

BÖLÜM 2

EPİGENETİK: MULTİ-OMİK TEKNOLOJİLER VE KLİNİK UYGULAMALAR

Deniz AŞLAR ÖNER¹

GİRİŞ

Son yıllarda moleküler biyoloji ve genetik alanında yaşanan hızlı gelişmeler, genetik bilginin yalnızca DNA dizisi ile sınırlı olmadığını, aynı zamanda epigenetik mekanizmalar aracılığıyla da hücresel işlevlerin düzenlendiğini ortaya koymuştur. Epigenetik, DNA dizisinde kalıcı bir değişiklik olmaksızın gen ekspresyonunun dinamik ve geri dönüşümlü süreçlerle kontrol edilmesini ifade eder. Bu düzenleyici mekanizmalar; hücresel kimliğin korunması, gelişimsel programların yönlendirilmesi ve hastalıkların ortaya çıkışında kritik roller üstlenmektedir.

Epigenetik profillemeye, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA'ların sistematik olarak incelenmesini kapsar. Bu mekanizmalar arasındaki etkileşimler, hücrelerin genetik bilgiyi nasıl yorumladığını belirler ve özellikle kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve otoimmün bozukluklar gibi kompleks hastalıkların anlaşılmasında önemli ipuçları sunar. Geleneksel tek boyutlu analizlerin ötesine geçen multi-omik yaklaşımlar, farklı moleküler katmanların birlikte değerlendirilmesini sağlayarak biyolojik süreçlere daha bütüncül bir bakış kazandırmaktadır.

Bu çalışma kapsamında, epigenetik profillemenin temel bileşenleri, multi-omik entegrasyon stratejileri, terapötik yaklaşımlar ve tek hücre düzeyinde geliştirilen ileri teknolojiler ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Amaç, epigenetik düzenleyici ağların moleküler düzeyde anlaşılmasını sağlayarak, güncel transkripsiyonel araştırmalara ve klinik uygulamalara ışık tutmaktır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, deniz.oner@afsu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-9515-0073

püstasyonlarında farklı epigenetik programların tanımlanması, erken hücre kaderi kararlarının çözülmesi ve ilaç yanıtlarındaki bireysel farklılıkların anlaşılması için bu yöntemler giderek daha fazla kullanılmaktadır.

scNMT-seq, tek hücre düzeyinde DNA metilasyonu, kromatin erişilebilirliği ve gen ekspresyonunu birlikte analiz eden ilk kapsamlı yöntemlerden biridir. Bu teknoloji, hücresel heterojenitenin daha derinlemesine anlaşılmasına, epigenetik düzenleyici mekanizmaların çözülmesine ve gelişimsel/diferansiyasyonel süreçlerin dinamiklerinin ortaya konmasına katkı sağlamaktadır (Clark vd., 2018).

SONUÇ

Tek hücre düzeyinde multi-omik teknolojilerin klinik karar süreçlerine entegrasyonu, sağlık hizmetlerinde proaktif, hassas ve bireyselleştirilmiş tıp uygulamalarının temelini oluşturma potansiyeline sahiptir. Bu yaklaşımlar, hastalıkların yalnızca mevcut seyrini anlamakla kalmayıp, aynı zamanda erken tanı ve risk öngörüsünde de güçlü bir araç sunmaktadır. Yüksek boyutlu moleküler verilerin sistematik bir biçimde analiz edilmesi, hasta bakımının optimize edilmesini, yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasını ve terapötik hedeflerin keşfinin hızlandırılmasını sağlayacaktır. Böylece, multi-omik stratejilerin klinik uygulamalara entegrasyonu, yalnızca mevcut hastalık yönetim paradigmasını dönüştürmekle kalmayacak; aynı zamanda önleyici tıp uygulamalarını güçlendirerek moleküler tıbbın klinik pratiğe entegrasyonunu hızlandıracaktır.

KAYNAKLAR

- Bai Q, Shi L, Li K, et al. The construction of lncRNA/circRNA-miRNA-mRNA networks reveals functional genes related to growth traits in Schima superba. *Int J Mol Sci*, 25 (4), 2171. doi: 10.3390/ijms25042171
- Chaudhary K, Poirion OB, Lu L, et al. Deep learning-based multi-omics integration robustly predicts survival in liver cancer. *Clin Cancer Res*, 24 (6), 1248-1259. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0853
- Chen Q, Cai R, Wang Y, et al. Profiling triple-negative breast cancer-specific super-enhancers identifies high-risk mesenchymal development subtype and BETi-targetable vulnerabilities. *Mol Cancer*, 24, 141. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02342-6>
- Clark SJ, Argelaguet R, Kapourani CA, et al. scNMT-seq enables joint profiling of chromatin accessibility DNA methylation and transcription in single cells. *Nat Commun*, 9, 781. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03149-4>
- Dao T, Nguyen H, Pham VD, et al. A comprehensive review of cancer survival prediction using multi-omics integration and clinical variables. *Brief Bioinform*, 26 (2), bbaf150. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaf150>
- Feinberg AP, Irizarry RA. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: stochastic epigenetic variation as a driving force of development, evolutionary adaptation, and disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107 (Suppl 1), 1757-1764. doi: 10.1073/pnas.0906183107
- Feinberg AP, Irizarry RA. Epigenetics and human disease. *Nat Rev Genet*, 11 (4), 271-284. <https://doi.org/10.1038/nrg2770>

- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*, 352 (10), 997-1003. doi: 10.1056/NEJMoa043331
- Hino S, Sato T, Nakao M. Chromatin immunoprecipitation sequencing (ChIP-seq) for detecting histone modifications and modifiers. *Methods Mol Biol*, 2577, 55-64. doi: 10.1007/978-1-0716-2724-2_4
- Hou Y, Guo H, Cao C, et al. Single-cell triple omics sequencing reveals genetic, epigenetic, and transcriptomic heterogeneity in hepatocellular carcinomas. *Cell Res*, 26, 304-319. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.23>
- Kaur D, Lee SM, Goldberg D, et al. Comprehensive evaluation of the Infinium human MethylationEPIC v2 BeadChip. *Epigenetics Commun*, 3, 6. <https://doi.org/10.1186/s43682-023-00021-5>
- Kaya-Okur HS, Wu SJ, Codomo CA, et al. CUT&Tag for efficient epigenomic profiling of small samples and single cells. *Nat Commun*, 10, 1930. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09982-5>
- Li T, Yang Y, Qi H, et al. CRISPR/Cas9 therapeutics: progress and prospects. *Signal Transduct Target Ther*, 8, 36. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01309-7>
- Li C, Wang Z, Zhang J, et al. Crosstalk of mRNA, miRNA, lncRNA, and circRNA and their regulatory pattern in pulmonary fibrosis. *Mol Ther Nucleic Acids*, 18, 204-218. doi: 10.1016/j.omtn.2019.08.018
- Lister R, Pelizzola M, Dowen R, et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*, 462, 315-322. <https://doi.org/10.1038/nature08514>
- Longtin A, Watowich MM, Sadoughi B, et al. Cost-effective solutions for high-throughput enzymatic DNA methylation sequencing. *PLoS Genet*, 21 (5), e1011667. doi: 10.1371/journal.pgen.1011667
- Marks PA. Epigenetic targeted anti-cancer drugs: an unfolding story. *Oncology*, 25 (3), 231-233.
- Meissner A, Gnirke A, Bell GW, et al. Reduced representation bisulfite sequencing for comparative high-resolution DNA methylation analysis. *Nucleic Acids Res*, 33 (18), 5868-5877. doi: 10.1093/nar/gki901
- Morabito A, De Simone G, Pastorelli R, et al. Algorithms and tools for data-driven omics integration to achieve multilayer biological insights: a narrative review. *J Transl Med*, 23, 425. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06446-x>
- Nazari M, Babakhanzadeh E, Mollazadeh A, et al. HOTAIR in cancer: diagnostic, prognostic, and therapeutic perspectives. *Cancer Cell Int*, 24, 415. <https://doi.org/10.1186/s12935-024-03612-x>
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*, 10 (5), 459-466. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7
- Valous NA, Popp F, Zörnig I, et al. Graph machine learning for integrated multi-omics analysis. *Br J Cancer*, 131, 205-211. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02706-7>
- Vaissière T, Sawan C, Herceg Z. Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutat Res*, 659 (1-2), 40-48. doi: 10.1016/j.mrrev.2008.02.004
- Wu J, Chen Z, Xiao S, et al. DeepMoIC: multi-omics data integration via deep graph convolutional networks for cancer subtype classification. *BMC Genomics*, 25, 1209. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-11112-5>
- Yu F, Sankaran VG, Yuan GC. CUT&RUNTools 2.0: a pipeline for single-cell and bulk-level CUT&RUN and CUT&Tag data analysis. *Bioinformatics*, 38 (1), 252-254. doi: 10.1093/bioinformatics/btab507
- Zhu M, Dong Q, Bing J, et al. Combined lncRNA and mRNA expression profiles identified the lncRNA-miRNA-mRNA modules regulating the cold stress response in *Ammopiptanthus nanus*. *Int J Mol Sci*, 24 (7), 6502. <https://doi.org/10.3390/ijms24076502>