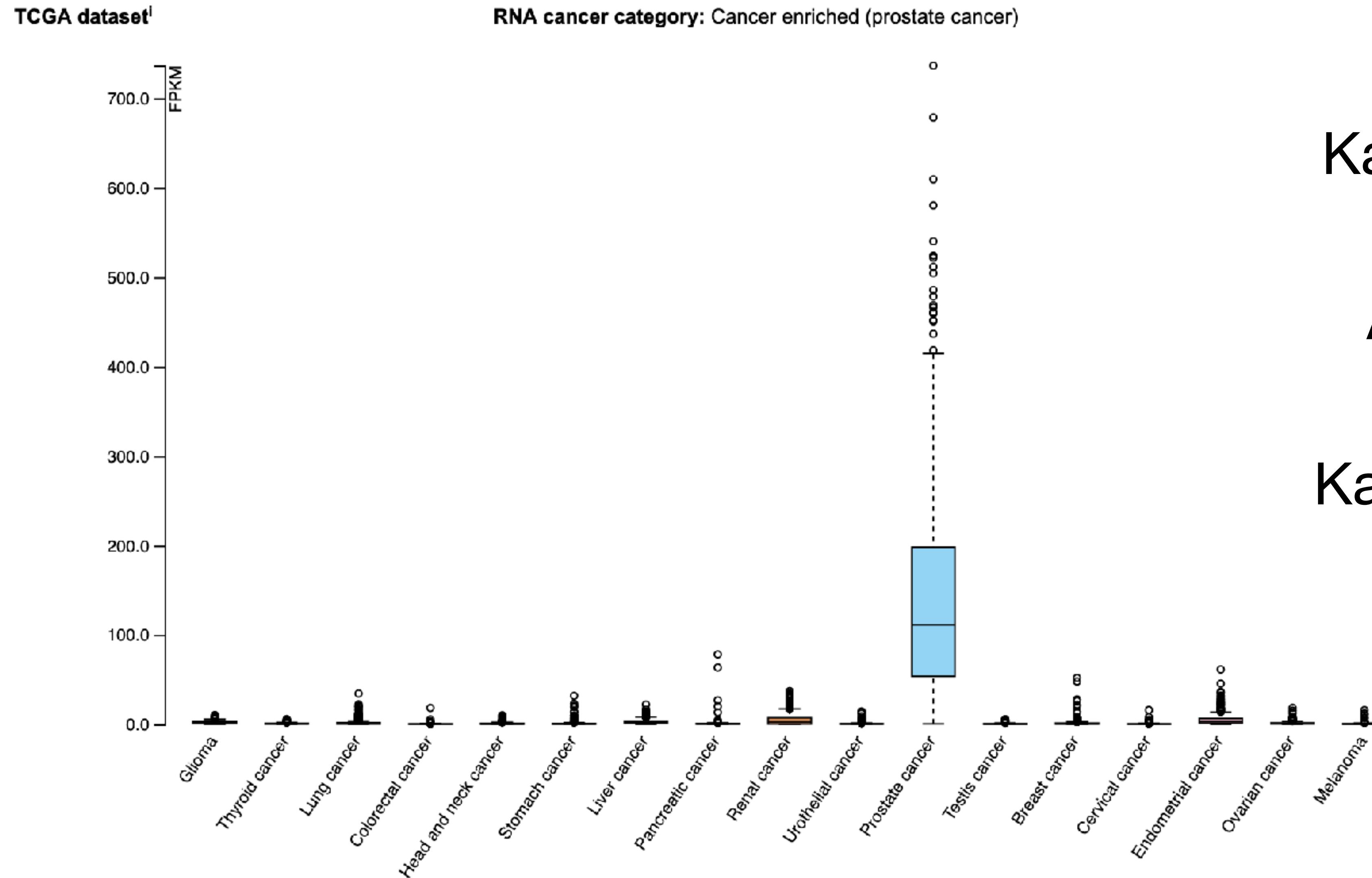


# RNA Dizilemesi-Analiz



$$\text{FPKM} = \frac{\text{Bir gene Haritalanan Parça Sayısı}}{\text{Genin Kilobaz Uzunluğu} \times \text{Toplam Haritalanan Parça Sayısı}}$$

# RNA Dizilemesi Örneği



Kanser Tipleri Arasındaki  
Çeşitlilikler

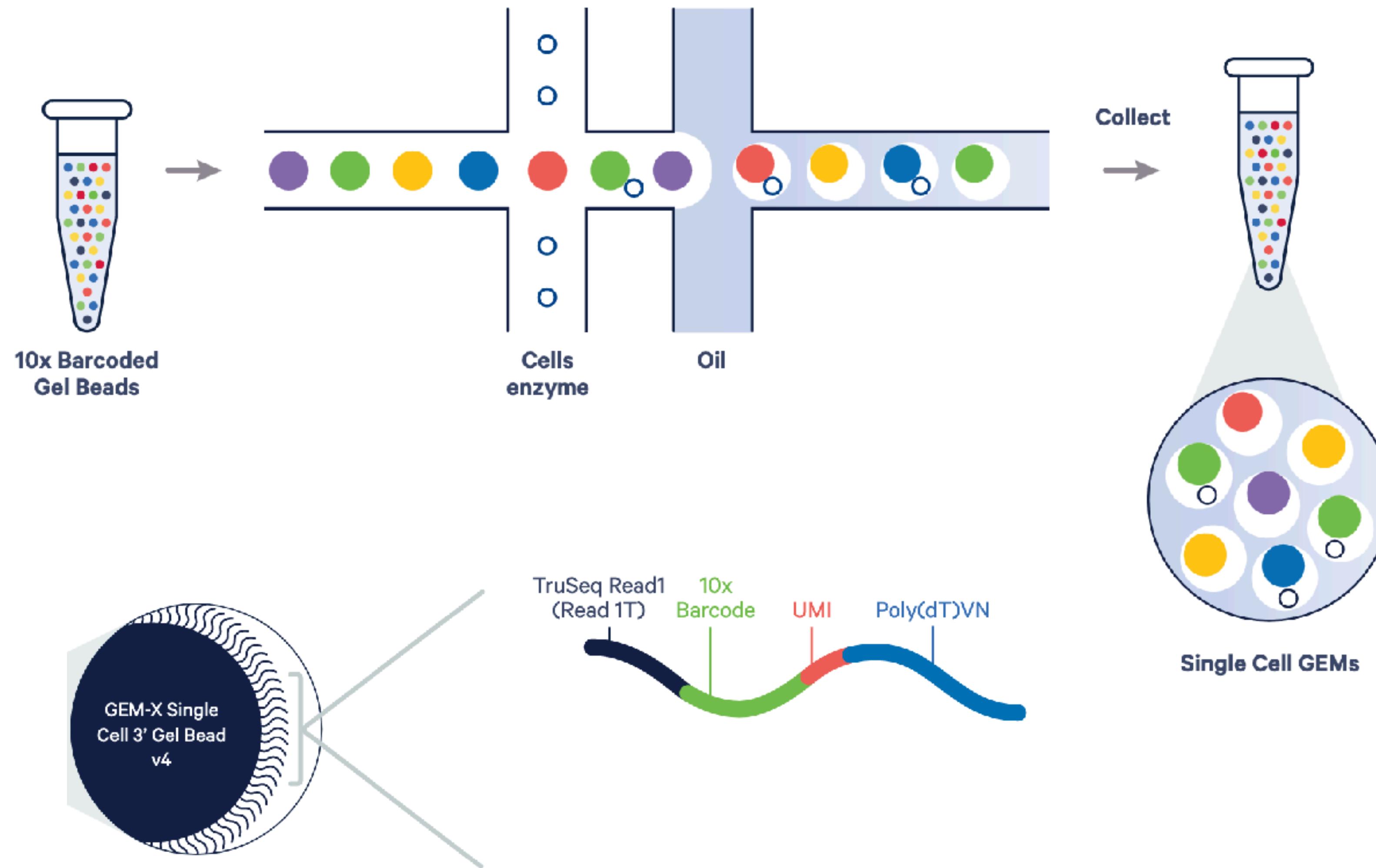
Aynı Kanser Hastaları  
Arası Farklılıklar

Kanserin Evreleriyle Gelişen  
Değişimler

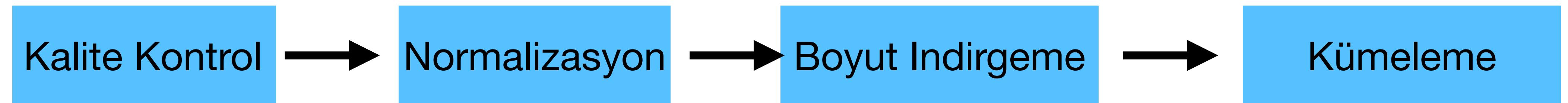
# TARTIŞMA

**Toptancı RNA dizilemesi hangi sorulara cevap verebilir, nerede yetersiz kalır?**

# Tek Hücre RNA Dizilemesi-Single Cell RNA Seq



# Tek Hücre RNA Dizilemesi-Analiz



Düşük Okumalı Hücreler  
Boş Barkodlar  
İki Hücreli Barkodlar

PCA(Temel Bileşen Analizi)  
t-SNE(t-Dağılımlı Stokastik  
Komşu Gömme)

Leiden Kümeleme Algoritması

## R Analizi

-Seurat Paketi  
-Belirli İşlemlerden  
Geçmiş Dataları Okur  
(HDF5, 10X)

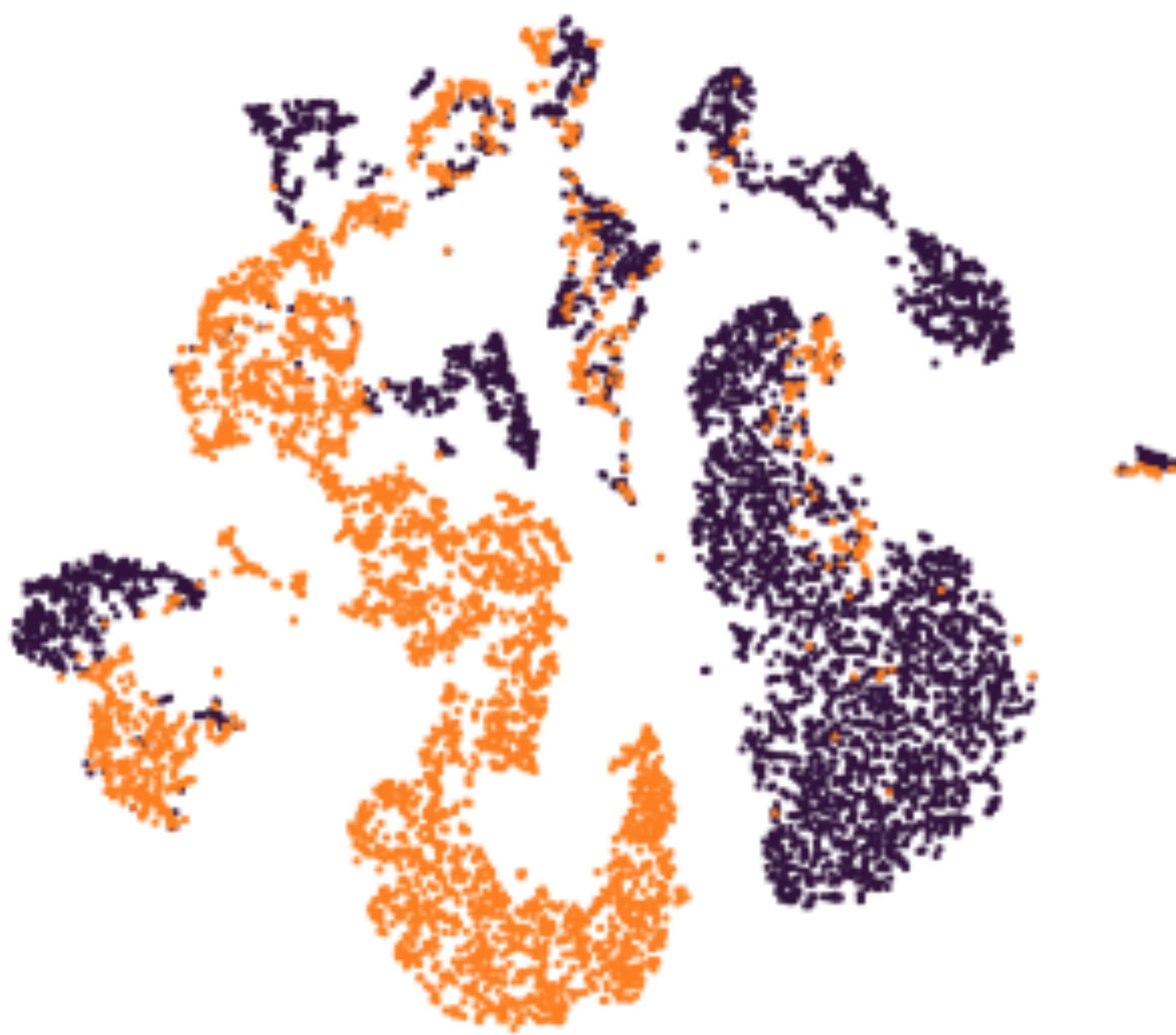
## Phython Analizi

-Scvi ve Scanpy  
-Makine Öğrenmesiyle  
birleştirilebilir(scikit)

## Cell-Ranger/Loupe Browser

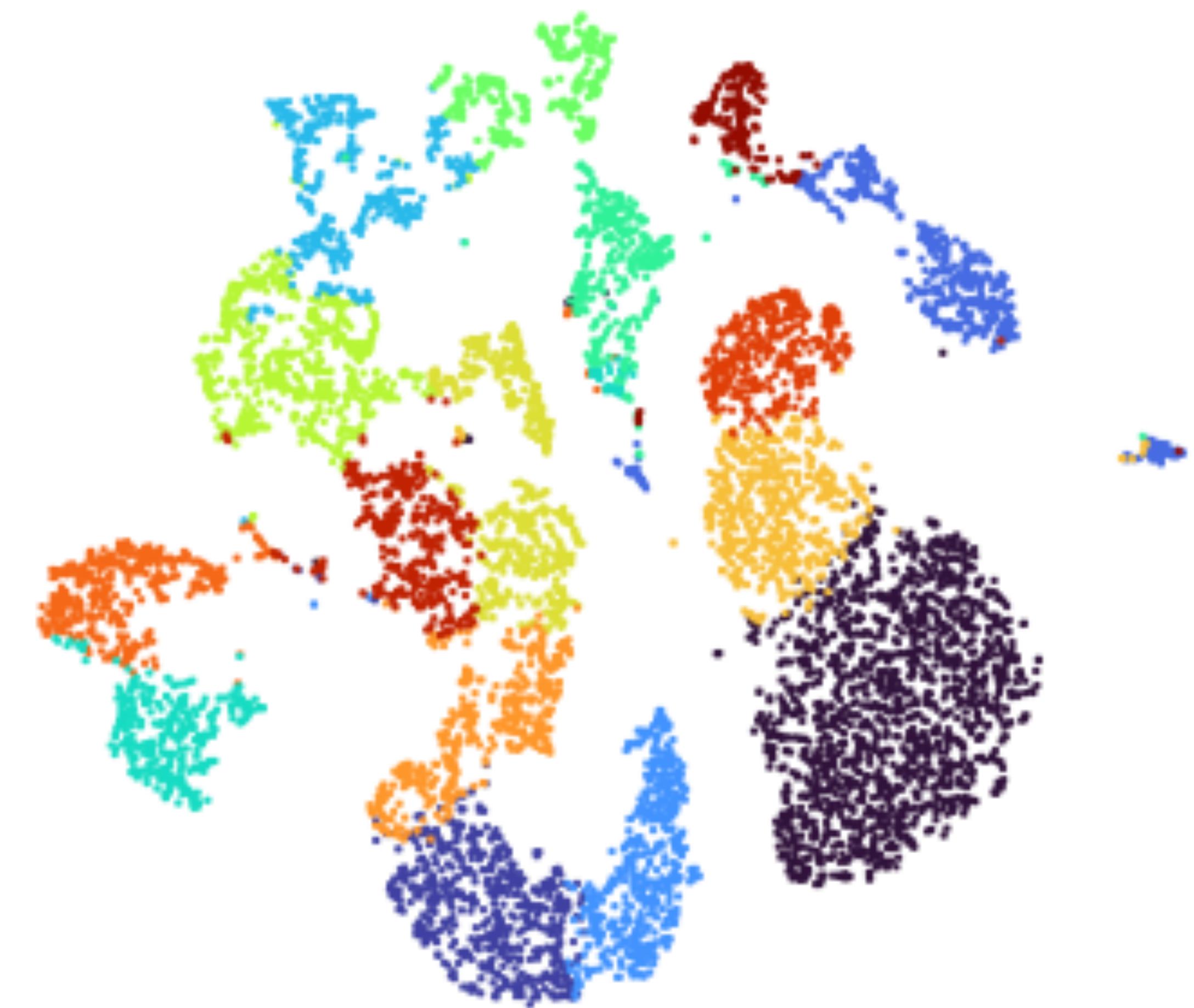
-Sadece 10X Genomics  
datasetleri  
-Kullanıcı Dostu  
-Standart Data Analizi  
ve görüntüleme

# Tek Hücre RNA Dizilemesi-Sonuçlar



Lösemi Hastası

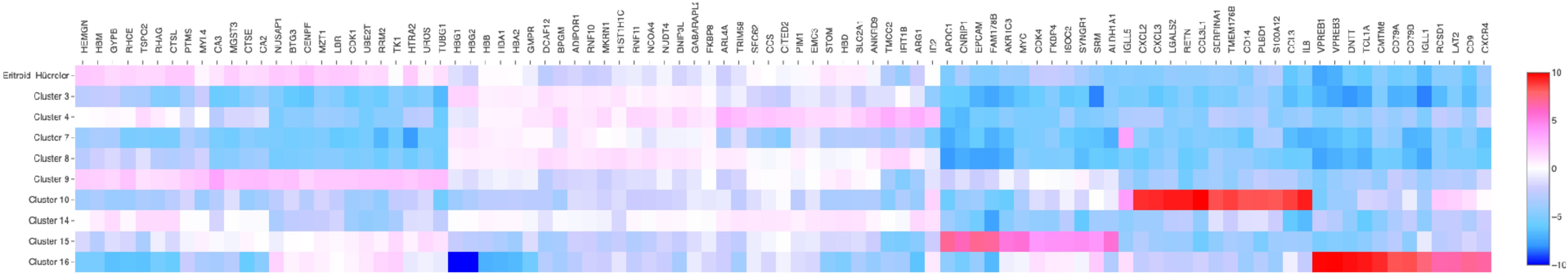
Sağlıklı



Loupe Browser

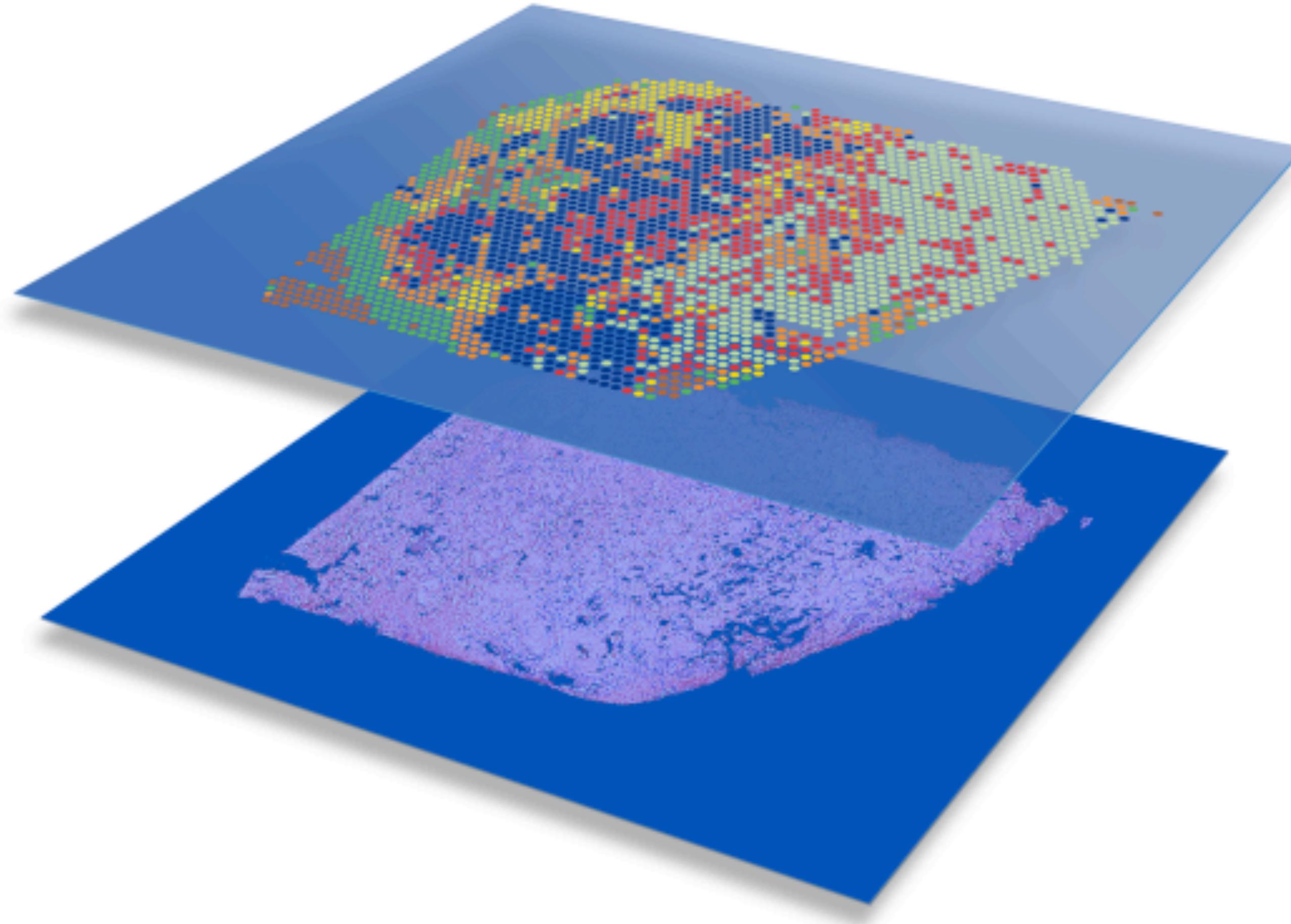
10X Genomics

# Tek Hücre RNA Dizilemesi-Sonuçlar



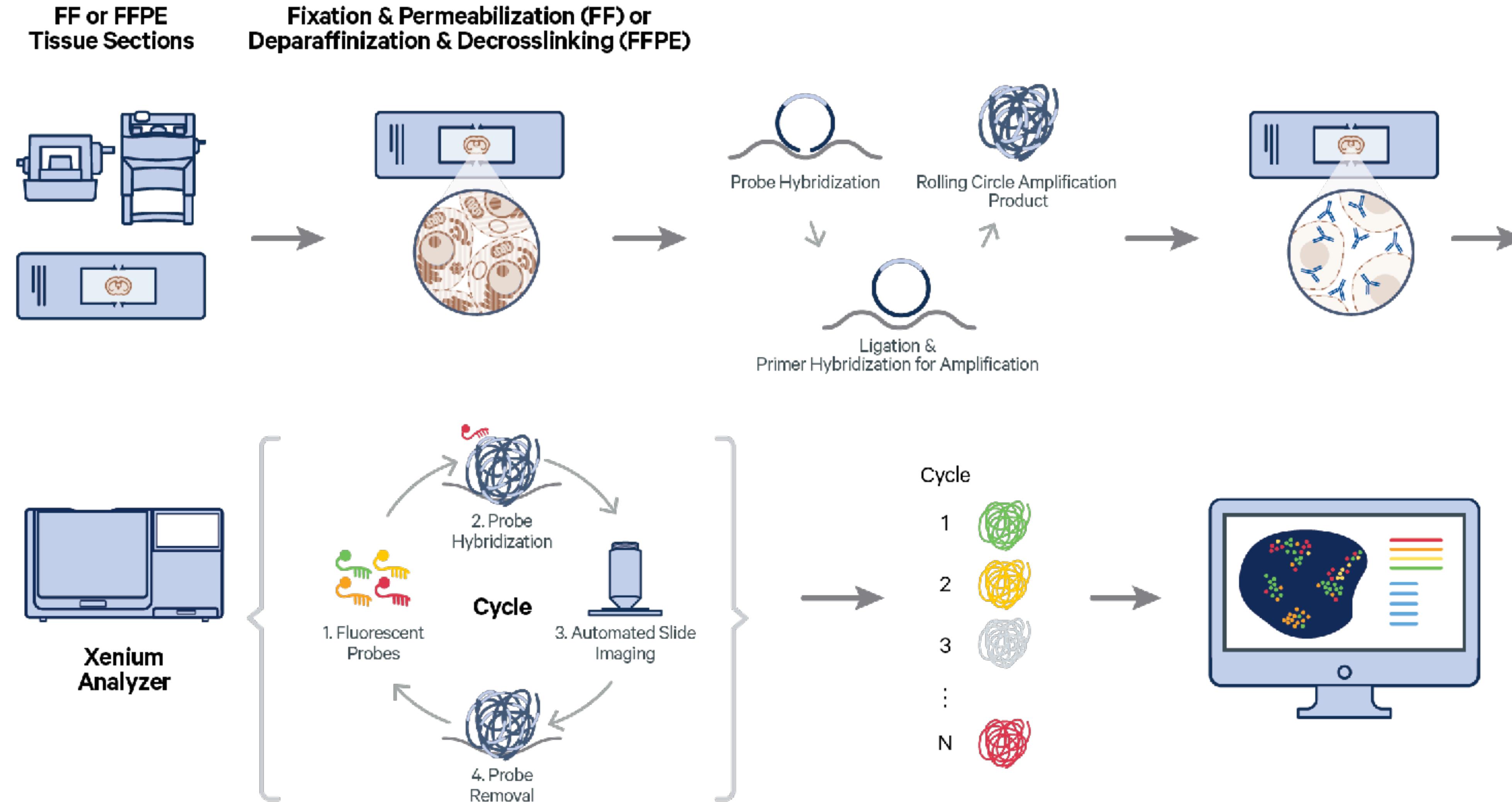
**Tartışma: Tek-hücre RNA dizilemesi ne işe yarayabilir? Nerede yetersiz kalır?**

# Spatial Transcriptomics-Konumsal Transkriptom



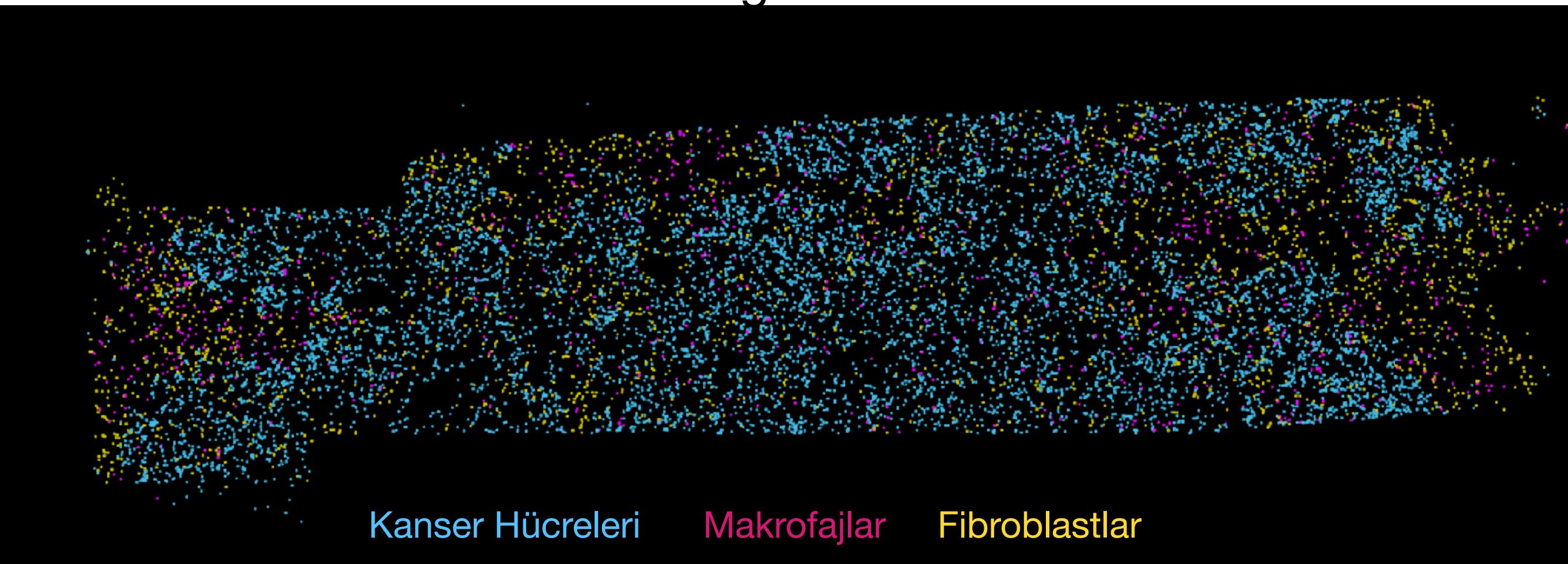
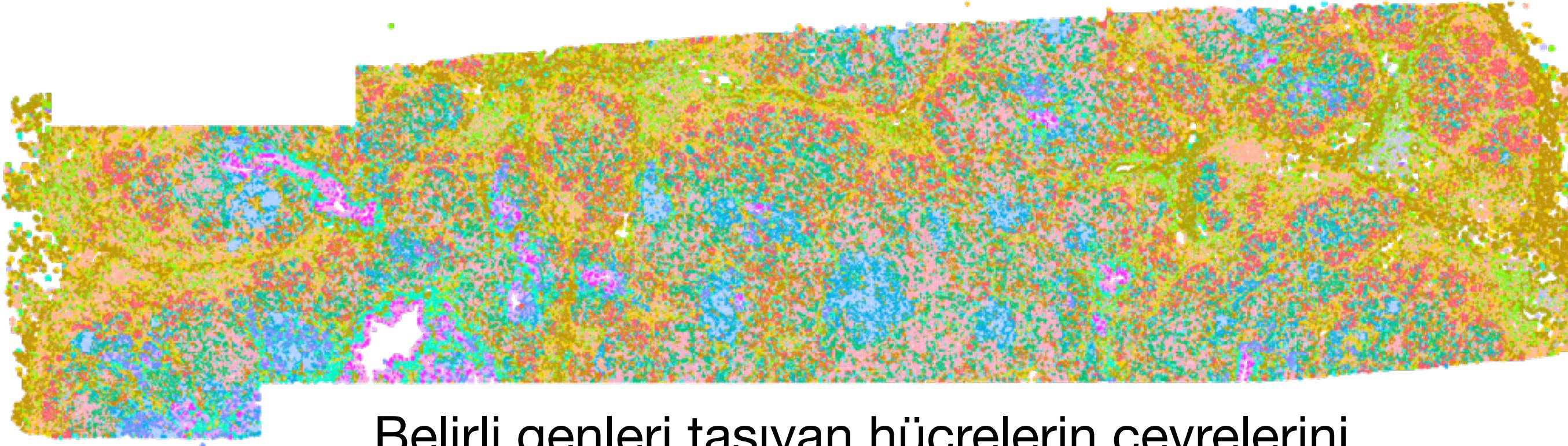
**Konumsal  
Transkriptom neden  
önemli, ne cevaplar  
verebilir?**

# Konumsal Transkriptom-RNA bazlı boyama

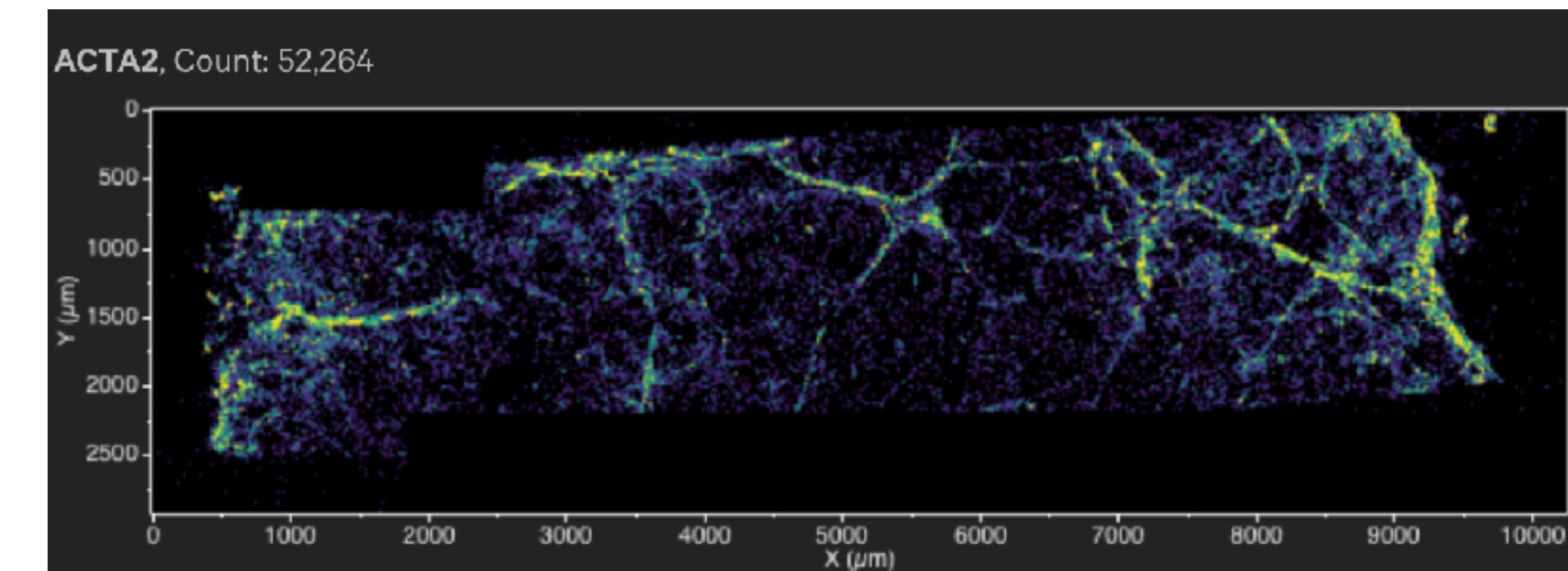


# Konumsal Transkriptom-RNA bazlı boyama

Tüm genlere bakarak hücreleri Gruplama



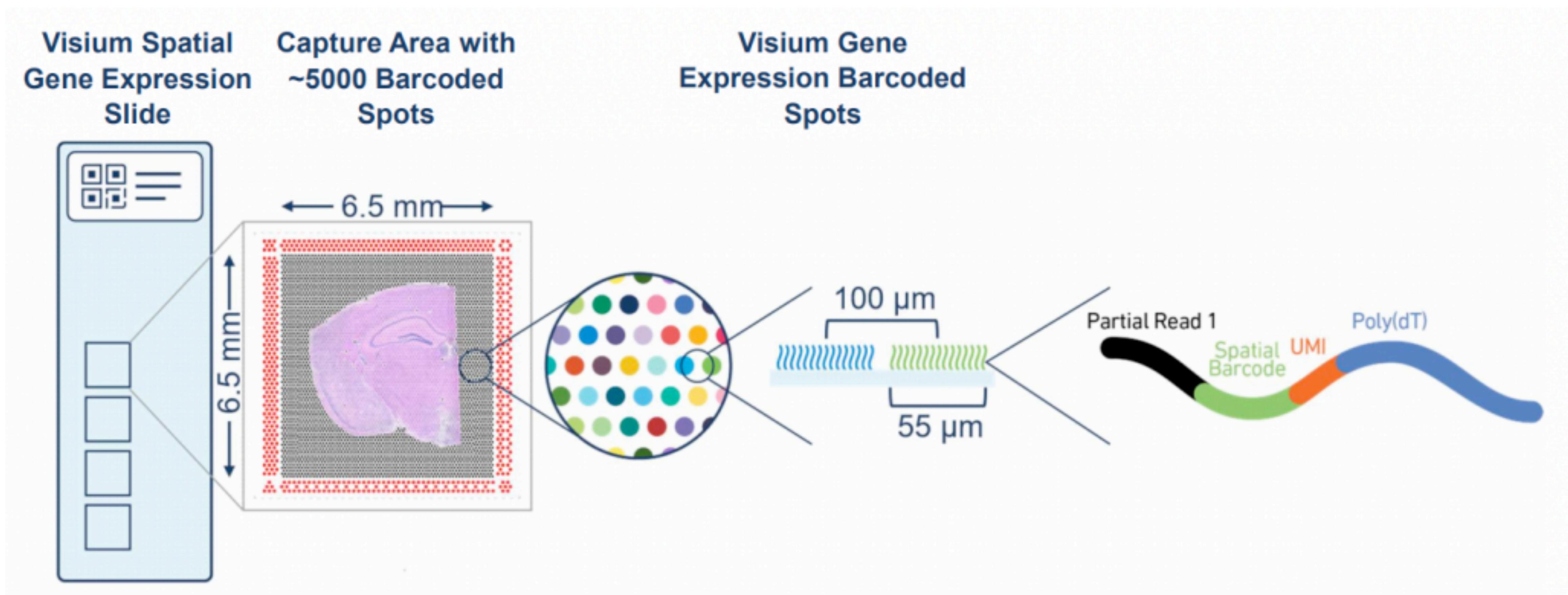
Belirli genlerin dokuda haritasını çıkarma



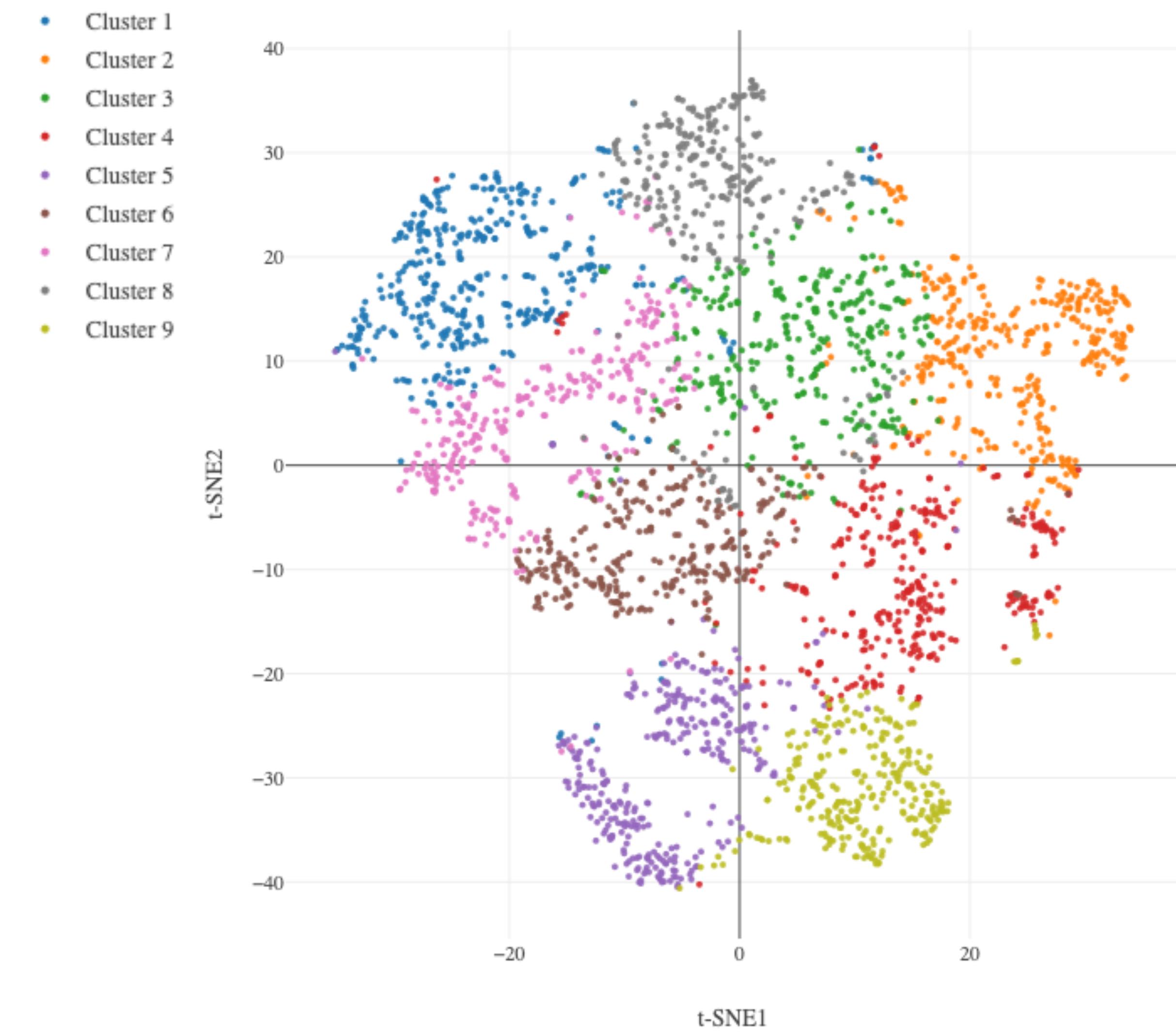
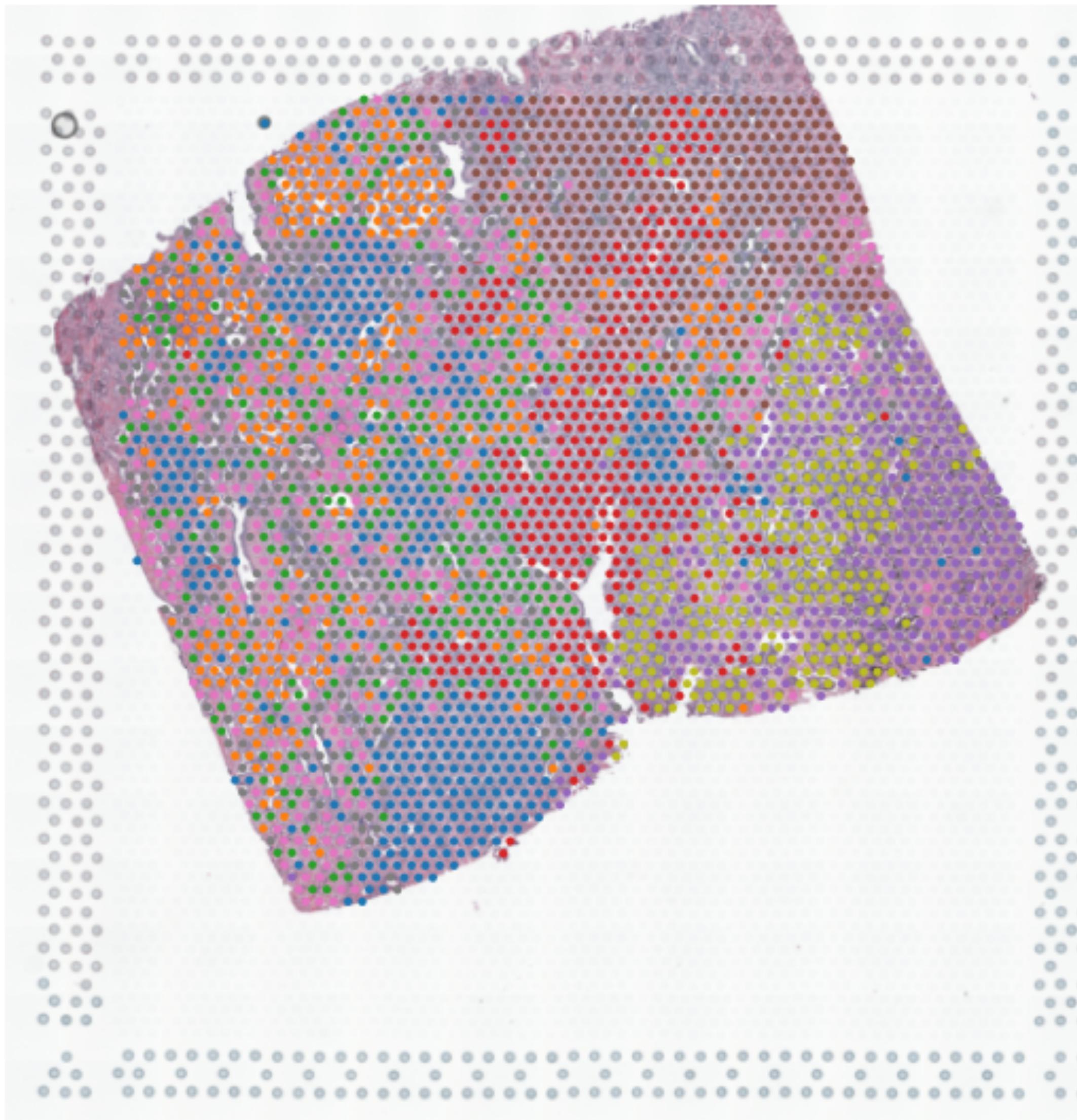
# TARTIŞMA

**Xenium gibi sistemlerin tek hücre RNA  
dizilemesine göre dezavantajları nelerdir?**

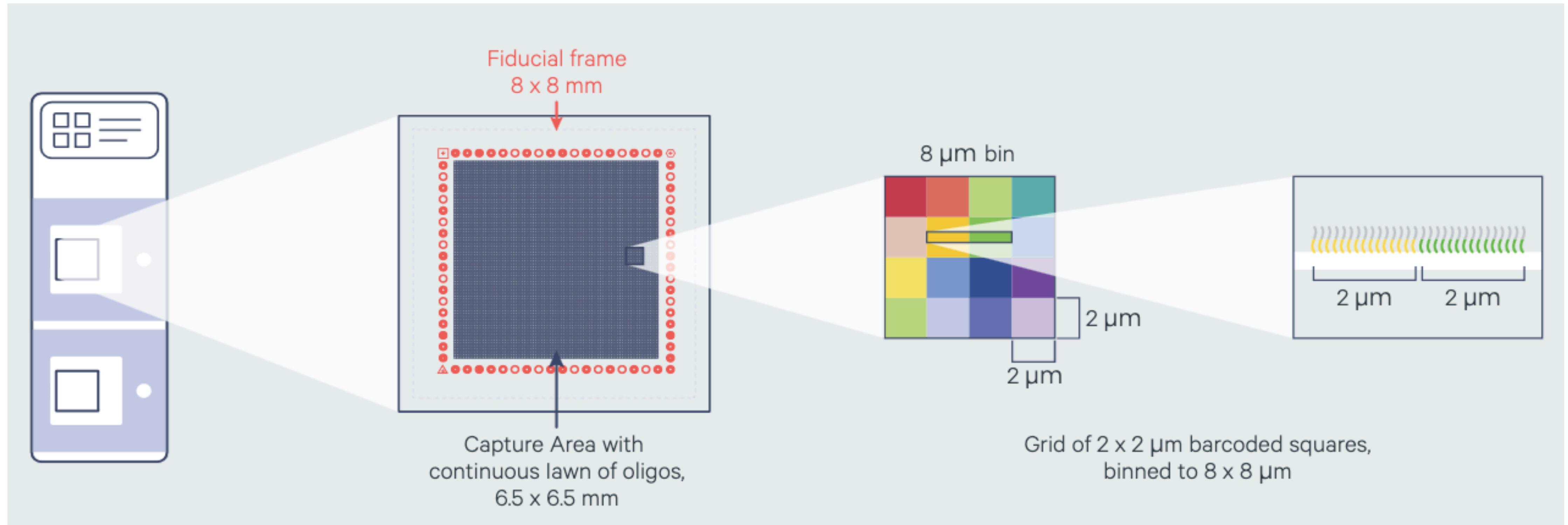
# Konumsal Transkriptom-Lokasyon bazlı dizileme



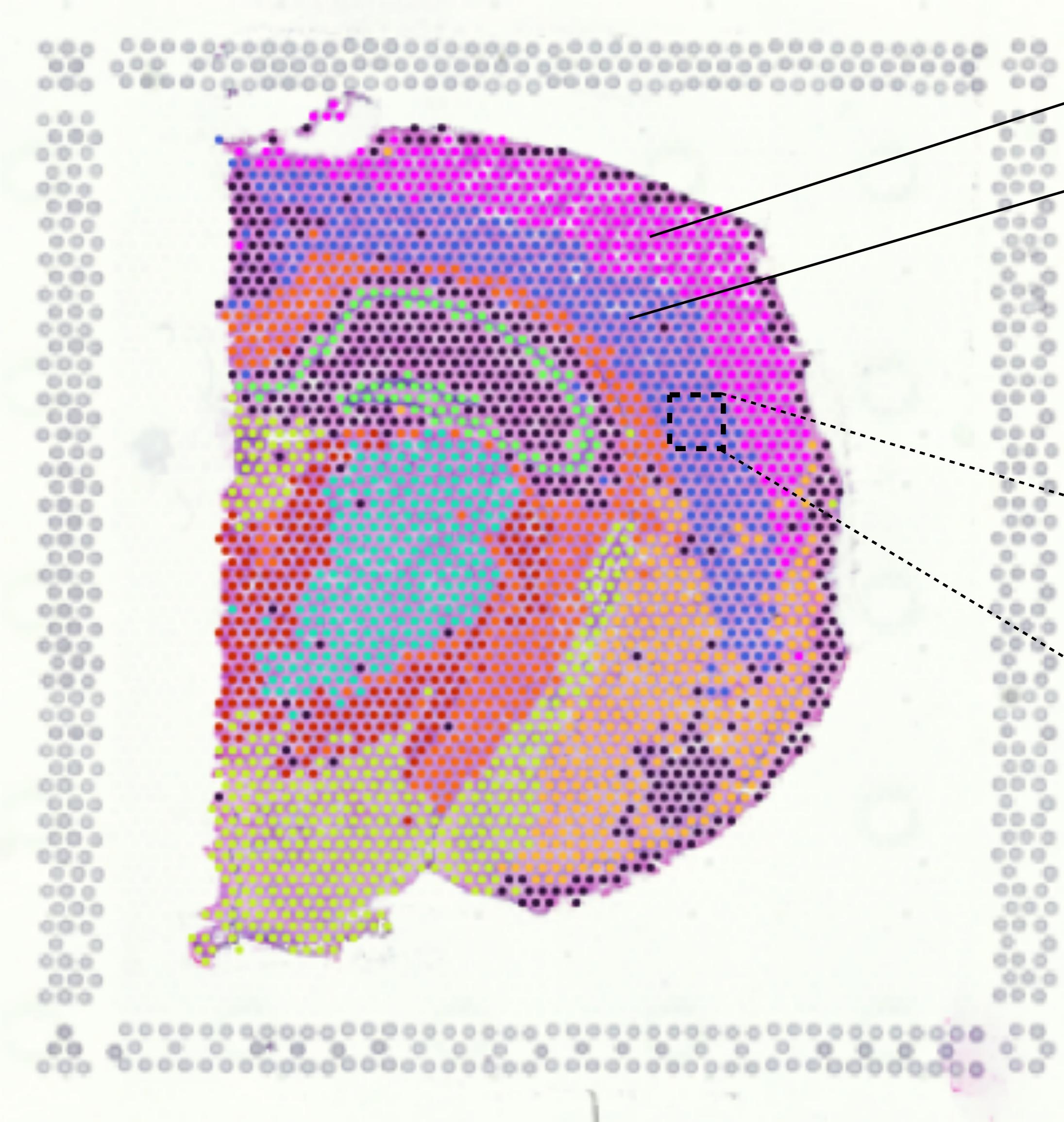
# Konumsal Transkriptom-Lokasyon bazlı dizileme



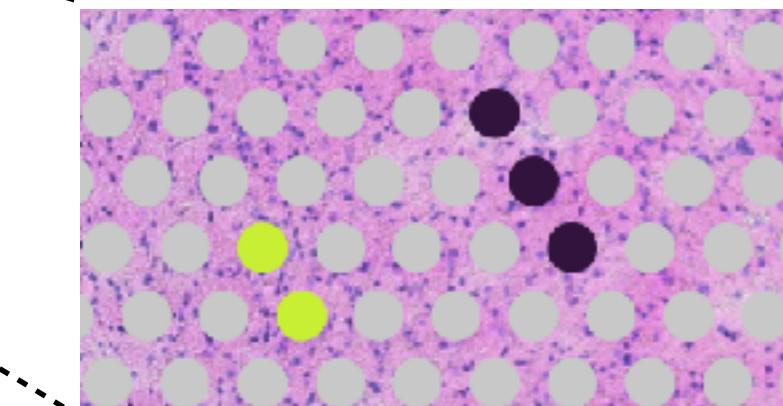
# Lokasyon ve Tek hücre RNA dizilemesi birleşimi



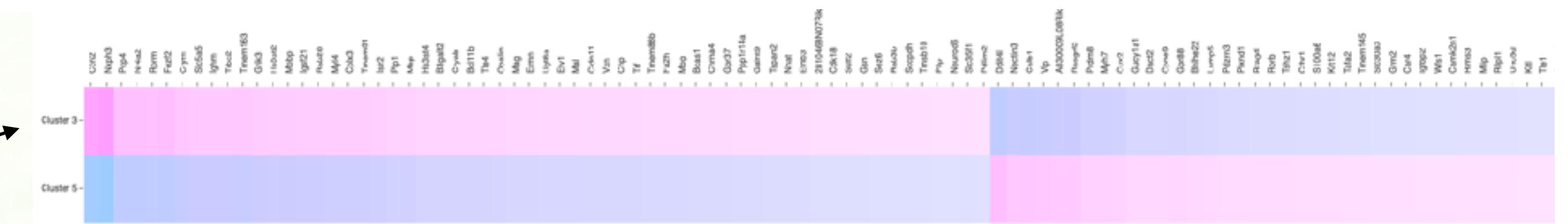
# Konumsal Transkriptom Analizleri



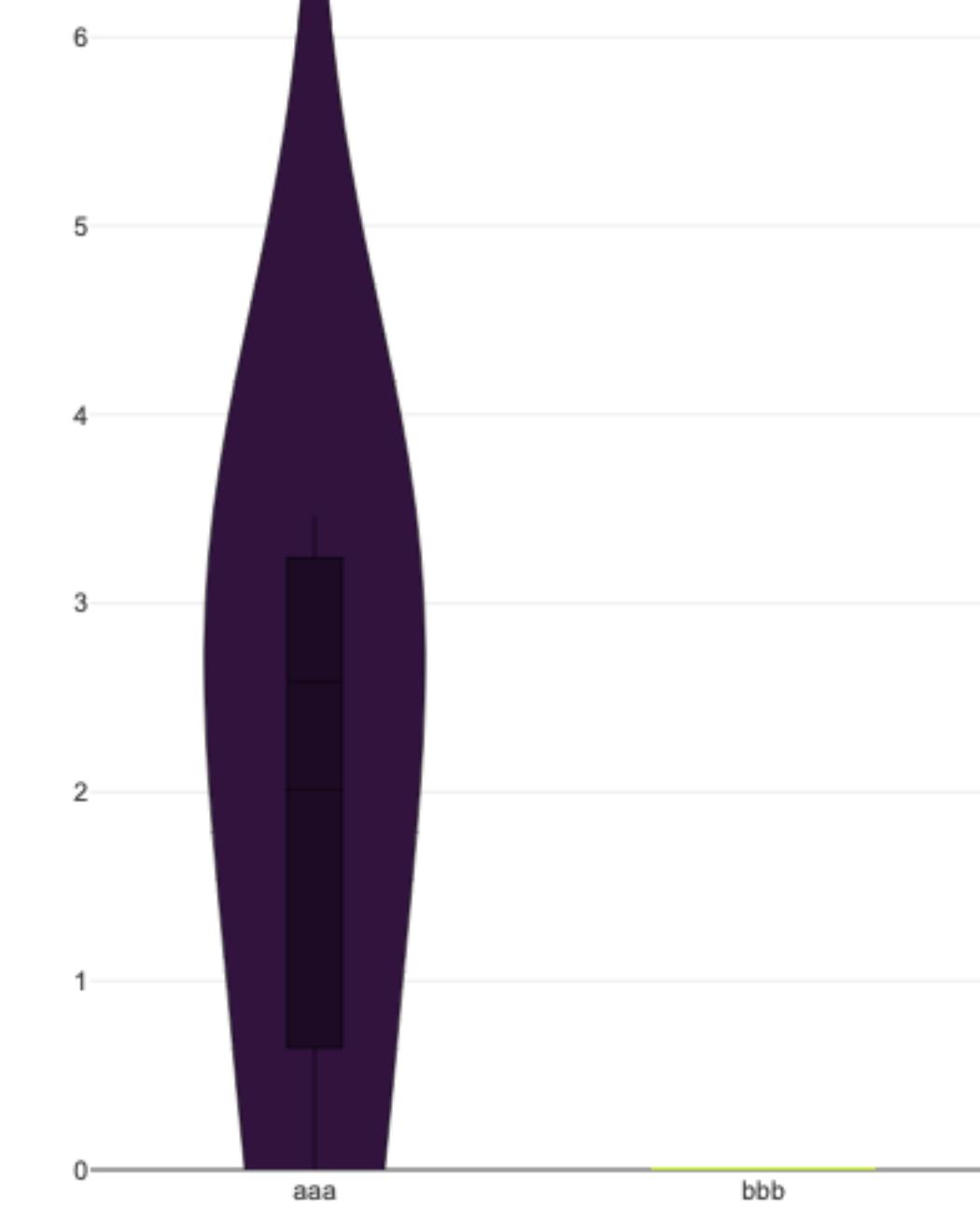
Aynı kümede benim seçtiğim iki bölgede  
(kümenin ortası veya kenarı)  
Gen ifadesi karşılaştırması



Farklı Grupların Gen Ifadesindeki Değişiklikler



Log2 Exp - Bhlhe40 (aaa)



İki bölge arasındaki en farklı gen ifadesi  
BHLHE40 genine ait

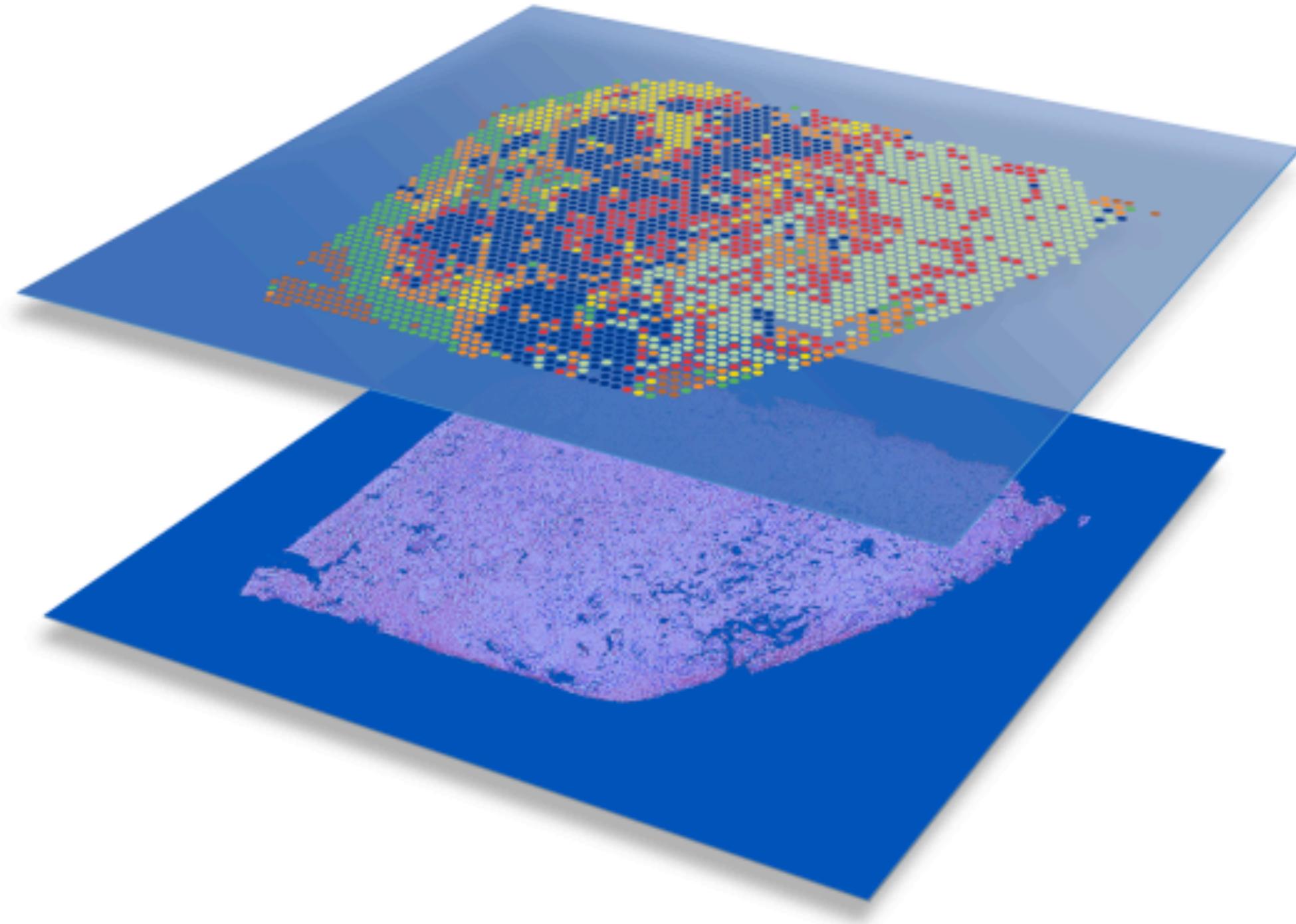
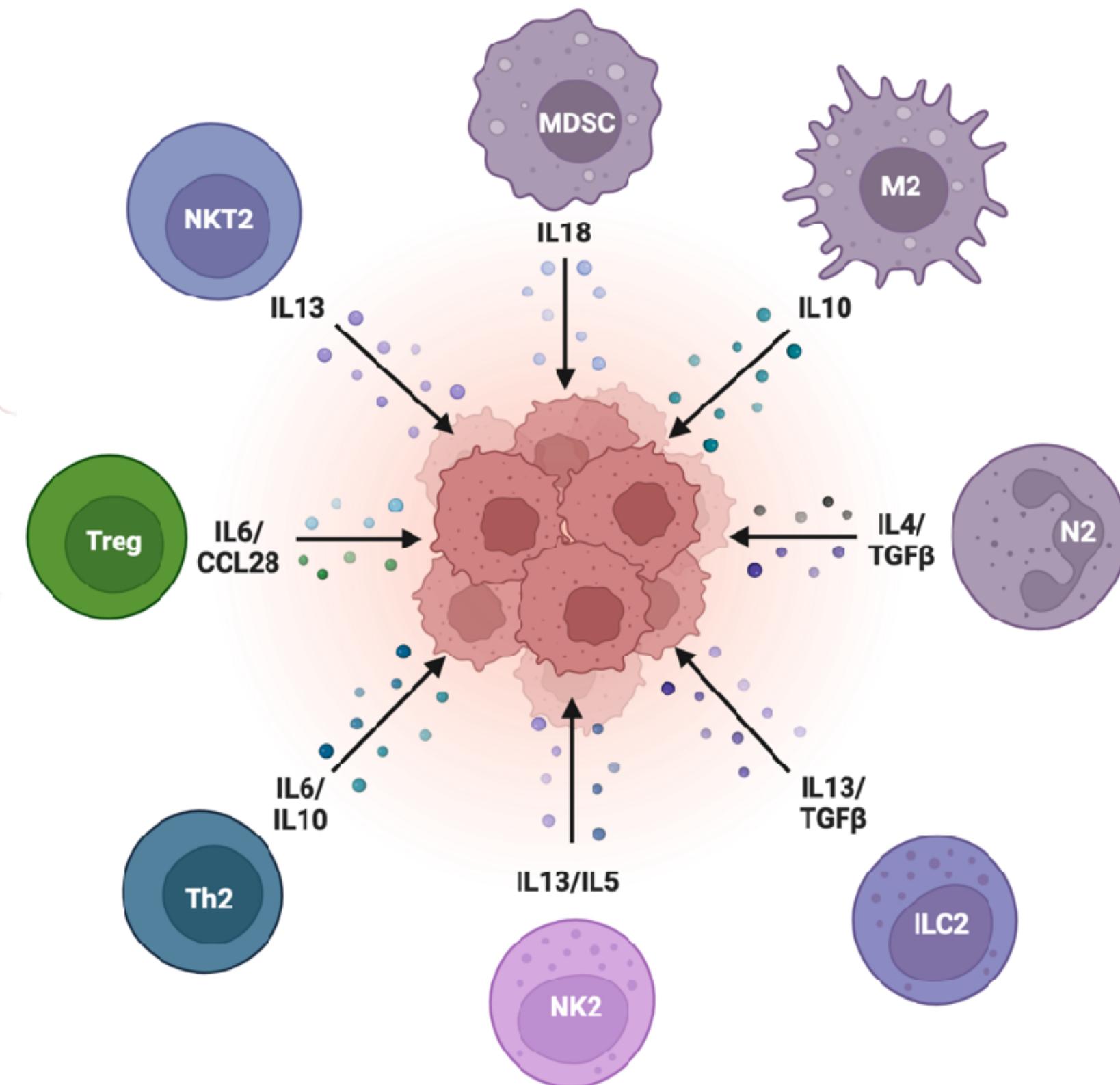
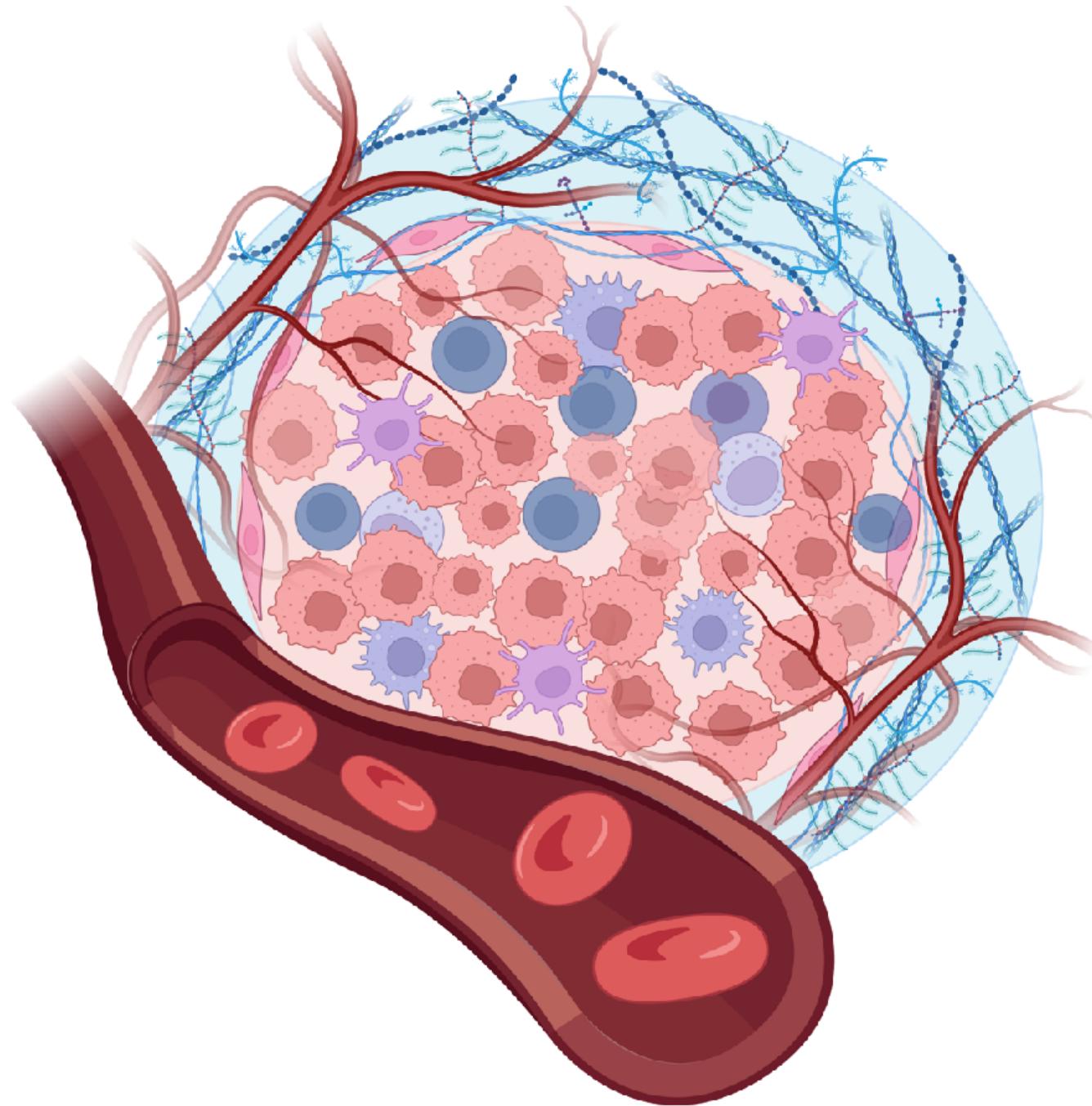
10X Genomics

# Konumsal Transkriptom Analizleri



BHLHE40 geni Sirkadiyen Ritmleri Kontrol eden  
bir transkripsiyon faktörü  
ve bütün dokuya baktığımızda  
kümelerden bağımsız bir ifade dağılımı var

# Kanserin Çevresiyle Etkileşimi-Özet



Tümör Mikroçevresinin  
Hastalığa Etkisi

Farklı Sistemlerin Tümör  
Gelişimine ve Tedavisine Etkisi

Konum ve Transkriptom  
Verilerini Birleştirmek

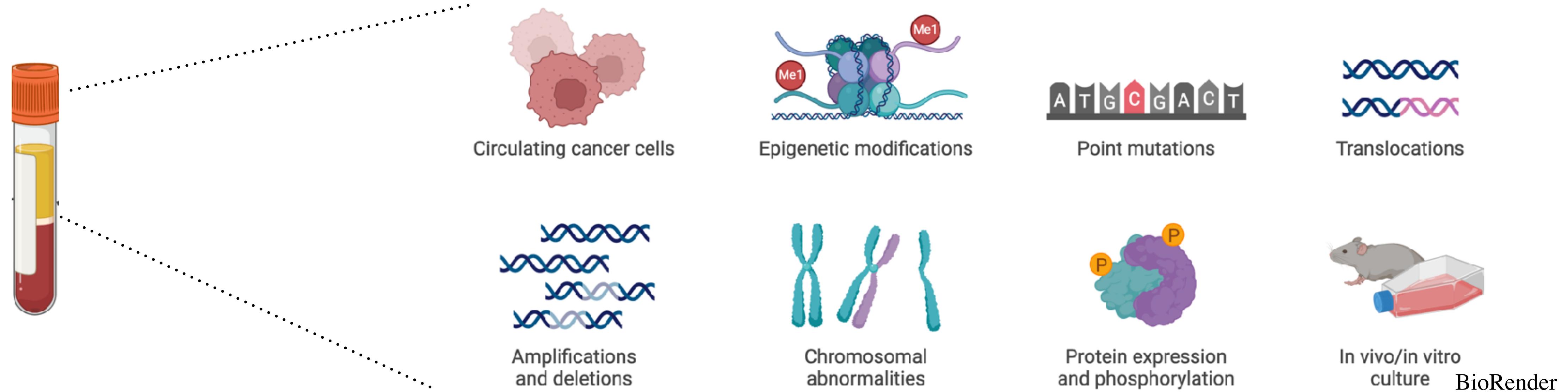
# Genomun Ötesinde Biyoinformistik İhtiyaçları

- Data Birleştirme:** ATAC-Seq, RNA-Seq ve Konumsal Transkriptomdataları nasıl bir araya getirilip analiz edilebilir
- Data Anlamlandırması:** Bu datalar biyolojik olarak ne anlama geliyor ve tedaviye nasıl etki ediyor?
- Tümör Mikrobiyomu:** Tümörün içindeki mikropların tümör biyolojisine ve tedavisine katkıları

# Genomun Ötesinde Biyoinformatik İhtiyaçları

**-Proteomik ve Genomik İlişkiler:** Omik datasetlerinin birbiriyle ilişkisi ve kanser tanı-tedavi potansiyelleri

**-Sıvı Biyopsi Analizi:** Kandaki biyolojik değişikliklerden kanser tanısı yapılabılır mı, tedavinin etkinliği gözlemlenebilir mi?



**SON  
VE  
SORULAR**

