



**KANSER TEDAVİSİNDE HEDEF
MEKANİZMALAR VE
BİYOİNFORMATİK YAKLAŞIMLAR**

Dr. Sevda ALTUN

ISBN: 978-625-6181-55-7

Ankara -2024

KANSER TEDAVİSİNDE HEDEF MEKANİZMALAR VE BİYOİNFORMATİK YAKLAŞIMLAR

YAZAR

Dr. Sevda ALTUN

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Rafet Kayış Mühendislik
Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, Antalya, Türkiye.

sevda.altun@alanya.edu.tr

ORCID ID: 0000-0001-9719-3053

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14169726>



Copyright © 2024 by UBAK publishing house

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by

any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law. UBAK International Academy of Sciences Association

Publishing House®

(The Licence Number of Publicator: 2018/42945)

E mail: ubakyayinevi@gmail.com

www.ubakyayinevi.org

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

UBAK Publishing House – 2024©

ISBN: 978-625-6181-55-7

November / 2024

Ankara / Turkey

ÖNSÖZ

Kanser, dünyada ve ülkemizde en sık görülen ve çoklu genetik değişikliklere sahip karmaşık bir hastalıktır. Kanser oluşum ve gelişimine neden olan ana mekanizmalarından biri hücre döngüsüdür. Anormal hücre döngüsü, sınırsız hücre çoğalma potansiyelini ortaya çıkarmaktadır. Geçmişten günümüze kadar yapılan kanser tedavisine yönelik çalışmalarda, hücre döngüsü mekanizmasının kontrolü hedef haline gelmiştir. Kanser tedavisinde hücre döngüsü ilerlemesini kontrol etmede önemli rolü olan düzenleyici proteinler, yeni antikanser ilaç keşfi umut vadetmektedir. Kanserde erken tanı ve yeni tedavi hedefleri için anahtar gen ve proteinleri, gen-protein ve protein-protein etkileşim ağını, kanser yollarını biyobelirteçlerin taranması için omik verilere ihtiyaç vardır. Biyoinformatik, kanser genomunu çözümlenmede önemli bir disiplindir. Bioinformatik kanser tanı ve tedavisinin belirlenmesi, kanser karşıtı ilaç geliştirilmesinde (omik verilerle kişiye özel kanser ilaçlarının hesapsal tahmini ve ilaç keşfi) araştırmacılara kapsamlı modellenme ile derinlemesine veri erişimi sağlamaktadır. Kanser tedavisinde hücre döngüsü kontrol mekanizmaları ve terapötik hedefleri belirlemeye yönelik biyoinformatik yaklaşımlar hakkında bilgiler vermeyi amaçladığım bu kitabımda manevi desteği olan aileme ve UBAK yayınevine teşekkür ederim.

Dr. Sevda ALTUN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
BÖLÜM 1	1
1. Kanser Gelişim Süreci	1
2. Hücre Döngüsü	5
2.1. İnterfaz Evresi	6
2.2. Mitoz Evresi	7
3. Hücre Döngüsü Kontrol Mekanizmaları	9
4. KAYNAKÇA	18
BÖLÜM 2	23
1. Biyoinformatik Nedir?	23
1.1. Biyoinformatiğin Uygulama Alanları.....	25
1.2. Biyoinformatik Veri tabanları	27
2. Kanser ve Biyoinformatik	29
3. Kanser Veri Tabanları	31
3.1. Doğrudan Kanser Gen Veri tabanları.....	33
3.2. Hasta Omik Verileri.....	37
3.3. Doğrudan İlaç Gen Veri tabanları.....	42
3.4. Genom Bazında İlaç Yanıtı Veri tabanları.....	45
4. KAYNAKÇA	49

BÖLÜM 1

KANSER TEDAVİSİNDE HÜCRE DÖNGÜSÜ KONTROL MEKANİZMALARININ ÖNEMİ

Dr. Sevda ALTUN

1. Kanser Gelişim Süreci

Kanser, dünyada ve ülkemizde en sık görülen ve en komplike olan somatik genetik hastalıktır (De Berardinis ve ark., 2016). Anormal hücre bölünmesiyle karakterize edilen kanser, çevresindeki dokulara hızla yayılarak her yıl yaklaşık 14 milyondan fazla insanın ölmesine neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünyada ölümlerin yaklaşık %34'ünü dolaşım sistemi hastalıkları peşine ise %19 ile iyi ve kötü huylu tümörler oluşturmaktadır. 2020 yılında 19 milyon 292 bin kişiye kanser teşhisi konulmuştur ve yeterince önlemler alınmazsa 2030 yılında yıllık 22 milyon vakaya yükseleceği öngörülmüştür (WHO 2023).

Kanserin oluşum ve gelişim mekanizması oranında kalıtsal (%5-10) ve çevresel (%90-95) koşullara bağlıdır. Kanser multifaktöryel hastalıktır fakat tüm kanserlerin oluşumunun altında, DNA dizisindeki birtakım anormallikler olduğu gözlemlenmiştir. Kanser hücreleri, sürekli mitoz bölünme geçiren anormal hücre büyümesi ve invazyonla farklı dokulara yayılmaktadır. Kanser hücrelerini normal hücrelerden ayıran en temel 6 özellik bulunmaktadır (Şekil 1).

Bunlar ;

1. Büyüme sinyalleriyle kendi kendilerine yetme
2. Büyüme baskılayıcı sinyallerden kaçma
3. Doku invazyonu ve metastazı aktifleştirme
4. Sınırsız çoğalma potansiyelini açığa çıkarma (anormal hücre döngüsü mekanizması)
5. Yeni damar oluşumunu tetikleme (anjijyogenez)
6. Programlanmış hücre ölümüne karşı direnç geliştirme

İlerleyen yıllarda Weinberg ve Hanahan tarafından yapılan bilimsel çalışmalarda, kanser hücrelerinin işlevsel özellikleri belirleyen neoplazinin anormal durumunu daha net tasvir eden 8 farklı özellik ortaya koymuşlardır (Hanahan., 2022).

Bunlar;

1. Enerji metabolizmasının yeniden programlanması
2. Bağışıklık sisteminden kaçma
3. Kanserleşmeyi destekleyen iltihaplanma (inflamasyon)
4. Genomik kararsızlık ve biriken mutasyonlar
5. Fenotipik plastisite ve bozulmuş farklılaşma
6. Mutasyonel olmayan epigenetik yeniden programlama
7. Mikrobiyom
8. Yaşlanmış hücreler

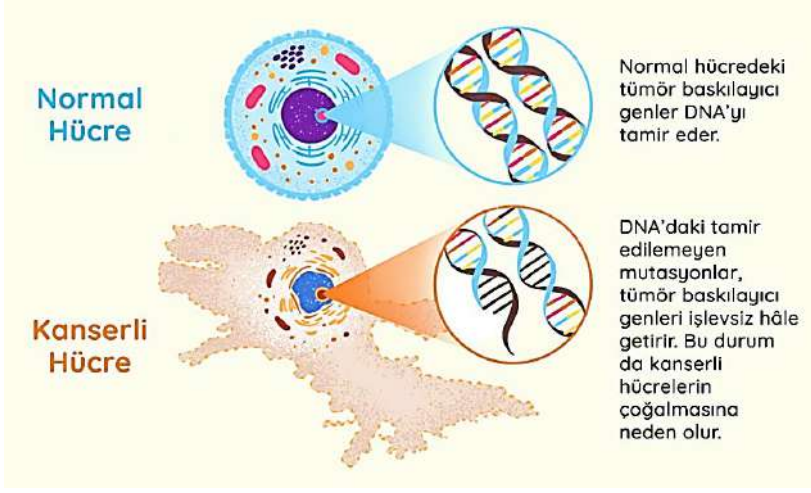


Şekil 1: Kanser hücrelerin temel özellikleri (Hanahan., 2022).

Tüm organizmalarda hücre çoğalması ve kromozom ayrımı genom bütünlüğünün korunması süreci çok önemlidir. Genom bütünlüğünün korunması, hatasız DNA replikasyonu ve nesilden nesile doğru aktarım için gereklidir. Hücre bölünmesini düzenleyen genler ve proteinlerdeki hasar genomik instabilite ile sonuçlanmaktadır ve çoğu kanser türlerine bakıldığında ana sebebin hücre döngüsü olduğu görülmektedir. Hücre döngüsü ilerleme sürecinde kromozomların yeniden düzenlenmesi, sayısındaki artış/azalış ve DNA dizisindeki mutasyonlar genomik instabiliteye neden olur. Kanser hücrelerindeki heterojenliğin ana nedeni genomik instabilitedir fakat farklı kanser türlerinde farklı instabilite görülmektedir (Jamasi ve ark., 2022). Endojen ve eksojen

kaynaklar nedeniyle stres altında olan genomik DNA, hücre ölümüne veya tümör oluşumuna neden olacaktır. Tüm organizmalarda strese tepki olarak DNA hasarını onarımı indüklenmektedir. Hasarlı olan DNA, hücre döngüsünün kontrol mekanizmaları tarafından aktif olarak durdurularak ya tamir edilir yada onarılmazsa hücre ölümü (apoptoz) mekanizmasının uyarılmasıyla hasarlı DNA'ya sahip olan hücrenin ölümü gerçekleşir. Tamir edilemeyen DNA'yı taşıyan hücrede, apoptoz mekanizması aktif olarak çalışmazsa bu hücre çoğalarak tümör oluşumuna neden olacaktır (Şekil 2) (Roos ve ark., 2013).

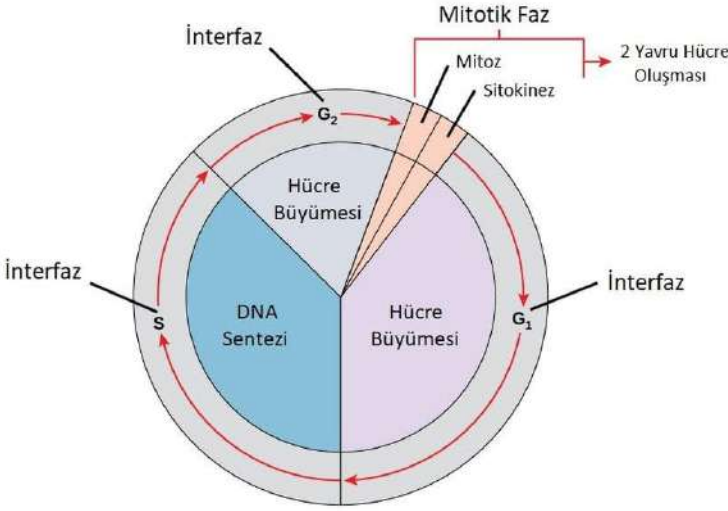
Son yıllarda yapılan antikanser terapötik çalışmalarda, hücre döngüsü mekanizmasının kontrolü hedef haline gelmiştir. Hücre döngüsünün, kansere neden olan enerji metabolizmasının yeniden programlanması ve inflamasyon yolağı ile doğrudan entegre olduğu gösterilmiştir. Hücre döngüsü kontrol mekanizması moleküllerini hedefleyen tedaviler kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder fakat aynı zamanda kanser enerji metabolizmasını yeniden düzenleneceğinden kanser hücreleri bağışıklık mekanizmasından kaçabilir. Hücre döngüsünü hedefleyen kanser çalışmaları, yalnızca yeni teropatik moleküler düzenleyici hedefler sağlar ve aynı zamanda gelecekte yeni tedavi çalışmalarını arttıracaktır (Liu ve ark., 2022).



Şekil 2: Kanser ve normal hücrelerin DNA tamir süreci (Roos ve ark., 2013).

2. Hücre Döngüsü

Hücre döngüsü, bir hücrenin genomunu duplike ettiği, büyüdüğü ve çoğaldığı karmaşık olaylar dizisidir. Hücre döngüsü, 2 ana aşamadan oluşur. Bunlar; en uzun aşama olan interfaz (G1, S, G2 fazları) ve mitotik fazdır. Hücre döngüsü interfaz evresi ile başlar, mitozla devam eder ve sonrasında sitokinez bölünmesiyle iki yavru hücrenin oluşumu ile son bulur (Şekil 3).



Şekil 3: Hücre döngüsü evreleri (Lundberg., 2019).

2.1. İnterfaz Evresi

Memelilerde hücre döngüsü; G₁, S, G₂ ve M fazı dâhil olmak üzere dört fazdan oluşur. G₁, S ve G₂ birlikte interfaz olarak adlandırılır. İnterfaz, hücre döngüsünün yaklaşık %90'lık kısmını kapsamaktadır. Hazırlık aşaması olan interfaz, yeni oluşan bir hücrenin çekirdeğinde gerçekleşen olayları kapsayan evredir. Bu evrede bölünme için gerekli moleküller sentezlenmektedir. İnterfazın ilk evresi olan G₁'de protein sentezi ve organel sayısı artarak hücre DNA sentezine hazırlanır. G₁ evresi, hücrenin belirli büyüklüğe ulaştığı uzun bir aşamadır ve yaklaşık 11 saat sürmektedir (Massagué ve ark., 2004). Büyümeyi destekleyen dış sinyaller tarafından uyarılan hücre, 'G₁ restriksiyon noktası' olarak adlandırılan kontrol noktasında değerlendirilir. Bölünmeye uygun olan hücre, S evresine doğru ilerleyerek bölünme yoluna girer. Belirli dış sinyaller tarafından uyarılmayan hücre ise G₀ olarak adlandırılan

dinlenme evresine girer. Restriksiyon noktasını geçen hücre artık iç sinyallere bağımlıdır ve DNA'sını kopyaladığı S fazına girer. G1'den S fazına giren hücrenin genomik DNA'sını 5 kopyalaması yaklaşık 8 saat sürmektedir (Limas ve ark., 2019). Başarılı bir şekilde kopyalanan DNA'yı içeren hücre, interfazın son aşaması olan G2'ye girer. Mitoz için hazırlık evresi olan G2'de protein/lipid sentezi gerçekleşir ve bu da yaklaşık olarak 4 saat civarı sürmektedir. G2/M kontrol noktasında DNA replikasyonu sonrasında oluşan DNA çift sarmal kırıkları onarılır ve hücre bölünmesinin tamamlanması için mitoz evresine geçiş olur (Saldivar ve ark., 2018).

2.2. Mitoz Evresi

Mitotik evre (M), çekirdek bölünmesi ve sitoplazma bölünmesinden meydana gelmektedir. Mitoz art arda beş aşamadan oluşur: profaz, prometafaz, metafaz, anafaz ve telofaz (Şekil 4).

Profaz; kromatin hâlinde bulunan DNA'nın yoğunlaşması, S fazında duplike olan sentrozomların ayrımı ve nükleer membran parçalanması ile karakterizedir. Sentrozomun iki zıt kutba göçü, mikrotübül bağlanması ve uzayan iğ iplikçiklerinin sentrozomları çekirdeğin zıt yönüne doğru itmesiyle sonuçlanır. Doğru bir şekilde mikrotübül organizasyonunun oluşması için bu aşama çok önemlidir (Gibcus ve ark., 2018).

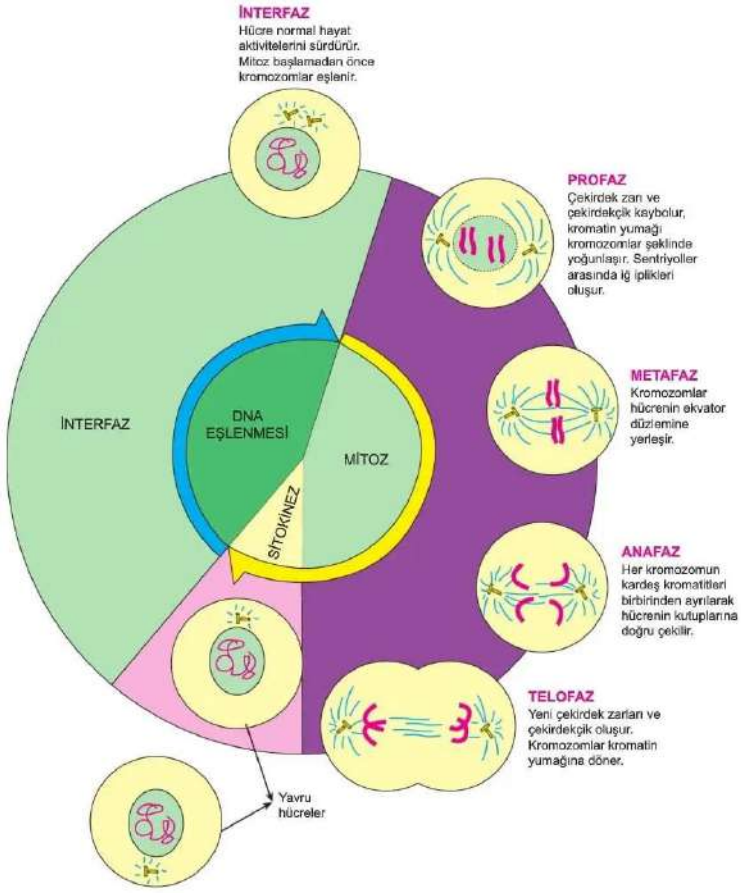
Prometafaz; profazın sonunu işaret eden nükleer zar dağılımıyla başlar, metafazın başlangıcı olan iş mili ekvatorunda kromozom hizalamasıyla ise sona erer. Kromozomlar kinetokor bölgeleriyle mikrotübüllerden oluşan iğ ipliklerine bağlanırlar ve iğ iplikçikleriyle hücrenin merkezine

doğru hareket ederler. SAC kontrol noktasında kromozomların mitotik iğ mikrotübüllerine bağlanması denetlenir ve kromozomlar hücrenin merkezinde doğru bir şekilde dizilinceye kadar mitoz durdurulur. Kinetokor bölgeleriyle mikrotübüllere bağlanan kromozomların hücrenin merkezine doğru hareket etmesiyle ‘metafaz plakası’ oluşur (Liang ve ark., 2015).

Metafaz; sentrozomlar hücrenin zıt kutuplarına çekilmiştir ve kromozomlar hücrenin ortasında iğ ipliklerine dik olan metafaz düzleminde sıralanmışlardır. Kromozomların en belirgin görüldüğü evredir (Dhatchinamoorthy ve ark., 2018).

Anafaz; kardeş kromatidleri bir arada tutan Kohezin proteini yıkılarak kromatidlerin ayrıldığı ve kromatidlerin mikrotübüllerle zıt kutuplara doğru çekildiği evredir. Bu evrenin sonunda genetik materyalin birer kopyası iki yavru hücreye eşit olarak dağıtılır (Vukušić ve ark., 2019).

Telofaz; profazda eriyen nükleer zar, nükleolus ve organeller yeniden oluşur. Kromozom yoğunlaşması tersine dönerek kromatin yapısı oluşur (Altun., 2023). Telofazdan sonra ana hücrenin sitoplazmasının iki yavru hücreye fiziksel bölündüğü sitokinez evresi gerçekleşir (Vukušić ve ark., 2021).



Şekil 4: Mitoz fazlarının şematik olarak gösterilmesi
(<https://www.bilimup.com/hucre-dongusu-nedir-mitoz-bolunme-nedir>).

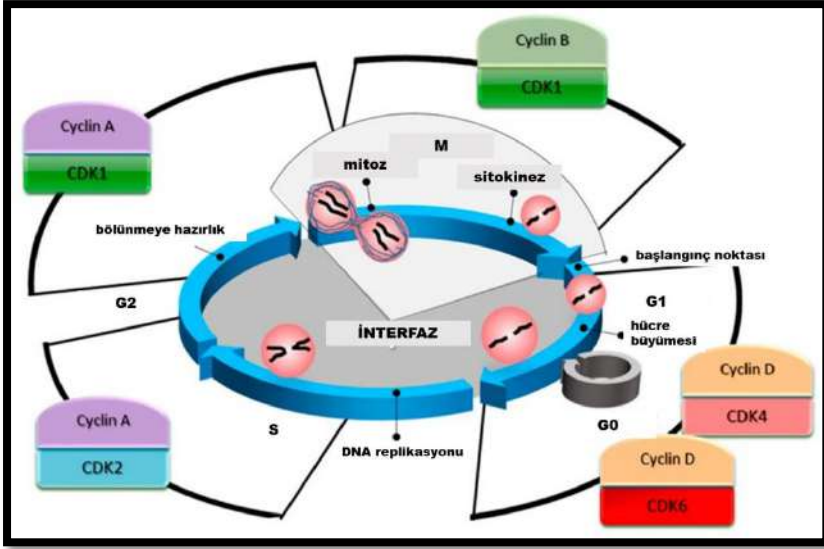
3. Hücre Döngüsü Kontrol Mekanizmaları

Hücre döngüsü, serin/treonin kinaz grubuna ait Cdk, Cdk inhibitörleri (Cdk'i) ve siklinler tarafından kontrol edilir. Hücre döngüsünün belirli evrelerinde siklinler, kendilerine spesifik olan Cdk'lar ile kompleks oluştururlar ve onların kinaz aktivitelerini etkinleştirerek hücrenin

düzensün bir biçimde bölünmesini sağlarlar (Draviam ve ark., 2001). Temel olarak, mayalardan memelilere evrimsel olarak korunan hücre döngüsü düzenlemesinden sorumlu olan A ve B olmak üzere iki tür siklin ailesi vardır. Siklinlerin farklı kompleksler oluşturduğu 4 tip Cdk vardır ve bunlardan Cdk2, Cdk4 ve Cdk6 interfazda, Cdk1 ise mitozda aktiftir. Hücre döngüsünün kontrolü bir şekilde ilerlemesi ve genom stabilitesinin nesilden nesile korunması kanser oluşum mekanizmasında çok önemlidir. Hücre döngüsündeki fazlar arasındaki geçişin düzenlenmesi siklin-cdk kompleksine bağlıdır. Farklı fazlarda farklı siklinler görevlidir ve siklinlerin ifadesi değişkendir. 4 farklı grup (G1, G1/S, S ve M) olan siklinlerin ifadesi ve yıkımı transkripsiyon faktörleri ve ubikuitin kompleksler tarafından düzenlenir (Şekil 5). Hücre döngüsünün farklı fazlarında rolü olan Cdk proteinlerinin aktivitesi, siklinlerle oluşturduğu komplekse bağlıdır. Siklin-Cdk kompleksi fosforilasyon ve Cdk inhibitörleri tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir (Satyanarayana & Kaldis, 2009).

Bu düzenleyici moleküller, hücre döngüsünün kontrol noktalarında büyük önem taşımaktadır. Hücreler, genomik bütünlüklerini korumak için hücre döngüsü boyunca çeşitli kontrol noktalarına sahiptir. Bunlar sırasıyla G1/S, Intra S, G2/M ve SAC kontrol noktaları olarak tanımlanır (Asghar ve ark., 2015). G1 kontrol noktası, DNA hasarına yanıt olarak, hücre döngüsünün durmasına neden olurken; G2 kontrol noktası ise hasarlı veya eksik DNA replikasyonuna yanıt olarak hücre döngüsünü durdurur. Öte yandan mitozda kromozomların yanlış ayrılması sonucu, hücre döngüsü iç iplikçığı kontrol noktasında (Spindle assembly checkpoint, SAC) durur. Bu kontrol noktalarının her

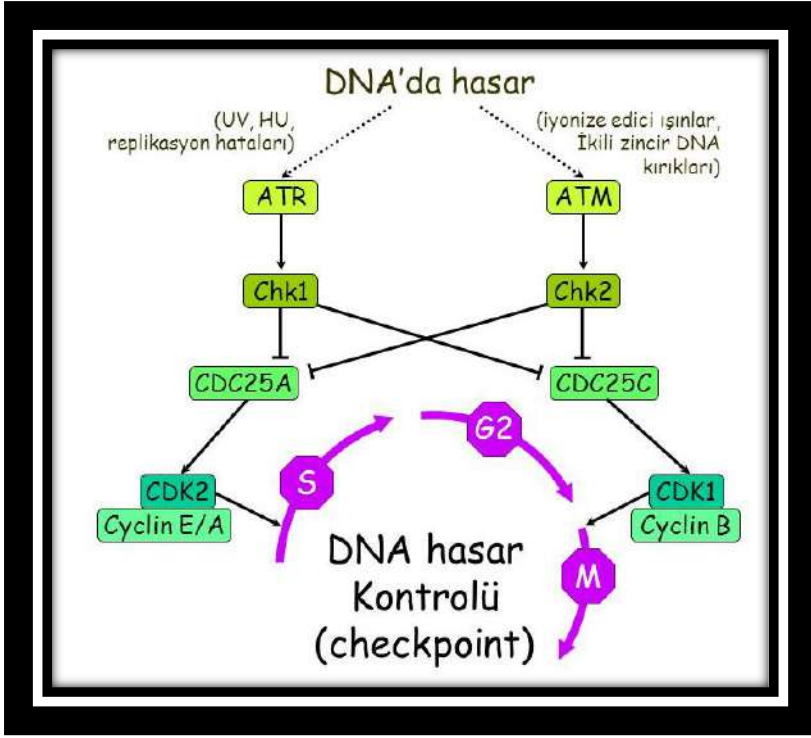
biri çeşitli Siklin/Cdk kompleksleri tarafından düzenlenmektedir. Siklin D/Cdk 4-6 kompleksleri, G1 fazının başlaması ve ilerlemesi için önemliken; Siklin E/Cdk2 kompleksi, G1/S geçişi için önemlidir. Siklin A/Cdk2 kompleksleri, hem S fazı boyunca ilerleme için hem de mitozu kadar SAC mekanizmasının inhibisyonu için gereklidir. Siklin B/Cdk1 kompleksi ise interfazdan mitozu geçişte kritik bir role sahiptir (Barodia ve ark; 2017). Hücre döngüsünün ilerlemesi ve kontrolü, Siklin B/Cdk1 kompleksi (MPF) çalışmalarında gösterilmiştir. Hücre döngüsü aşamalarında siklinler Maturation Promoting Factor (MPF) aracılıklı transkripsiyonel olarak sentezlenirler ve MPF mitozun sonunda inaktive edilir (Smits and Medema, 2001). Ancak, MPF tarafından biriktirilen siklinlerin (düzenli aşamalarda işlevsizleştirilmesi gereken) 4 osilasyonlarının veya yıkımının hangi yollar tarafından nasıl düzenlenmekte olduğu bir süre bilinmeyen olarak kalmış ve bu durum ubiquitin aracılıklı protein yıkımının ortaya konulmasıyla aydınlatılabilmektedir (Altun., 2023).



Şekil 5: Hücre döngüsünün kontrol mekanizması (García-Reyes et al., 2018).

Kanser mekanizmasında, tümör baskılayıcı proteinlerin işlevsizliği sonucunda siklinleri aşırı ifade olması, CDK inhibitörlerin ifade olmaması anormal hücre döngüsüne neden olur. Hücre döngüsünün kontrolsüz ilerleyişinde, DNA hasarlarının onarılmamasıyla apoptotik kaskad aktive olarak hücre ölümüne yol açabilir. Kanser hücrelerinde büyüme sinyalleme ağlarındaki aşırı aktivasyon hücrelerin apoptozdan kaçmasına neden olur. Hücre döngüsünde kanser gelişimini önlemek için en etkili temel kontrol noktası DNA hasar onarımının olduğu noktadır (Williams ve ark., 2012). İyonize ışınlar, UV, replikasyon hataları, ikinci zincir DNA kırıkları ve birçok etken, DNA'da hasara neden olarak hücre döngüsünün replikasyondan ve hücre bölünmesinden önce hasarın tamir edilmesi için hücre döngüsünü kontrol noktalarında durdurur (Dinant ve ark., 2008).

Ökaryotik hücrelerde hücre döngüsü düzenleyen proteinler tarafından DNA hasarı kontrol noktaları fonksiyonel olarak aktive edilir. DNA hasarını algılayan sinyal kaskadı, G1/S, S ve G2/M kontrol noktaları için ortaktır ve hücrede çok fazla hasar varsa apoptoz kaskadı da aktive olur (Shrivastav ve ark., 2008). G1 fazında hasarlı DNA tespiti ile, ATM/ATR sensör proteinleri efektör kinaz olan Chk2 ve Chk1'i aktive eder ve hücreler S fazına geçemezler. Ayrıca, G1 kontrol noktası hücre döngüsü kinaz proteinlerinin tümör baskılayıcı p53'ü aktive etmesiyle de durdurulur. S fazı kontrol noktası, replikasyon bağımlı ve bağımsız olmak üzere 2 farklı kaskad ile aktive olur. Genotoksik stres veya replikasyon stres sonucu oluşan hasar tamir edilene kadar S fazı durur ve DNA sentezi gerçekleşmez. Hücreler başarılı DNA replikasyonundan sonra, mitoz için hazırlık evresi olan G2 fazına geçerler. G2 fazından M fazına geçişte, hücreler S ve G1/S fazından getirdikleri hasar veya G2 fazı esnasında oluşan hasara karşı hücre döngüsü durdurarak mitoz evresi engellenir. G2/M kontrol noktasında da ATM/ATR-Chk2/Chk1 yolağı aktiftir (Şekil 6) (Bensimon ve ark., 2011).

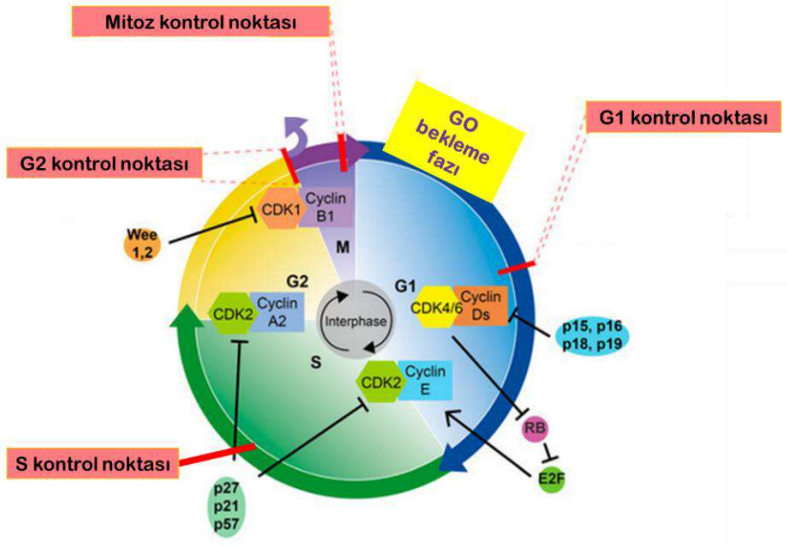


Şekil 6: Hücre döngüsünde DNA hasar kontrolü (Bensimon ve ark., 2011).

Hücre döngüsünün G1 fazında, büyüme faktörü sinyali ile Siklin D seviyesi artar ve Cdk4/Cdk6 ile aktif kompleks oluşturur. Siklin D/Cdk4-6 kompleksi, tümör baskılayıcı protein olan retinoblastomanın (Rb) fosforilasyonuna neden olur. Retinoblastoma proteinin E2F transkripsiyon faktörü ve histon deasetilaz (HDAC) ile olan etkileşimi, hücre döngüsü için gerekli olan Siklin E, Siklin A ve Cdk2 gibi genlerin transkripsiyonunu engeller. G1 fazında Rb'nin ilk fosforilasyonu gerçekleşir ve E2F aracılığıyla Siklin E ekspresyonu başlar. G1 fazının sonu ve S fazının başlangıcında Siklin E/Cdk2 kompleksinin Rb'yı fosforile etmesi E2F'nin salınmasını uyarır ve hücre döngüsü S fazı

boyunca ilerler (Giacinti & Giordano, 2006). Hücre döngüsünde, Siklin-Cdk komplekslerini bağlayan ve Rb'nin fosforilasyonunu inhibe eden Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri (Cdk_i) vardır. Hücre döngüsü kontrol noktalarında, anormal hücre veya hasarlı DNA varsa Cdk_i tarafından döngü durdurulur (Bury ve ark., 2021). G1 restriksiyon noktasını geçen hücre, DNA replikasyonu ve sentrozom duplikasyonunun gerçekleştiği S fazına geçer. S fazında aktif Siklin E/Cdk2 kompleksi, DNA replikasyonunu başlatan proteinlerin fosforilasyonunu katalize eder. Hücre döngüsü S fazında ilerlerken ubiquitin aracılı Siklin E yıkılır ve yerini S fazının başında sentezlenmeye başlayan mitozda yıkılan Siklin A'ya bırakır. Mitoza giriş süreci, S fazının sonunda Siklin A/Cdk1 kinaz aktivitesi artmasıyla düzenlenir. Ayrıca S fazında, mitoz giriş için gerekli olan Siklin A ve Siklin B'nin ekspresyonu başlamaktadır (Dang ve ark., 2021). Hücre döngüsü, DNA replikasyonundan sonra veya G2 fazında oluşan genom hasarlarına karşı G2/M kontrol noktasında durdurulur. Hücre metabolik faaliyetlerden veya çevre koşullarından oluşabilecek olan DNA hasarları, sensör moleküller tarafından algılanır. G2 fazında DNA hasarına yanıt olarak ATM/ATR sensör proteinleri tarafından Siklin B /Cdk1 aktivasyonu inhibe edilir. Cdk1'in aktivasyonu, Siklin B ile kompleks oluşturmaya ve T halkasının fosforilasyonuna bağlıdır. Siklin B /Cdk1 kompleksi, WEE1 (Tyr15) ve MYT1 (Thr14) kinazları tarafından fosforile edilerek inhibe olur. Mitoz kontrol noktası DNA hasarı, replikasyon hataları veya anormal mitoz durumunda hücre döngüsünü durdurmaktadır. Bu kontrol noktasında kromozomların mitotik içcik üzerinde düzenli bir şekilde dizilmeleri kontrol edilir ve

hata olması durumunda metafaz evresi durdurulur. Kontrol noktası geçen kromozomların hatasız yavru hücelere geçmeleri sağlanır. Sitoplazmik bölünme tamamlandıktan sonra da Siklin B proteini degrede edilir. Hücreler ya bir sonraki döngüye devam eder yada dinlenme durumuna girer (Şekil 7) (Rattani ve ark., 2014).

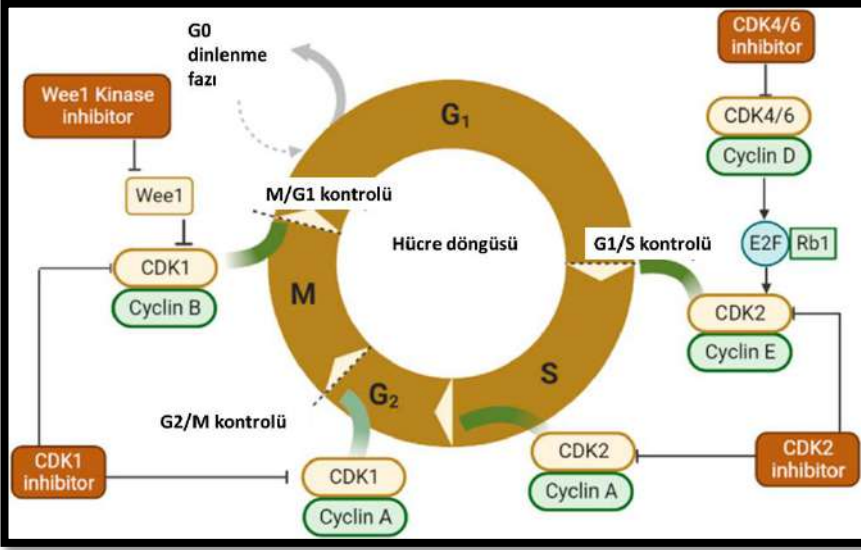


Şekil 7: Hücre döngüsünde G1,S,G2 ve M kontrol noktaları
(Malumbres., 2014).

Kanser gelişiminde, tanısında ve tedavisinde hücre döngüsünün ilerlemesini durdurmak çok önemlidir. Literatürde yapılan çalışmalarda, kanser ilerlemesini inhibe etmek için yüksek hassasiyet yoluyla yeni terapötik modalite geliştirmek hedeflenir. Geliştirilen anti-kanser hedeflerin temel amacı hücre döngüsü düzenleyici proteinlerinin eksantrik bir ifadesini inhibe ederek, düzensiz aşırı hücre bölünmesi ve çoğalması durdurmaktır. Kanser karşıtı tedavilerde hücre döngüsü

düzenleyicileri olan Siklinler, Cdk'lar ile birlikte Cdk, Cdc25, WEE1 kinazlar, Polo benzeri kinazlar ve Aurora kinazlar gibi çeşitli kinaz proteinleri karşı ilaç molekülleri geliştirilmektedir. Terapötik ilaç hedefleri belirlemeye yönelik biyoinformatik yaklaşımlardan yararlanılmaktadır (Princilly ve ark., 2023).

Özetle; kanser tedavisinde hücre döngüsü durmasını indükleyebilen ilaç molekülleri en önemli bileşenlerdir.



Şekil 8: Hücre döngüsünün ilerlemesini durduran terapötik ilaç hedefleri (Princilly ve ark., 2023).

KAYNAKÇA

- Altun, S., 2023, SH-SY5Y (Nöroblastom) Hücrelerinde Hn1'in Hücre Döngüsünün Düzenlenmesine Katkısı, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 116 s
- Asghar, U., Witkiewicz, A. K., Turner, N. C., & Knudsen, E. S., 2015, The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nature reviews Drug discovery*, 14(2), 130-146.
- Barodia, S. K., Creed, R. B., & Goldberg, M. S., 2017, Parkin and PINK1 functions in oxidative stress and neurodegeneration. *Brain research bulletin*, 133, 51-59.
- Bensimon, A., Aebersold, R., Shiloh, Y., 2011, Beyond ATM: The protein kinase landscape of the DNA damage response. *FEBS Letters* 585, 1625– 1639.
- Bury, M., Le Calvé, B., Ferbeyre, G., Blank, V., & Lessard, F., 2021, New insights into CDK regulators: novel opportunities for cancer therapy. *Trends in Cell Biology*, 31(5), 331-344.
- Dang, F., Nie, L., & Wei, W., 2021, Ubiquitin signaling in cell cycle control and tumorigenesis. *Cell Death & Differentiation*, 28(2), 427-438.
- DeBerardinis, R. J., & Chandel, N. S. (2016). Fundamentals of cancer metabolism. *Science advances*, 2(5), e1600200.

- Dhatchinamoorthy, K., Mattingly, M., & Gerton, J. L., 2018, Regulation of kinetochore configuration during mitosis. *Current genetics*, 64(6), 1197-1203.
- Dinant, C., Houtsmuller, A. B., & Vermeulen, W. (2008). Chromatin structure and DNA damage repair. *Epigenetics & chromatin*, 1, 1-13.
- Draviam, V. M., Orrechia, S., Lowe, M., Pardi, R., & Pines, J., 2001, The localization of human cyclins B1 and B2 determines CDK1 substrate specificity and neither enzyme requires MEK to disassemble the Golgi apparatus. *The Journal of cell biology*, 152(5), 945-958.
- García-Reyes, B., Kretz, A. L., Ruff, J. P., Von Karstedt, S., Hillenbrand, A., Knippschild, U., ... & Lemke, J., 2018, The emerging role of cyclin-dependent kinases (CDKs) in pancreatic ductal adenocarcinoma. *International journal of molecular sciences*, 19(10), 3219.
- Giacinti, C., & Giordano, A., 2006, RB and cell cycle progression. *Oncogene*, 25(38), 5220-5227.
- Gibcus, J. H., Samejima, K., Goloborodko, A., Samejima, I., Naumova, N., Nuebler, J., ... & Dekker, J., 2018, A pathway for mitotic chromosome formation. *Science*, 359(6376), eaao6135.

- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer discovery*, 12(1), 31-46.
- Jamasbi, E., Hamelian, M., Hossain, M. A., & Varmira, K. (2022). The cell cycle, cancer development and therapy. *Molecular biology reports*, 49(11), 10875-10883.
- Levy, A., Albiges-Sauvin, L., Massard, C., Soria, J. C., & Deutsch, E. (2011). Cell cycle, mitosis and therapeutic applications. *Bulletin du Cancer*, 98(9), 1037-1045.
- Limas, J. C., & Cook, J. G., 2019, Preparation for DNA replication: the key to a successful S phase. *FEBS letters*, 593(20), 2853-2867.
- Liang, K., Woodfin, A. R., Slaughter, B. D., Unruh, J. R., Box, A. C., Rickels, R. A., ... & Shilatifard, A., 2015, Mitotic transcriptional activation: clearance of actively engaged Pol II via transcriptional elongation control in mitosis. *Molecular cell*, 60(3), 435-445.
- Liu, J., Peng, Y., & Wei, W. (2022). Cell cycle on the crossroad of tumorigenesis and cancer therapy. *Trends in cell biology*, 32(1), 30-44.
- Lundberg, A. (2019). Transcriptional Gene Signatures: Passing the Restriction Point for Routine Clinical Implementation (Doctoral dissertation, Karolinska Institutet (Sweden)).

- Malumbres, M. (2014). Cyclin-dependent kinases. *Genome biology*, 15, 1-10.
- Massagué, J., 2004, G1 cell-cycle control and cancer. *Nature*, 432(7015), 298-306.
- Princilly, J., Veerabhadrapa, B., Rao, N. N., & Dyavaiah, M. (2023). Cellular senescence in aging: Molecular basis, implications and therapeutic interventions. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 136, 1-33.
- Rattani, A., Vinod, P. K., Godwin, J., Tachibana-Konwalski, K., Wolna, M., Malumbres, M., ... & Nasmyth, K., 2014, Dependency of the spindle assembly checkpoint on Cdk1 renders the anaphase transition irreversible. *Current Biology*, 24(6), 630-637
- Roos, W. P., & Kaina, B. (2013). DNA damage-induced cell death: from specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis. *Cancer letters*, 332(2), 237-248.
- Saldivar, J. C., Hamperl, S., Bocek, M. J., Chung, M., Bass, T. E., Cisneros-Soberanis, F., ... & Cimprich, K. A., 2018, An intrinsic S/G2 checkpoint enforced by ATR. *Science*, 361(6404), 806-810.
- Shrivastav, M., De Haro, L.P., Nickoloff, J.A., 2008, Regulation of DNA double-strand break repair pathway choice. *Cell Res* 18, 134-147.

- Smits, V. A., & Medema, R. H., 2001, Checking out the G2/M transition. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, 1519(1-2), 1-12.
- Vukušić, K., Buđa, R., & Tolić, I. M., 2019, Force-generating mechanisms of anaphase in human cells. *Journal of cell science*, 132(18), jcs231985.
- Vukušić, K., Ponjavić, I., Buđa, R., Risteski, P., & Tolić, I. M., 2021, Microtubule-sliding modules based on kinesins EG5 and PRC1-dependent KIF4A drive human spindle elongation. *Developmental cell*, 56(9), 1253-1267.
- Williams, G. H., & Stoeber, K. (2012). The cell cycle and cancer. *The Journal of pathology*, 226(2), 352-364.

BÖLÜM 2

KANSER TANI VE TEDAVİSİNDE TERAPÖTİK HEDEFLERİ BELİRLEMeye YÖNELİK BİYOİNFORMATİK YAKLAŞIMLAR

Dr. Sevda ALTUN

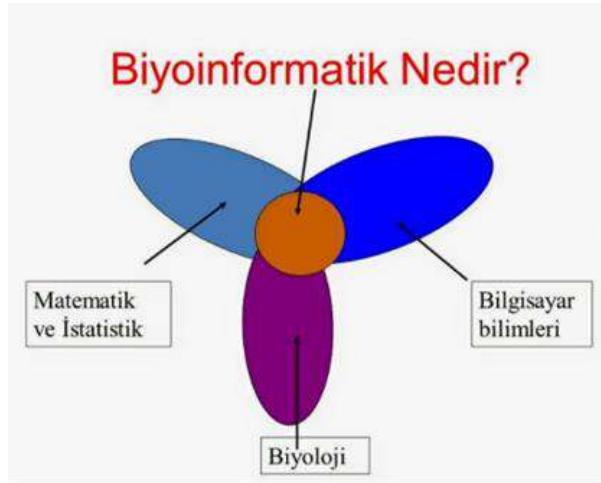
1. Biyoinformatik Nedir?

Biyoinformatik (Biyobilişim veya Biyoenformatik); biyolojinin çeşitli dalları ve ilgili bilimlerinden elde edilen bilginin veri işleme aygıtları kullanarak derleyen ve analiz eden bilimdir. Özellikle moleküler biyoloji dalından elde edilen nükleik asit (DNA/RNA), protein dizileri veya benzeri çok boyutlu bilgilerin ve karmaşık biyolojik verilerin bilgisayar kaynakları ile işlenmesidir. Ayrıca istatistiksel modeller yardımıyla verilerin yorumlanmasıyla, yeni bilgi ve sonuçlara ulaşılmasını sağlayan multidisipliner bir bilim dalıdır (Guo ve ark., 2024). İlk olarak 1960’larda biyoloji bilminde bilgisayar uygulamaları ve kullanılmıştır ve ilerleyen süreçlerde teknolojinin ilerlemesine bağlı olarak iki bilim dalı da hızla ilerleyerek en popüler akademik/endüstriyel sektörlerin arasına girmiştir. Biyoinformatik, Amerikan Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi (NCBI) göre biyoloji, bilgisayar bilimi ve bilgi teknolojilerinin birleşimi olarak tanımlanmıştır. Margulies ve arkadaşları tarafından 2005 yılında, gelişmekte olan teknolojilerin yerine nesil dizileme teknikleri kullanılarak 500 Gb daha büyük genetik veri elde edilebileceğini belirtilmiştir (Galperin ve ark., 2012). Biyoinformatiğin temel prensiplerinden biri literatürde yapılan çalışmalarda, biyolojik

araştırmalarda elde edilen verilerin, çok boyutlu üzerinde doğrulanması ve gelecekteki çalışmalarda diğer araştırmacılara veri sağlamaktır (Shokralla ve ark., 2012). Biyoinformağın 3 ana unsuru;

1. Algoritma ve istatistiksel analizlerle veri setleri oluşturma,
2. Nükleotid/Aminoasit dizilerinin belirlenmesi, Protein yapı ve domainlerinin analizi,
3. Elde edilen bilgilerin yorumlanması, toplanması ve erişiminin etkili olması için yeni araçlar geliştirmesidir.

Biyoinformatik, DNA, RNA ve protein gibi biyolojik bilgilerin depolandığı molekülleri araştırma ve gelişmede veri madenciliği yapar. Veri madenciliği, biyoinformatik veri setini görevleri/teknikleri bakımından sınıflandırma, tahmin, kümeleme, ilişkilendirme, aykırı değer tespiti, regresyon ve desenlerin analizini yapar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/About/primer/bioinformatics.html>).



Şekil 1: Biyoinformatik nedir?

(<https://www.drbioengineer.com/post/alt%C4%B1n-biyoteknoloji-biyoinformatik>)

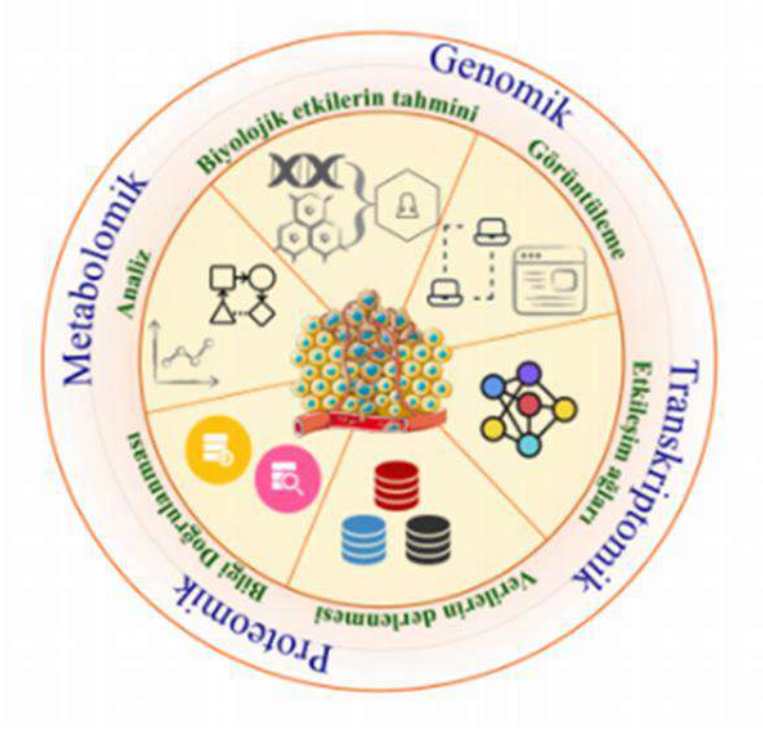
1.1. Biyoinformatiğin Uygulama Alanları

Biyolojik bilimlerden elde edilen omik veriler, genomdaki kalıtsal bilginin tanımlanması, işlevi, yapısal/fonksiyonel detaylı incelenmesine imkan sunar. Biyoinformatik uygulamalarıyla transkriptomik, proteomik ve metabolomik gibi alanlar ileri seviyeye taşınmıştır (Neerincx ve ark., 2005).

Biyoinformatiğin çalışma alanları;

- ❖ DNA/RNA sıra ve dizilimi,
- ❖ Biyomoleküllerin (DNA, RNA, protein) üç boyutlu yapıların oluşturulması,
- ❖ Küçük biyomoleküllerin (potansiyel terapötik maddeler, enzimler aktif peptidler, ribozimler vs.) ligandlarıyla etkileşiminin incelenmesi,
- ❖ Multidisipliner biyolojik veritabanlarının oluşturulması,
- ❖ Bilgisayar ile otomize edilmiş veri analizi ve iletimi,
- ❖ Kimyasal reaksiyonlardan hücrelerarası iletişime kadar pek çok biyolojik yolağın matematiksel modellenmesi ve simülasyonu,
- ❖ Büyük çaplı projelerden elde edilen verilerin analizi,

- ❖ Proteinlerin fonksiyonlarının ve birbirleriyle etkileşiminin belirlenmesi,
- ❖ Herhangi bir biyolojik fonksiyonu arttıran, azaltan veya inhibe eden küçük moleküllerin tasarımı,
- ❖ Kişiselleştirilmiş ilaç veya çoklu ilaç-tedavi kombinasyonları tasarlama,
- ❖ Tıbbi ya da endüstriyel amaçlı yeni biyomakromoleküller tasarımı ve çoklu üretimi,
- ❖ Genetik dizleme ile mutasyonların belirlenmesi ve hastalık tanımı,
- ❖ Kanser tanı ve tedavisinin belirlenmesi,
- ❖ Kanser karşıtı ilaç geliştirilmesinde (omik verilerle kişiye özel kanser ilaçlarının hesapsal tahmini ve ilaç keşfi) (Kasaian ve ark., 2014).



Şekil 2: Biyoinformatik çalışma alanları

(<https://ivekakademi.org/blog/kanser-tani-ve-tedavisinde-biyoinformatik-uygulamalar/>).

1.2. Biyoinformatik Veri tabanları

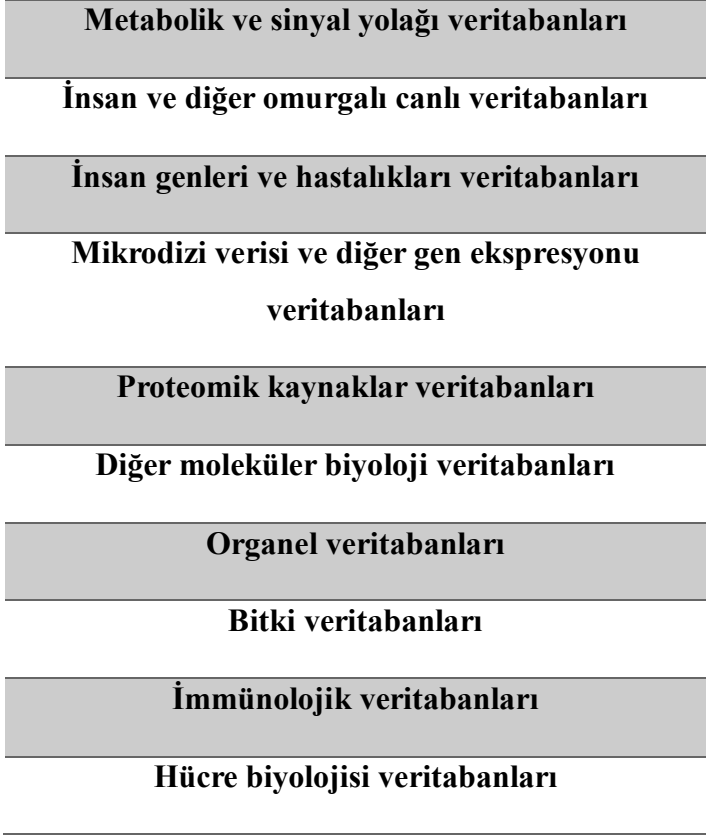
Biyoinformatik veri tabanları biyolojik verilerin toplanması, depolanması, analiz edilmesi, yorumlanmasıyla araştırmacılar için önemli hazinedir. Birçok organizmadan pek çok farklı insan hastalığı kadar sınırsız kaynaktan DNA, protein, RNA gibi çeşitli moleküllerin dataları bu biyolojik veri tabanlarında depolanmaktadır. Ayrıca bu veri tabanları kalıtsal hastalıkların derinlemesine araştırılmasında, ilaç tasarımı, evrimsel analizler ve daha birçok biyolojik alanın

aydınlatılmasında önemli araçtır. 1950'ler ve 1960'larda ilk protein dizilimi gerçekleştirildi ve ardından ilk biyoinformatik veri tabanı olan Protein Data Bank (PDB) oluşturuldu. 1970'lerde sonra veri tabanları üzerinde birçok çalışma başlatıldı. Büyük veri dönemi başladı. 1990'larda genom projelerinden birçok veri elde edilmesiyle NCBI (National Center for Biotechnology Information) diğer veri tabanları oluşturuldu (Mirsaydaliyevich ve ark., 2022). Geçmişten günümüze artan biyolojik veriler doğrultusunda biyoinformatik veri tabanlarına olan ihtiyaç artmaktadır. Nucleic Acid Reseach dergisi verilerine göre yaklaşık 1380 veri tabanının olduğu bilinmektedir. Bunlardan en aktif olan Avrupa tabanlı EBI (European Bioinformatic Institue), Amerika tabanlı NCBI (National Center for Biotechnology Information) ve Japonya tabanlı Japanese Institue of Genetics'dir (Pickett ve ark., 2012).

Biyoinformatik veri tabanları 15 farklı katagori altında toplanmıştır (çizelge 1) (Galperin ve ark., 2012);

Çizelge 1:

Nükleotid dizi veritabanları
RNA dizi veritabanları
Protein dizi veritabanları
Yapısal veritabanları
Genomik veritabanları

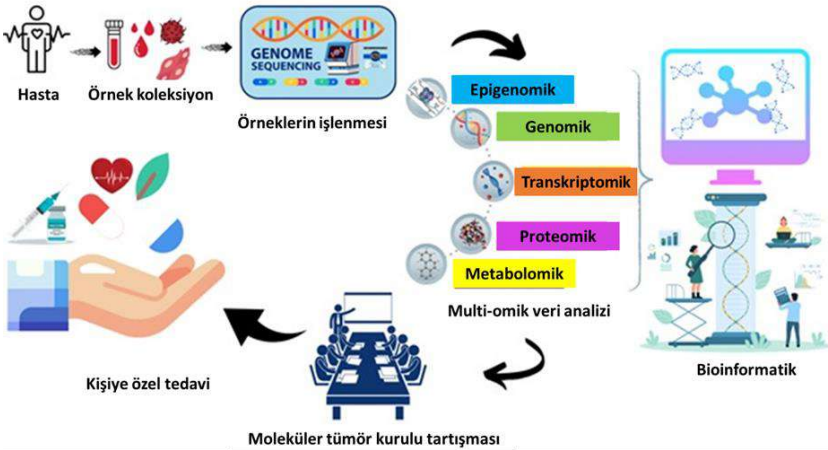


2. Kanser ve Biyoinformatik

Kanser, dünyada ikinci sırada yer alan en yaygın ölüm nedenidir. Vücuttaki bazı anormal (kötü huylu veya tümör) hücre grubunun kontrolsüz çoğalarak vücudun diğer bölgelerine metastaz yapmasıyla karakterize olan hastalıktır. Kanser tanı, prognoz ve kişiselleştirilmiş tedavi sürecinde biyoinformatik önemli bir yere sahiptir. Kanser tanılarında, tedavilerinde ve prognoz sürecinde tedaviye olumlu yanıtlarda kanser biyolojisi verilerinin omik tabanlı teknoloji ile entegrasyonu gereklidir. Biyoinformatik, kanser genomunu

çözümlemede önemli bir disiplindir. Kanser vakalarında, gelecekteki yeni tedavileri belirlemek için komplike genotip-fenotip ilişkileri kapsamlı modellenme ile derinlemesine ortaya koyar. Gen ve proteinler arasındaki ağı ve interaksiyon gösteren geçmişten günümüze artan biyolojik verilerle, kanser moleküler mekanizmasının anlaşılması kolaylaşmaktadır (Singer ve ark., 2019).

Biyoinformatik multi omik veri ve tekniklerle, kanser tanı, prognoz ve kişiye özel tedavide karmaşık veri kümelerini analiz edebilmek için birçok farklı araçlar mevcuttur (Yu ve ark., 2016). Yeni nesil dizileme (NGS) tümörlerin moleküler mekanizmasını incelemede zaman ve maliyet açısından verileri etkin şekilde işleyerek kişiye özgü kanser tedavilerde, immünoterapide ve ilaç direnci mekanizmasında önemli rol oynamaktadır (Jäger ve ark., 2022).



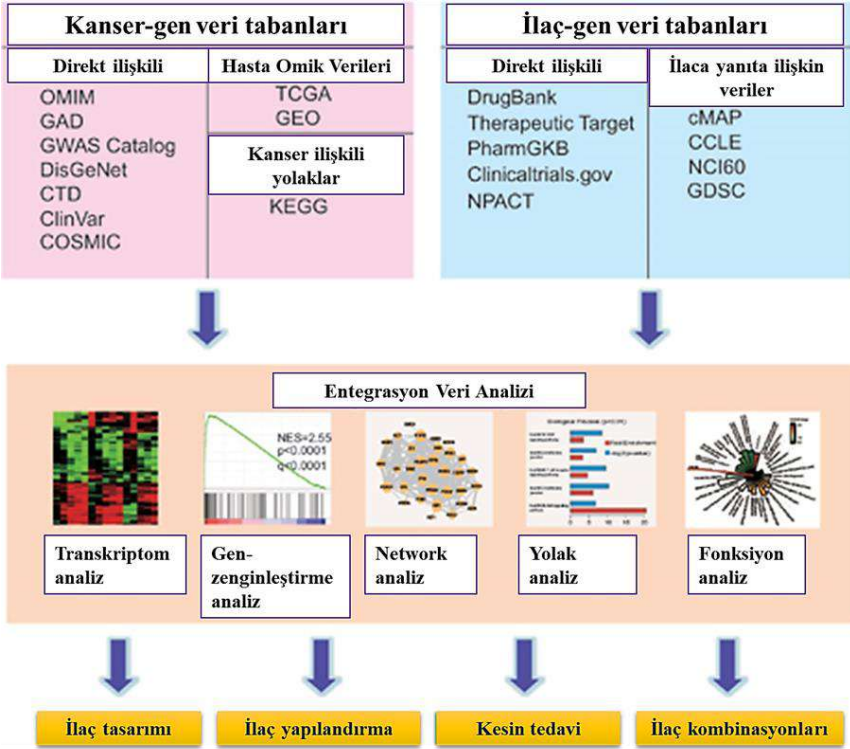
Şekil 3: Kanser biyolojisinde biyoinformatiğin önemi
(<https://www.pharmafocusasia.com/articles/significance-of-bioinformatics-in-precision-oncology>).

3. Kanser Veri Tabanları

Kanser genomik çalışmalarında, araştırmacılara açık web kaynaklarının varlığı bilimsel keşiflerde elde edilen verilerin değerlendirme aşamasında çok önemli yere sahiptir. Kanser tedavilerine yönelik ilaç çalışmalarını verimli ve sistematik biçimde yürütülmesi için biyolojik verilere ihtiyaç duyulur. Hedefe yönelik kanser genleri seçilerek biyoinformatik veri tabanları üzerinden bu genlere erişim sağlanır. İlk başta onkogenler ve tümör baskılayıcı genleri belirlemek için OMIM, GAD, GWAS, ve DisGeNET biyoinformatik databazlar kullanılır. Ham yüksek verimli veriler içeren kanserle ilişkili gen bilgilerini içeren TCGA ve GEO gibi veri tabanları sıklıkla bilimsel çalışmalarda kullanılmaktadır. Kanser tedavi çalışmalarında ise ilaca duyarlı genleri tanımlamaya ihtiyaç vardır. Bunlar; DrugBank, Therapeutic Target, PharmGKB, NPACT, The Connectivity Map gibi veri tabanlarıyla doğrudan fiziksel kanser ilaç hedefi genleri sağlanır. Kanserde kişiye özel tedavilerde geliştirilen ilacı ve etkileşim kombinasyonlarını analiz etmek için transkriptomik, toksikogenomik, fonksiyon genomu ve biyolojik ağ gibi entegre çoklu omik verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Kanser çalışmalarında araştırmacılara açık veri tabanlarını 3 ana grup altında toplayabiliriz (Li ve ark., 2020).

Bunlar;

- Doğrudan Kanser Gen Veri tabanları (OMIM,GAD)
- Hasta Omik Verileri (TCGA, GEO)
- Doğrudan İlaç Gen Veri tabanları (DrugBank)
- Genom Bazında İlaç Yanıtı Veri tabanları (cMAP)



Şekil 4: Kanser çalışmalarında kullanılan veri tabanları (Li ve ark., 2020).

3.1. Doğrudan Kanser Gen Veri tabanları

- **Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)**

Dr. Victor A. McKusick tarafından oluşturulan günümüzde Entrez veri tabanı paketiyle entegre edilerek Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi (NCBI) tarafından erişime açılmaktadır. Çevrimiçi Mendelian Inheritance in Man insan genleri ve genetik bozuklukları, insan genomunu, genetik fenotipleri ve klinik tedavi uygulamaları detaylı bir biçimde araştırmacılara sunan veri tabanıdır. Johns Hopkins Üniversitesi McKusick-Nathans Genetik Tıp Enstitüsü'nde Ada Hamosh yönetimindeki bilim insanları tarafından içeriği düzenli olarak güncellenmektedir (Hamosh ve ark., 2005).

URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

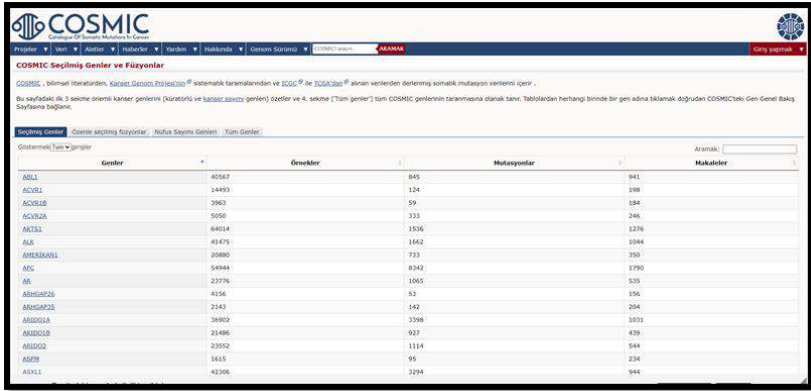


- **Calogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC)**

Kanserdeki Somatik Mutasyonların veri tabanı olan COSMIC kansere neden olan somatik mutasyonları, kodlanan/kodlanmayan gen mutasyonları, gen füzyonları, kopya sayısı varyantları ve kanserde ilaç

direncine neden olan mutasyonlar detaylı bir biçimde araştırmacılara sunan veri tabanıdır. Ayrıca COSMIC-3D erişimiyle proteinlerin üç boyutlu yapısı, protein mutasyonları, işlevselliği ve ilaç geliştirmedeki etkilerine yönelik veriler sunulmaktadır (Tate ve ark., 2019).

URL: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>



The screenshot shows the COSMIC website interface. The main heading is "COSMIC Seçilmiş Genler ve Fuziyonlar". Below this, there is a table with columns for "Genler", "Örnekler", "Mutasyonlar", and "Makaleler". The table lists various cancer types and their corresponding mutation counts.

Genler	Örnekler	Mutasyonlar	Makaleler
ABL1	40567	805	941
ACV3L2	14495	124	198
ACV9L8	3963	59	184
ACV9L9	5959	333	246
AKT3L	64014	1536	1278
AK5	41479	1662	1044
AKH29AN1	20880	733	250
AKC	58944	8342	1790
AK8	23776	1065	535
AKH9P26	4156	53	156
AKH9P25	2143	142	204
AKH9P1A	36902	1588	1070
AKH9P1B	21446	927	479
AKH9P2	23552	1114	544
AKR8	1415	95	234
AKX1	42306	2294	944

- **cBioPortal**

cBioPortal Kanser Genomiği Portalı çok boyutlu kanser genomik proje çalışmalarından elde edilen verileri, klinik verileri, bilimsel laboratuvar çalışma verileri ve biyolojik yolak verilerini araştırmacılara sunan kanser veri tabanıdır. Araştırmacılara TCGA veri seti, kanser mutasyon verileri, RNA dizileme tabanlı mRNA ekspresyon verileri gibi birden fazla genomik veri türünü entegre ederek ve erişime sunan açık platformdur (Cerami ve ark., 2012).

URL: <https://www.cbioportal.org/>

The screenshot shows the cBioPortal interface. At the top, there is a navigation bar with links for 'Veri Kümeleri', 'Web API'leri, 'Eğilimler/Web Seminerleri', 'SSS', 'Haberler', 'Verilerinizi Görselleştirin', and 'Hakkında'. Below this is a search bar with 'Sorgu' and 'Hızlı Arama Beta!' options. The main content area shows search results for 'Görsetilme ve Analiz için Seçilmiş Çalışmalar' with 489 studies found. A sidebar on the left lists various cancer types and their counts. The main list includes studies like 'MSKIMPACT Klinik Dizileme Kohortu (MSK, Nat Med 2017)' and 'Pediatric Kanser Çalışmaları'.

• The Genetic Association Database (GAD)

Genetik ilişkili veri tabanı (GAD), hastalık fenotipleri, hastalık sınıfı, popülasyon bilgileri, kromozomal ve mutasyon bilgileri (CH-SNP-Hap Görünümü), gen sembolü, genomik DNA pozisyonu, gen etkileşimleri gibi genetik ilişkili verileri toplayarak arşivler ve bunları bilimsel araştırmacılar için kolayca erişilebilir haline getirir. Birçok gen arasındaki etkileşimden dolayı oluşan multigenik kanser gibi hastalıklarda genler, pozitif, negatif ve nötr sınıflara ilişkin ilişki sınıfları ve referansları sunmaktadır (Becker ve ark., 2004).

URL: <http://geneticassociationdb.nih.gov>



3.2. Hasta Omik Verileri

- **The Cancer Genome Atlas (TCGA)**

Kanser Genom Atlası (TCGA) veri tabanı Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) ve Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü'nün (NHGRI) ortak bir çalışmasıyla oluşturulan projedir. TCGA, kansere neden olan genom bazındaki değişimleri kataloglayarak kanser genom profillerini oluşturarak araştırmacıların hizmetine sunmaktadır. Kanserde tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi de hizmet etmektedir. Kanser çalışmalarında, belirli bir kanser türünün ilgili genlerin tanımlanması gerekmektedir. Bunun için, TCGA veri tabanındaki ham omik veriler kullanılarak somatik olarak mutasyona uğramış genlerin, kopya sayısı kazanılmış veya kaybedilmış genlerin, diferansiyel olarak ifade edilen genler ve diferansiyel olarak metillenmiş genlerin tanımlanması gerekir (Chang ve ark., 2015).

URL: <http://cancergenome.nih.gov>

NIH NATIONAL CANCER INSTITUTE
Center for Cancer Genomics

Araştırma - Verilere Erişim - Finansman - Haberler ve Etkinlikler - CCG Hakkında - İletişim ve Yardım

Ev - Araştırma - Genom Dilimi - Kanser Genom Atlası Programı (TCGA)


TCGA

Programın Tanıfesi
Çalışma İçin Seçilen TCGA Kanserleri
TCGA'nın yayınları
TCGA'yı kullanma


Kanser Genom Atlası Programı (TCGA)

Bir dönüm noktası olan kanser genomik programı olan Kanser Genom Atlası (TCGA), 20.000'den fazla bürinöl kanseri moleküler olarak karakterize etti ve 33 kanser türünü kapsayan normal örnekleri eşleştirdi. NCI ve Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü arasındaki bu ortak çaba, 2006'da başladı ve farklı disiplinlerden ve birden fazla kurumdan araştırmacıları bir araya getirdi.

Sonraki on iki yıl boyunca TCGA 2,5 petabayttan fazla genomik, epigenomik, transkriptomik ve proteomik veri üretti. Kanserli teşhis etme, tedavi etme ve önleme yeteneğimizde halihazırda iyileştirmelere yol açan veriler, araştırma topluluğundaki herkesin kullanımına açık kalacak.



TCGA Sonuçları ve Etkileri
TCGA kanser analizimizi araştırmalarını nasıl yönlendirdiğini, hastaların klinikte nasıl tedavi edildiğini ve daha fazlasını



TCGA'nın Pan-Kanser Atlası
Hücre kökenli doku türleri, epigenetik işaretler ve sinyal yolları dahil olmak üzere kansere ilgili genetik temalı inceleme

- **Gene Expression Omnibus (GEO)**

Gen İfade Omnibus (GEO); 2000 yılından itibaren gen ifadesi, fonksiyonel genomik veriler, genom metilasyonu, kromatin yapısını ve genom-protein etkileşimlerini uluslararası araştırmacıların hizmetine sunan veri tabanıdır. GEO DNA mikrodizileri, protein veya doku dizileri, yüksek verimli nükleik asit dizilemesi, SAGE ve RT-PCR gibi teknolojilerinde verilerini depolayarak kanser araştırmaları için önemli veri setleri sunmaktadır.

URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>

NCBI Kaynaklar Nasıl Yapılır NCBI'de oturum açın

GEO Ana Sayfa Belgeleme Sorgula ve Gözet E-posta GEO

Gen İfadesi Omnibus

GEO, MIAME uyumlu veri gönderimlerini destekleyen genel bir ifadesel genomik veri deposudur. Dizi ve dizî tabanlı veriler kabul edilir. Kullanıcıların deneyleri ve düzenlenmiş gen ifadesi profillerini sorgulamasına ve indirmesine yardımcı olmak için araçlar sağlanır.

Araştırma Kelime veya GEO Enjeksiyonu **Aramak**

Başlıklar	Aletler	İçeriye Göz At
Genel Bakış	GEO DataSets ile Çalışılan Ara	Depo Tutarı: 4348
SSS	GEO Profillerinde Gen İfadesini Arayın	Veri Kümüleri: 238713
GEO DataSets Hakkında	GEO Belgelerini Ara	Seri: 26635
GEO Profilleri Hakkında	GEO2R ile Bir Çalışmayı Analiz Edin	Platformlar: 7460020
GEO2R Analizi Hakkında	Genom Veri Görselleştirici İle İle Çalışmalar	Örnekler: 7460020
Bir Soruyu Nasıl Oluyoruz	Programatik Erişim	
Veriler Nasıl İndirilir	FTP Sitesi	
	ENCODE Veri Listeleri ve İleri	

Gönderiler için Bilgiler


Göndermek için Giriş Yapın	Gönderim Yönergeleri	MIAME Standartları
	Güncelleme Yönergeleri	GEO'ya Arıza Bulunma ve Başlatma
		İncelemeler için Kılavuzlar
		GEO Yayınları

- **Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)**

KEGG (Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi), 1995 yılında Minoru Kanehisa tarafından Japon İnsan Genom Programı kapsamında başlatılan projedir. KEGG kanserle ilişkili bioinformatik veri tabanıdır ve genomlar, moleküler etkileşimler, reaksiyonlar, ilaçlar, kimyasal maddeler, biyolojik yollar ve hastalıklarla ilgili araştırmacılara önemli veriler sunmaktadır. Genomik, metagenomik, metabolomik veri analizinde, modellemede, simülasyonda ve ilaç geliştirmede KEGG veri tabanının kullanılması kanser moleküler mekanizmasını aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalarında ilk sıralarda tercih edilmesini sağlamıştır (Du ve ark., 2016).

KEGG genel bilgi

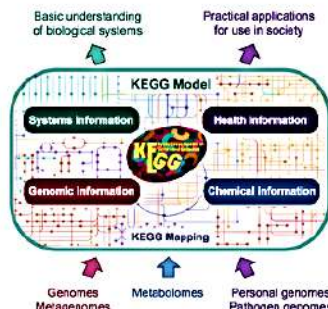
(URL: <https://www.kegg.jp/kegg/kegg1a.html>)



KEGG Genel Bakış

1. Genomlardan Biyolojik Sistemlere

KEGG, hücre, organizma ve biyosfer gibi biyolojik sistemin üst düzey işlevlerini ve faydalarını genomik ve moleküler düzeydeki bilgilerden anlamak için bir veritabanı kaynağıdır. Genler ve proteinlerin (genomik bilgi) ve kimyasal maddelerin (kimyasal bilgi) moleküler yapı taşlarından oluşan ve etkileşim ve reaksiyon ağlarının (sistem bilgisi) moleküler bağlantı şemalarıyla bütünleştirilmiş biyolojik sistemin bir bilgisayar modelidir. KEGG modeli ayrıca bozulmuş moleküler ağlar açısından hastalık ve ilaç bilgilerini (sağlık bilgisi) içerir.



The diagram illustrates the KEGG Model as a central hub connecting various biological and chemical information. It is divided into four quadrants: Systems Information, Health Information, Genomic Information, and Chemical Information. The model is supported by KEGG Mapping and is linked to Genomes/Metagenomes, Metabolomes, and Personal genomes/Pathogen genomes. The model is used for Basic understanding of biological systems and Practical applications for use in society.

2. KEGG Veritabanı

KEGG'in geliştirilmesinin ardındaki konsept Kanehisa Laboratuvarları web sayfasında açıklanmıştır. KEGG, genomları biyolojik sistemlere bağlayan bir referans bilgi tabanıdır. Genom dizilemesi ve diğer yüksek verimli deneysel teknolojiler tarafından üretilen büyük ölçekli moleküler veri kümelerinin entegrasyonu ve yorumlanması için KEGG haritalama prosedürüyle yaygın olarak kullanılır.

Kategori	Veritabanı	İçerik	Renk
Sistem bilgisi	FIÇI YOLU	KEGG yol haritaları	KEGG
	FIÇI BRITE	BRITE hiyerarşileri ve tabloları	
	FIÇI MODÜLÜ	KEGG modülleri ve reaksiyon modülleri	
Genomik bilgi	FIÇI ORTOLOJİSİ (KO)	Fonksiyonel ortologlar	KEGG
	FIÇI GENLERİ	Genler ve proteinler	
	FIÇI GENOM	KEGG organizmaları ve virüsleri	
Kimyasal bilgiler	FIÇI BİLEŞİMİ	Metabolitler ve diğer kimyasal maddeler	KEGG
	FIÇI GLİKANI	Glikanlar	
	FIÇI REAKSİYONU	Biyokimyasal reaksiyonlar	
	FIÇI RCLASS	Reaksiyon sınıfı	
Sağlık bilgileri	FIÇI ENZİMİ	Enzim isimlendirmesi	KEGG
	FIÇI AĞI	Hastalıklarla ilişkili ağı varyasyonları	
	FIÇI ÇEŞİTLERİ	İnsan gen varyantları	
	FIÇI HASTALIKI	İnsan hastalıkları	
	KEGG UYUŞTURUCU KEGG DGRWBÜ	İlaçlar İlaç grupları	

KEGG Yolak (Pathway), moleküler etkileşim, reaksiyon ve ilişki ağları oluşan 7 farklı yol haritasından oluşan bir koleksiyondur:

1. Metabolizma
2. Genetik Bilgi İşleme
3. Çevresel Bilgi İşleme
4. Hücresel İşlemler
5. Organizma Sistemleri
6. İnsan Hastalıkları
7. İlaç Geliştirme

URL: <https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>

KEGG PATHWAY Veritabanı
Moleküler etkileşimlerin, reaksiyonların ve ilişkilerin bağlantı şemaları

KEGG2 YOL BRITANYA MODÜL KO GENLER BİRLEŞTİRMEK AĞ HASTALIK İLAÇ

Önek seçin map Organizma Anahtar kelimeleri girin Yardım Git

Yol Haritaları

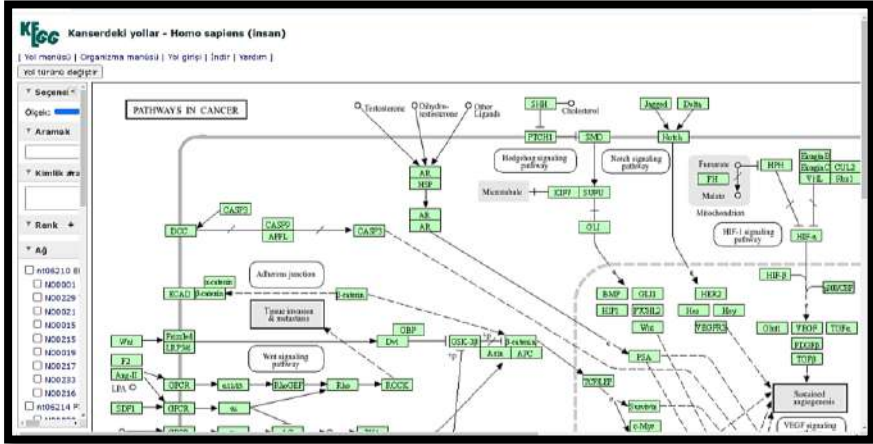
KEGG PATHWAY, moleküler etkileşim, reaksiyon ve ilişki ağları hakkındaki bilgilerimizi temsil eden elle çizilmiş yol haritalarından oluşan bir koleksiyondur:

1. **Metabolizma**
Genel/genel bakış Karbonhidrat Enerji Lipid Nükleotid Amino asit Diğer amino Glikan Kofaktör/vitamin Terpenoid/PK Diğer ikincil metabolit Ksenobiyotikler Kimyasal yapı
2. **Genetik Bilgi İşleme**
3. **Çevresel Bilgi İşleme**
4. **Hücresel İşlemler**
5. **Organizma Sistemleri**
6. **İnsan Hastalıkları**
7. **İlaç Geliştirme**

Literatürde şimdiye kadar yapılan araştırmalarda, kanser moleküler mekanizmasında doğrudan veya dolaylı olarak etkisi olan 55 farklı biyolojik yolağın olduğu bilinmektedir. Bu biyolojik yolağlara ait

detaylı bilgi KEGG veri tabanında ücretsiz olarak erişime sunulmaktadır.

URL: <https://www.genome.jp/pathway/hsa05200>



3.3. Doğrudan İlaç Gen Veri tabanları

- **DrugBank**

DrugBank, hem klinik odaklı ilaç kaynakları hem de kimyasal odaklı ilaç verileri bir arada toparlayan veri tabanıdır. İlk olarak 2006 yılında faaliyet göstermeye başlayıp ilaç tasarımı, ilaç metabolizması, ilaç etkileşimlerini ve tahminleri, ilaç molekülleri hakkındaki dizi, yapı ve mekanik verilerini araştırmacıların hizmetine sunmaktadır. Ayrıca tedavilerde ilaç klinik denemesi, ilaç bağlanma verileri, onaylanmış (FDA, Health Canada, EMA, vb.) ilaç listesi, ilaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşimleri, ilaç yerleştirme gibi verileri sunarak tıp, eczacılık,

farmakolog ve tıbbi kimyager eğitimini kolaylaştırmaktadır (Wishart ve ark., 2018).

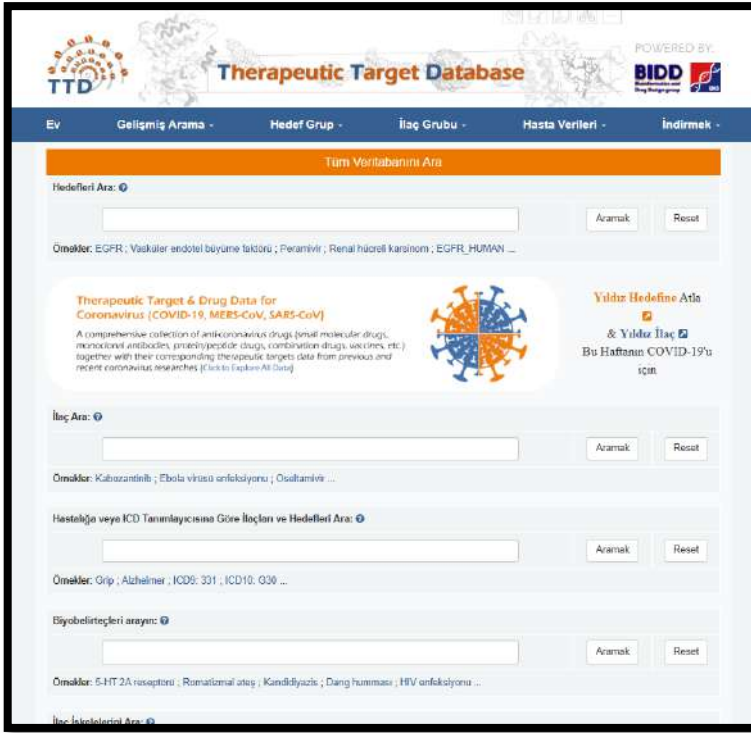
URL: <https://go.drugbank.com/releases/5-0-1>



• Therapeutic Target Database (TTD)

Hastalıkların tedavisinde yeni terapötik (farmasötik) hedef olarak proteine veya nükleik asit ajanlar tercih edilmektedir. Bu ajanların moleküler mekanizması, yan etkileri, toksitesi ve farmakogenetik etkileri hakkında bilgi verileri olmalıdır. Ayrıca ilaç tasarlama çalışmalarında, hastalıklara neden olan genlerin ve proteinlerin genetik, yapısal ve işlevsel bilgilerine ihtiyaç vardır. Terapötik Hedef Veri tabanı (TTD) hastalıkların oluşum bilgisi, tedaviye yönelik hedef terapötik ilaçlar/ligandları, hedeflerin işlevi, dizisi, 3B yapısı, adlandırması, ilaç/ligand bağlanma özellikleri hakkında verilerin erişimini sağlar. TTD'nin web ara yüzü hedef adı, hastalık adı, ilaç/ligand adı, ilaç/ligand işlevi ve ilaç sınıflandırması gibi 5 farklı mod ile desteklenmektedir (Chen ve ark., 2002).

URL: <https://db.idrblab.net/ttd/>



- **Naturally Occurring Plant-based Anti-cancer Compound-Activity-Target database (NPACT)**

Doğal Olarak Oluşan Bitki Bazlı Kanser Önleyici Bileşik-Aktivite-Hedef (NPACT), deneysel olarak in vitro ve in vivo kanıtlanmış anti-kanser aktivitesi gösteren bitkisel kökenli anti-kanser aktivitesi olan doğal bileşikler hakkında bilgileri toplayarak araştırmacılara sunan veri tabanıdır. NPACT, biyomedikal araştırmacılar ve ilaç şirketleri tarafından ilaç geliştirmek için oldukça değerli olan 1574 tane bitki kökenli doğal bileşik verisi içermektedir. Bu veri tabanı ayrıca araştırmacılara IC(50)/ED(50)/EC(50)/GI(50) gibi inhibitör değerler, kanser tipi, kanser hücre hattı, protein hedefleri, fare modeli ticari

tedarikçiler ve bileşiklerin ilaç benzerliği hakkında bilgi erişimi sağlamaktadır (Manu Mangal ve ark., 2013).

URL: <http://crdd.osdd.net/raghava/npact/>

NPACT
Nörofarmakolojik Etiler, Siderik Etiler, Siderik Etiler

Eri Görünt Arama Gelişmiş Arama Yeni Gönderim

NPACT'a Hoş Geldiniz

- NPACT, kanser banyo etilere karşı etkili ilaçların geliştirilmesini hızlandırmak için geliştirilmiştir. NPACT, kanser banyo etilere karşı etkili ilaçların geliştirilmesini hızlandırmak için geliştirilmiştir. NPACT, kanser banyo etilere karşı etkili ilaçların geliştirilmesini hızlandırmak için geliştirilmiştir.
- NPACT, kanser banyo etilere karşı etkili ilaçların geliştirilmesini hızlandırmak için geliştirilmiştir. NPACT, kanser banyo etilere karşı etkili ilaçların geliştirilmesini hızlandırmak için geliştirilmiştir. NPACT, kanser banyo etilere karşı etkili ilaçların geliştirilmesini hızlandırmak için geliştirilmiştir.

Arama	Bilgi Adı, Cei No, Sınıf, SİMLES, SİMAET, JnChEli, Polifenol Etiliği, NPACT Etiliği, Pulmon Etiliği, Moleküler Formül, Nörofarmakolojik Etiliği
Görünt	Bilgi Adı, Etiler, Sınıf, Etiler, Nörofarmakolojik Etiliği, Siderik Etiliği
Bilgi Adı, Etiler, Sınıf	Etiler, Nörofarmakolojik Etiliği, Siderik Etiliği

- NPACT, kanser banyo etilere karşı etkili ilaçların geliştirilmesini hızlandırmak için geliştirilmiştir. NPACT, kanser banyo etilere karşı etkili ilaçların geliştirilmesini hızlandırmak için geliştirilmiştir. NPACT, kanser banyo etilere karşı etkili ilaçların geliştirilmesini hızlandırmak için geliştirilmiştir.
- NPACT, kanser banyo etilere karşı etkili ilaçların geliştirilmesini hızlandırmak için geliştirilmiştir. NPACT, kanser banyo etilere karşı etkili ilaçların geliştirilmesini hızlandırmak için geliştirilmiştir. NPACT, kanser banyo etilere karşı etkili ilaçların geliştirilmesini hızlandırmak için geliştirilmiştir.

Yardım
SSS
İstatistikler
Alet
Temas etmek

Web sitesine Giriş ve Yardım için daha fazla bilgi

3.4. Genom Bazında İlaç Yanıtı Veri tabanları

- cMAP

Genom bazındaki ilaç araştırma çalışmalarında insan hastalıklarının mekanizmasını tam olarak anlamak ve bu hastalıklara karşı yeni terapötik tedavileri geliştirmek için cMAP (bağlantı haritası) sıklıkla tercih edilen veri tabanıdır. cMAP tedavilerde uygulanan küçük moleküllere veya ilaçlara yanıt olarak transkriptomik düzeydeki insan hastalıklarını ve ilaçlarla bağlantılı gen profillerini tanımlamayı veri kümeleri oluşturur (Musa ve ark., 2018).

URL: <https://clue.io/>



ConnectivityMap



Dünyanın en büyük
bozulma odaklı gen ifadesi veri setiyle biyolojiyi
çözün.

Bu sayfadaki metin kutusunu kullanarak verileri keşfetmeye başlayın ve
Touchstone'da ilgi çekici perturbajenleri arayın. Gen ifadesi imzalarınızı
sorgulamak ve ortaya çıkan bağlantıları analiz etmek için uygulamalar dahil
olmak üzere araç takımını görmek için menü çubuğundaki Araçlar'a tıklayın.

- **Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE)**

2008 yılında Broad Enstitüsü ile Novartis Biyomedikal Araştırma Enstitüleri ve Novartis Araştırma Vakfı'nın Genomik Enstitüsü arasındaki bir işbirliği projesi olan Kanser Hücre Hattı Ansiklopedisi (CCLE), tümör biyolojisi ve ilaç keşifleri için birçok bilimsel çalışmadan alınan genetik ve farmakolojik verilerin hücre hatlarını sunmaktadır. Bu veri tabanı 947 insan kanser hücre hattından alınan genomik veri seti, gen ifadesi, kromozomal kopya sayısı ve 479 hücre hattında 24 anti-kanser ilacının farmakolojik profillerini sunmaktadır (Barretina ve ark., 2012).

URL: <https://sites.broadinstitute.org/ccle>

CCLE Cancer Cell Line Encyclopedia

EV YAPINLARI VELEKONMLERİ ALATLAR

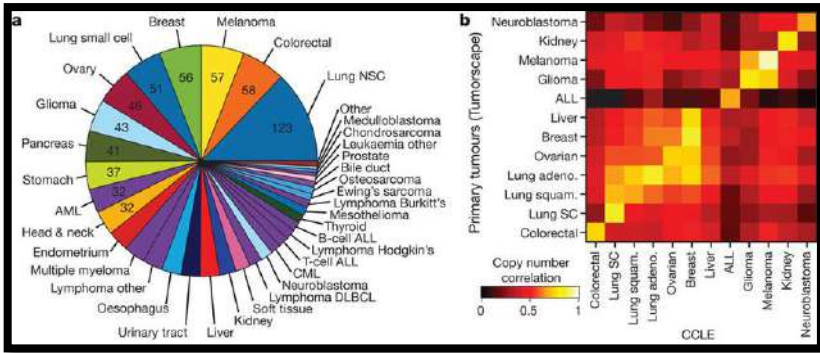


Kanser Hücre Hattı Ansiklopedisi (CCLE) için Motivasyonlar

Kanser hücre hatları, kanser biyolojisi için temel, kanser hedefleri doğrulamak ve ilaç etkinliğini tanımlamak için en yaygın kullanılan modellerdir. CCLE'den önce, hücre hattı araştırmaları birkaç yaygın kullanılan hücre hattı veya en fazla NC160 panelinin 60 hücre hattıyla sınırlıydı. Örneğin, akciğer kanserinde EGFR mutasyonlarının keşfedildiği sırada, EGFR inhibitörleri, EGFR inhibitörüne duyarlı model olarak tek bir hücre hattı olan A549 kullanılarak geliştirilmişti. Bu EGFR inhibitörlerinin ilk faz III denemelerinde tedavi edilen hasta sayısı ile (~952) büyük ölçüde sınırlıydı. Bu nedenle, aktif edici EGFR mutasyonları taşıyan kanserlerin derin duyarlılığı, en azından kısmen büyük ölçekli, sağlam ve iyi tanımlanmış kanser hücre hattı modellerinin eksikliği nedeniyle başlangıçta gözden kaçırıldı. Kanser Genomik Anatomisi (TCGA) projesi insan kanserleri için genetik temelli tanımlama çabalarına girtiliğinde, kanser hücre hatlarının karakterize etme için benzer bir çabanın gerekli olacağı açıkta.

Kanser hücre hatlarının büyük ölçekli genetik ve kimyasal karakterizasyonuna yönelik ilk girişimler

Yüksek yoğunluklu SNP dizileriyle ortaya çıkmasıyla birlikte Setters laboratuvarı, yüksek yoğunluklu SNP dizileri kullanarak NC160 hücre hatlarının genetik karakterizasyonunu üstlendi. SNP dizisi tür etileneği kopya sayısı ve LOH verileri için NC160 hücre hattı ekibi tarafından üretilen mRNA ekspresyon tablosuyla karşılaştırıldı, melanomda MITF transkripsiyon faktörünü hedef alan yeni amplifikasyon olaylarını keşfine yol açtı.

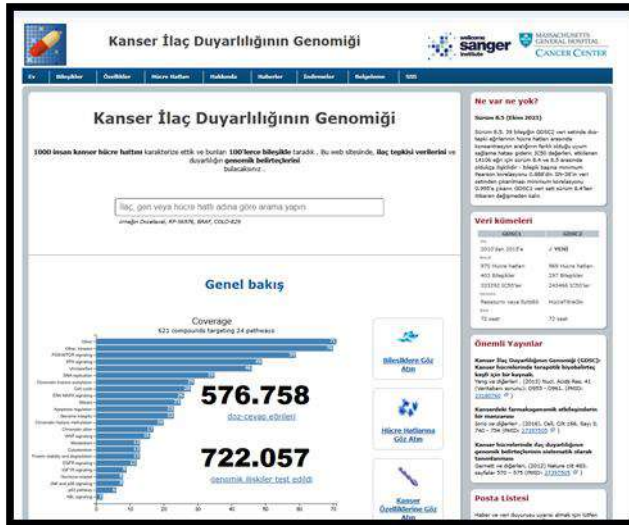


Şekil 5: Kanser Hücre Hattı Ansiklopedisi. a, CCLE'deki kanser tiplerinin soy hattına göre dağılımı. b, Hücre hatları ve birincil tümörler arasındaki DNA kopya sayısı profilleri (Barretina ve ark., 2012).

- **The Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC)**

Kanser İlaç Duyarlılığının Genomiği (GDSC), kanser tedavilerinde kullanılan ilaçlara yanıtı öngören, kanserlerin moleküler mekanizması ve ilaç yanıtının moleküler belirteçleri hakkında bilgi verisi sağlayan veri tabanıdır. GDSC, Wellcome Sanger Enstitüsü'ndeki (İngiltere) Kanser Genomu Projesi ile Massachusetts Genel Hastanesi Kanser Merkezi'ndeki (ABD) Moleküler Terapötik Merkezi arasındaki Wellcome Trust tarafından finanse edilen bir işbirliği projesi olup 1.200'den fazla kanser hücre hattını kullanarak kanser ilaç duyarlılığı verilerini içerir (Greninger ve ark., 2012). Kanser çalışan araştırmacılara tedavide yeni terapötik biyobelirteçlerin keşfini kolaylaştırmak için genomik veri kümelerini içeren önemli bir kaynaktır.

URL: <https://www.cancerrxgene.org/>



KAYNAKÇA

- Barretina, J., Caponigro, G., Stransky, N., Venkatesan, K., Margolin, A. A., Kim, S., ... & Garraway, L. A. (2012). The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. *Nature*, 483(7391), 603-607.
- Becker, K. G., Barnes, K. C., Bright, T. J., & Wang, S. A. (2004). The genetic association database. *Nature genetics*, 36(5), 431-432.
- Buniello, A., MacArthur, J. A. L., Cerezo, M., Harris, L. W., Hayhurst, J., Malangone, C., ... & Parkinson, H. (2019). The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic acids research*, 47(D1), D1005-D1012.
- Cerami, E., Gao, J., Dogrusoz, U., Gross, B. E., Sumer, S. O., Aksoy, B. A., ... & Schultz, N. (2012). The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer discovery*, 2(5), 401-404.
- Chang, J. T. H., Lee, Y. M., & Huang, R. S. (2015). The impact of the Cancer Genome Atlas on lung cancer. *Translational Research*, 166(6), 568-585.
- Chen, X., Ji, Z. L., & Chen, Y. Z. (2002). TTD: therapeutic target database. *Nucleic acids research*, 30(1), 412-415.

- Du, J., Li, M., Yuan, Z., Guo, M., Song, J., Xie, X., & Chen, Y. (2016). A decision analysis model for KEGG pathway analysis. *BMC bioinformatics*, 17, 1-12.
- Galperin MY, Fernandez-Suarez XM. The 2012 Nucleic Acids Research Database Issue and the online Molecular Biology Database Collection. *Nucleic Acids Res* 2012, 40(Database issue):D1-8
- Guo, Z., Liu, J., Wang, Y., Chen, M., Wang, D., Xu, D., & Cheng, J. (2024). Diffusion models in bioinformatics and computational biology. *Nature reviews bioengineering*, 2(2), 136-154.
- Greninger, P., Forbes, S., Thompson, R., & Benes, C. H. Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC): A resource for therapeutic biomarker discovery in cancer cells.
- Hamosh, A., Scott, A. F., Amberger, J. S., Bocchini, C. A., & McKusick, V. A. (2005). Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic acids research*, 33(suppl_1), D514-D517.
- Jäger, N. (2022, September). Bioinformatics workflows for clinical applications in precision oncology. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 84, pp. 103-112). Academic Press.
- Kasaian, K., Li, Y. Y., & Jones, S. J. (2014). Bioinformatics for Cancer Genomics. In *Cancer genomics* (pp. 133-152). Academic Press.

- Li, K., Du, Y., Li, L., & Wei, D. Q. (2020). Bioinformatics approaches for anti-cancer drug discovery. *Current drug targets*, 21(1), 3-17.
- Mirsaydaliyevich, Y. I. (2022). History Of Bioinformatics. *INTERNATIONAL JOURNAL OF SOCIAL SCIENCE & INTERDISCIPLINARY RESEARCH* ISSN: 2277-3630 Impact factor: 8.036, 11(07), 72-76.
- Manu Mangal, M. M., Parul Sagar, P. S., Harinder Singh, H. S., Raghava, G. P. S., & Agarwal, S. M. (2013). NPACT: Naturally Occurring Plant-based Anti-cancer Compound-Activity-Target database.
- Musa, A., Ghoraie, L. S., Zhang, S. D., Glazko, G., Yli-Harja, O., Dehmer, M., ... & Emmert-Streib, F. (2018). A review of connectivity map and computational approaches in pharmacogenomics. *Briefings in bioinformatics*, 19(3), 506-523.
- Neerincx, P. B., & Leunissen, J. A. (2005). Evolution of web services in bioinformatics. *Briefings in bioinformatics*, 6(2), 178-188.
- Pickett, B. E., Sadat, E. L., Zhang, Y., Noronha, J. M., Squires, R. B., Hunt, V., ... & Scheuermann, R. H. (2012). ViPR: an open bioinformatics database and analysis resource for virology research. *Nucleic acids research*, 40(D1), D593-D598.

- Singer, J., Irmisch, A., Ruscheweyh, H. J., Singer, F., Toussaint, N. C., Levesque, M. P., ... & Beerenwinkel, N. (2019). Bioinformatics for precision oncology. *Briefings in bioinformatics*, 20(3), 778-788.
- Shokralla S, Spall JL, Gibson JF, Hajibabaei M. Next-generation sequencing technologies for environmental DNA research. *Mol Ecol* 2012, 21(8):1794- 1805.
- Tate, J. G., Bamford, S., Jubb, H. C., Sondka, Z., Beare, D. M., Bindal, N., ... & Forbes, S. A. (2019). COSMIC: the catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic acids research*, 47(D1), D941-D947.
- Yu, K. H., & Snyder, M. (2016). Omics profiling in precision oncology. *Molecular & Cellular Proteomics*, 15(8), 2525-2536.
- Wishart, D. S., Feunang, Y. D., Guo, A. C., Lo, E. J., Marcu, A., Grant, J. R., ... & Wilson, M. (2018). DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic acids research*, 46(D1), D1074-D1082.

ISBN: 978-6-25618-155-7



9

786256

181557