



Süleyman Cengiz  
Eminoğlu Vakfı

İŐ BİRLİĞİYLE

21.

ORKİDE  
YÜRÜYÜŞÜ

KANSERİ YENMEK İÇİN



İLERLEME RAPORU

PROGRESS REPORT

2023-2024

Hayatınızın her anında  
Telsim hep yanınızda!

Ana Sponsor  
**Telsim**  
Vodafone Grup Şirketi





Süleyman Cengiz  
Eminoğlu Vakfı

İŐ BİRLİĞİYLE

Çalışma prensibimiz / Our working principle:

İNSANA YATIRIM

INVESTMENT IN HUMAN POTENTIAL





Mustafa Camgoz, KAV  
Özge Özbekoğlu, Cengo-V

## Değerli destekçilerimiz,

Orkide Yürüyüşü 2024'e hoş geldiniz. Bu yıl rekor kıran 21. yıldönümümüz ve Kanser Araştırma Vakfı (KAV) ile Süleyman Cengiz Eminoğlu Vakfı'nın (Cengo-V) Yürüyüş'ün düzenlenmesinde 3. kez iş birliği yapıyor olmasından büyük gurur ve mutluluk duyuyoruz. Aslında, her ikisi de tescilli hayır kurumu olan iki vakıf, farkındalık yaratma ve insanların kanserle başa çıkma-larına ve hayattan keyif almalarına yardımcı olma ortak misyonunu paylaşıyor. Bu aynı zamanda kanserle ilgili iki ciddi kuruluşun etkili bir iş birliği yapabileceğinin de güzel bir örneğidir. Bu tür iyi niyetli işbirliklerini daha fazla görmek isteriz. Modern dünyada kanser herkesin sorunudur!

KAV, KKTC'de kanser konusunda araştırma yapmaya adanmış tek kayıtlı hayır kurumudur. Araştırmalarımız, nanoteknolojiden yeni ilaç geliştirmeye ve çevre sorunlarına kadar geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Bu İlerleme Raporunda, bursiyerlerimizin yanı sıra kıdemli bilim insanlarımız tarafından kaydedilen ilerlemeyi görebilirsiniz.

KAV tarafından desteklenen araştırmaların bir kısmı Pro Cancer Research Fund (PCRf) ve İngiltere'deki Imperial College London ile iş birliği içinde yürütülmektedir. Bu yıl, kanserden ölümlerin başlıca nedeni olan kanserin yayılmasını durdurmak için yeniden tasarladığımız Ranolazine adlı ilaçla ilgili inceleme makalemizin yayınlanmasına tanık olduk. Makale, Nature portföyündeki British Journal of Cancer'da yayımlandı. Bu dönüm noktası niteliğindeki makaleyi okumak isterseniz, makaleye buradan kolayca erişebilirsiniz:

<https://www.nature.com/articles/s41416-024-02622-w>

Şimdi Ranolazine'i ilk olarak üçlü negatif meme kanseri ve hormona dirençli prostat kanserine karşı denemeyi umuyoruz. Yakında nöroblastomun da bunu takip edeceğini umuyoruz. Ayrıca Ranolazine'i tamamlayan ve terapötik potansiyeli kanser aşuları dahil immünoterapiye kadar genişleten bir monoklonal antikorla ('sihirli mermi') sahibiz. Tüm bunlar, onkolojinin geri kalanında kaydedilen ilerlemeyle birlikte araştırmamız açısından heyecan vericidir.

KAV ve Cengo-V'nin temel ilkesi insana yatırım yapmak, insan potansiyelinin geliştirilmesine ve her yaştan insanın refahına yardımcı olmaktır. İnsana yatırımlarımız devam edecek ve yakın gelecekte bir veya iki doktora bursu daha vermeyi umuyoruz.

Tıbbi araştırmaların klinikte uygulanabilecek sonuçlar üretmesi uzun zaman alır. Bizim durumumuzda, bu noktaya gelmek 25 yıl sürdü, tüm bu yıllar boyunca dikkatli deneyler ve hakem değerlendirmeleri yapıldı. Bunların hiçbirini, gönüllülerimiz, genç araştırmacılar ve genel olarak halkımız (yürüyenlerimiz ve yürümeyenlerimiz) dahil olmak üzere pek çok insanın özverili çabaları ve desteği olmadan mümkün olamazdı! Hepsine minnettarız.

En derin teşekkürlerimiz ve iyi dileklerimizle.

Mustafa B A Camgoz, KAV  
Özge Özbekoğlu, Cengo-V

## Dear supporters,

Welcome to the Orchid Walk 2024. It is with enormous pride and pleasure that this is our record-breaking 21st Anniversary and the 3rd time that Cancer Research Foundation (KAV) and Suleyman Cengiz Eminoğlu Foundation (Cengo-V) are collaborating in organizing the Walk. In fact, the two foundations, both registered charities, are now closely aligned and share their common mission of raising awareness and helping people manage their cancer and enjoy life. This is also a beautiful example of how two serious organizations involved in cancer can collaborate effectively. We would like to see more of such well-meant collaborations. In the modern world, cancer is everyone's problem! KAV is the only registered charity in the TRNC dedicated to doing research on cancer. The research covers a wide range of topics from nanotechnology to novel drug development to environmental issues. In this Progress Report, you can see the progress made by our scholars as well as senior scientists.

Some of KAV-supported research is carried out in collaboration with the Pro Cancer Research Fund (PCRF) and Imperial College London in the UK. This year has seen the publication of our flagship review paper on Ranolazine, the drug that we have repurposed for stopping the spreading of cancer, the main cause of death from cancer. The paper was published in the British Journal of Cancer in the Nature portfolio. If you would like to read this landmark paper, it can easily be accessed here:

<https://www.nature.com/articles/s41416-024-02622-w>

We now expect to trial Ranolazine initially against triple-negative breast cancer and hormone-resistant prostate cancer. Hopefully, neuroblastoma will follow soon. We also have a monoclonal antibody ('magic bullet') that complements Ranolazine and extends the therapeutic potential to immunotherapy including cancer vaccines. Altogether, these are exciting times in our research, along with the progress being made in the rest of oncology.

The primary principle of KAV and Cengo-V is to invest in people, help develop human potential and the well-being of people of all ages. Our investment in people will continue and we are hoping to award one or two more PhD scholarships in the near future.

Medical research takes a long time to produce results that can be applied in the clinic. In our case, it has taken 25 years to get here, over all those years of careful experiments and peer-review. None of it would have been possible with the dedicated efforts and support of many, many people including our volunteers, young researchers and the public at large (our walkers and non-walkers)! We are grateful to them all.

With our heartfelt thanks and best wishes,

Mustafa B A Djamgoz, Chairman and Trustee, KAV;  
Emeritus Professor (Cancer Biology and Neurobiology),  
Imperial College London, UK.

Özge Özbekoğlu, Chairman and Trustee, Suleyman  
Cengiz Eminoğlu Foundation (Cengo-V)

## Bilimsel Yayınlarımız / Our Scientific Publications (2022-2024)

Djamgoz MBA.

Ranolazine: a potential anti-metastatic drug targeting voltage-gated sodium channels.

Br J Cancer. 2024 Feb 29. doi: 10.1038/s41416-024-02622-w.

Rizaner N, Fraser SP, Gul IB, Purut E, Djamgoz MBA, Altun S Lidocaine Inhibits Rat Prostate Cancer Cell Invasiveness and Voltage-Gated Sodium Channel Expression in Plasma Membrane.

J Membr Biol. 2024 Apr;257(1-2):17-24. doi: 10.1007/s00232-023-00302-z.

Tattıslu S, Ozgor E, Kavaz D, Djamgoz MBA.

Honeybee Silk and Chitosan: A Promising Biocomposite for Wound Healing Applications.

J. Med. Biol. Eng. (2024). <https://doi.org/10.1007/s40846-024-00853-z>

Keleş D, Sipahi M, İnanç-Sürer Ş, Djamgoz MB, Oktay G. Tetracaine downregulates matrix metalloproteinase activity and inhibits invasiveness of strongly metastatic MDA-MB-231 human breast cancer cells.

Chem Biol Interact. 2023 Nov 1;385:110730. doi: 10.1016/j.cbi.2023.110730.

Folcher A, Gordienko D, İamshanova O, .... Djamgoz M, Clezardin P, Monteil A, Prevarskaya N NALCN-mediated sodium influx confers metastatic prostate cancer cell invasiveness.

EMBO J. 2023 Jul 3;42(13):e112198. doi: 10.15252/embj.2022112198.

Identification of Cyprus propolis composition and evaluation of its antimicrobial and antiproliferative activities.

Tattıslu S. and Ozgur E. Food Sciences 2023. 102273

Quicke P, Sun Y, Arias-García M, Beykou M, Acker CD, Djamgoz MBA, Bakal C, Foust A.J.

Voltage imaging reveals the dynamic electrical signatures of human breast cancer cells.

Commun Biol. 2022 Nov 11;5(1):1178. doi: 10.1038/s42003-022-04077-2.

Djamgoz MBA

Combinatorial Therapy of Cancer: Possible Advantages of Involving Modulators of Ionic Mechanisms.

Cancers (Basel). 2022 May 30;14(11):2703. doi: 10.3390/cancers14112703.

Anti-invasive effects of minoxidil on human breast cancer cells: combination with ranolazine.

Qiu S, Fraser SP, Pires W, Djamgoz MBA.

Clin Exp Metastasis. 2022 Aug;39(4):679-689. doi: 10.1007/s10585-022-10166-7.

Djamgoz MBA

Ion Transporting Proteins and Cancer: Progress and Perspectives.

Rev Physiol Biochem Pharmacol. 2022;183:251-277. doi: 10.1007/112\_2021\_66.

Djamgoz MBA

Comments on: Antiepileptic drugs and prostate cancer risk in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer.


Int J Cancer. 2022 Apr 1;150(7):1212-1213. doi: 10.1002/ijc.33890.

## REVIEW ARTICLE OPEN



## Translational Therapeutics

# Ranolazine: a potential anti-metastatic drug targeting voltage-gated sodium channels

Mustafa B. A. Djamgoz<sup>1,2</sup> 

© The Author(s) 2024

**BACKGROUND:** Multi-faceted evidence from a range of cancers suggests strongly that de novo expression of voltage-gated sodium channels (VGSCs) plays a significant role in driving cancer cell invasiveness. Under hypoxic conditions, common to growing tumours, VGSCs develop a persistent current ( $I_{NaP}$ ) which can be blocked selectively by ranolazine.

**METHODS:** Several different carcinomas were examined. We used data from a range of experimental approaches relating to cellular invasiveness and metastasis. These were supplemented by survival data mined from cancer patients.

**RESULTS:** In vitro, ranolazine inhibited invasiveness of cancer cells especially under hypoxia. In vivo, ranolazine suppressed the metastatic abilities of breast and prostate cancers and melanoma. These data were supported by a major retrospective epidemiological study on breast, colon and prostate cancer patients. This showed that risk of dying from cancer was reduced by ca.60% among those taking ranolazine, even if this started 4 years after the diagnosis. Ranolazine was also shown to reduce the adverse effects of chemotherapy on heart and brain. Furthermore, its anti-cancer effectiveness could be boosted by co-administration with other drugs.

**CONCLUSIONS:** Ranolazine, alone or in combination with appropriate therapies, could be reformulated as a safe anti-metastatic drug offering many potential advantages over current systemic treatment modalities.

*British Journal of Cancer*; <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02622-w>

**BACKGROUND**

Most cancers are carcinomas and, overall, the main cause of death from cancer is metastasis which necessitates systemic treatment. Although advances are constantly being made in the clinical management of metastatic disease, several limitations remain especially as regards early, functional diagnosis, and effective and durable therapies with minimum side effects. A relatively recent development in oncology is the discipline of ‘cancer neuroscience’ [1]. This involves (i) using neuroscience concepts and techniques to understand the intricacies of the cancer process drawing benefits from several decades of research on the nervous system and (ii) aiming to exploit cancer’s ‘neuronal’ properties to combat the disease. Cancer neuroscience falls into two broad areas: extrinsic and intrinsic. *Extrinsic* refers to the fact that many tumours are under the influence of the nervous system, either directly (through innervation) or indirectly (via circulating neurochemicals). This aspect has been reviewed extensively elsewhere [2] and is not considered further here. *Intrinsic* relates to the carcinomas’ inherent ‘neuronal’ characteristics [3]. The latter include the expression of molecular mechanisms like neuronal cell adhesion molecule, neurone-restrictive silencing factor and voltage-gated ion channels.

We have discovered that (i) cancer cells that are capable of metastasis have electrically excitable membranes and (ii) it is the

electrical excitation that makes cancer cells aggressive, hyperactive, invasive and, ultimately, metastatic; we call this the ‘Celex Model’ (celex = cellular excitability) [4]. At the core of this novel phenomenon is de novo expression of voltage-gated sodium channels (VGSCs) accompanied by downregulation of outward currents due mainly to the activity of voltage-gated potassium channels. This combination enables cancer cells to generate tetrodotoxin (TTX)-sensitive, all-or-none action potentials (APs). The latter are normally associated with the so-called ‘excitable’ tissues of the body such as nerves and muscles. Ribeiro et al. revealed using micro-electrode array recordings that human breast cancer MDA-MB-231 cells were spontaneously active with APs blocked by TTX [5]. In vivo, also, McCallum et al. showed that APs could be recorded superficially from mouse 4T1 breast tumours [6]. Although some of these APs could be coming from the nerve input to the tumour, it was likely that intrinsic tumour activity was involved [6].

The primary role of VGSCs is to facilitate influx of sodium which cells use for a range of physiological and metabolic role [7, 8]. In line with functional VGSC expression, the level of sodium in several tumour types (detected, for example, by clinical <sup>23</sup>Na-MRI) has been shown to be significantly higher than in corresponding normal tissues [9, 10]. At the cellular level also, the intracellular sodium concentration is higher than normal, and this is reduced

<sup>1</sup>Department of Life Sciences, Imperial College London, South Kensington Campus, London SW7 2AZ, UK. <sup>2</sup>Biotechnology Research Centre, Cyprus International University, Haspolat, Nicosia, TRNC, Mersin 10, Türkiye. <sup>✉</sup>email: m.djamgoz@imperial.ac.uk

# KAV Bursiyeri Sual Tatlısulu'nun yeni makalesi


## The new paper of Sual Tatlısulu, one of the KAV scholars

Journal of Medical and Biological Engineering  
<https://doi.org/10.1007/s40846-024-00853-z>

ORIGINAL ARTICLE



## Honeybee Silk and Chitosan: A Promising Biocomposite for Wound Healing Applications

Sual Tatlısulu<sup>1,2,3</sup>  · Erkay Ozgor<sup>3,4</sup> · Doga Kavaz<sup>1,2</sup> · Mustafa B. A. Djamgoz<sup>2,5</sup>

Received: 9 November 2023 / Accepted: 15 February 2024  
© Taiwanese Society of Biomedical Engineering 2024

### Abstract

**Purpose** Biopolymeric materials, especially composites, are extensively used as wound healing scaffolds in tissue engineering due to their ability to mimic the essential properties of the native tissue. This research aims to investigate the usability of honeybee silk (HS), which could be an alternative silk source to silkworm silk, in tissue engineering (TE) applications. HS, which has not been used in scaffold fabrication, and chitosan (CH), frequently used in TE, were combined to produce a novel and cost-effective biocompatible CH–HS scaffold.

**Methods** HS, CH and CH–HS were characterized using XRD, FTIR and SEM to determine structure and functional groups. SEM analysis was performed for different CH concentrations (0.5%, 1% and 2%) and different ratios of CH:HS (1:2, 1:1 and 2:1, respectively). The antioxidant properties, antibacterial activity and as well as biofilm formation and ability to destroy mature biofilm activity of HS and CH–HS were shown. The human breast cancer MDA-MB231 cells were used to investigate possible effects on cell viability proliferation.

**Results** The smallest pore size was determined to be 70.7  $\mu\text{m}$  on average at a ratio of 1:1 at 1% CH concentration. The antioxidant properties of HS and CH–HS were shown. The CH–HS showed antibacterial activity against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*, as well as inhibition of biofilm formation and destruction of mature biofilm. Additionally, the MDA-MB-231 cells appeared significantly elongated and denser when seeded on the CH–HS over 24 h and 48 h.

**Conclusion** This study demonstrated the usability of honeybee silk, a promising but underutilized material, tissue engineering and its potential for future studies. Considering the materials used and our promising results, the synthesized CH–HS scaffold was observed to have microbiological and cellular effects that may be useful in future biomedical applications for wound healing.

**Keywords** Bee silk · Chitosan · Tissue engineering · Wound healing

## 1 Introduction

Tissue engineering (TE) is a rapidly growing area that combines disciplines such as biology, engineering and medicine to create functional biologically active materials [1, 2]. A basic aim of TE is to develop therapeutic materials that can replace or repair damaged or diseased tissues using natural or synthetic materials, cells and signaling molecules. This approach has the potential to revolutionize medicine by offering new treatments for a wide range of diseases, injuries and congenital defects [3–7]. More specifically, TE is being explored for wound healing [8] and plastic surgery [9].

Tissue engineers use biocompatible materials with a variety of techniques to create scaffolds for wound healing, that mimic the structure and function of natural tissues [10, 11] and help to control cell behavior such as proliferation,

✉ Sual Tatlısulu  
suattatlisulu@gmail.com

<sup>1</sup> Bioengineering Department, Faculty of Engineering, Cyprus International University, Lefkosa, Mersin, 10, Nicosia, Turkey

<sup>2</sup> Biotechnology Research Centre, Cyprus International University, Lefkosa, Mersin 10, Nicosia, Turkey

<sup>3</sup> Cyprus Bee and Bee Products Research Centre, Cyprus International University, Lefkosa, Mersin, 10, Nicosia, Turkey

<sup>4</sup> Molecular Biology and Genetics Department, Cyprus International University, Lefkosa, Mersin, 10, Nicosia, Turkey

<sup>5</sup> Department of Life Sciences, Imperial College London, London SW7 2AZ, UK



## KAV Destek Grubu CRF Support Group

Sevinç Miralay (Başkan)	Mustafa Çavuşoğlu
Ali Behzat Özçete	Mustafa Kanizi
Aslı Şadi	Nurten Aşına Amca
Elif A. Tunca	Pembe Sorel
Ertan Akün	Peyman İnce
Fehime Alasya	Rezan Fahrioğlu Yamacı
Günnur Koçer	Sabire Camgöz
Hayriye Sporcuoğlu	Sual Tatlısulu
Hülya Kasap	Zehra Fahrioğlu
İmge Tonyalı	
Merve Direktör	

**Vakfın seri işlerini yapan gönüllülere candan minnettarız. Gruba katılmak isteyenler bizimle iletişim kurabilirsiniz.**

We are grateful to the volunteers for working vigorously. Please contact us if you would like to join the Group.

### Bize nasıl ulaşabilirsiniz / How to reach us

**Tel:** 0548 868 0511 - 0548 863 4929

**Adres:** Ali Rıza Efendi Cad. Vakıflar İşhanı Kat: 1 No: 2 Ortaköy

[www.kanserarastirmavakfi.org](http://www.kanserarastirmavakfi.org)

<https://www.facebook.com/groups/kanserarastirmavakfi/>

[https://youtube.com/channel/UCoJMQqjfcyZeY4j-\\_yfYvvg](https://youtube.com/channel/UCoJMQqjfcyZeY4j-_yfYvvg)

<https://instagram.com/kanserarastirmavakfi?igshid=ZDdkNTZiNTM=>

## KAV'a Online Bağış yapabilirsiniz!

You can now donate KAV online!

KAV'a bağışlarınızı artık Innovia'nın Paynet güvenli ödeme sistemi kullanarak geliştirdiği websitemizden yapabilirsiniz.

[kanserarastirmavakfi.org](http://kanserarastirmavakfi.org)



You can now donate KAV through our website developed by Innovia using Paynet secure payment system.

[Kanserarastirmavakfi.org](http://Kanserarastirmavakfi.org)



## KAV'a nasıl destek olabilirim?

How can I support KAV?

**KAV'a bağışlarınız için:**

- 20 TL bağış için 5228'e boş SMS gönderebilirsiniz
- Aylık düzenli bağış için ABONE KAVmiktar (miktar: 20, 30, 50, 100, 150) yazıp 4271'e gönderebilirsiniz
- Asbank 14-304-9217
- Credit West Bank  
CT4213609415000000100033953

**Kumbaralarımız:**

Ada çapında 55 adet kumbaramız bağışlarınızı bekliyor:  
Süpermarketler (20 adet)  
Bankalar (21 adet)  
Kitapevleri (7 adet)  
Pastahaneler (3 adet)

**For donations:**

- For 20 TL donation you can send a SMS to 5228 from all operators
- For regular donations, please text ABONE KAVmiktar - the amount you would like to donate (amount: 20, 30, 50, 100,150) to 4271
- Asbank 14-304-9217
- Credit West Bank  
CT4213609415000000100033953

**Moneyboxes:**

55 moneyboxes placed all around the island are expecting your donations  
Supermarkets (20 pieces)  
Banks (21 pieces)  
Bookstores (7 pieces)  
Patisseries (3 pieces)

## Yaşam tarzı değişiklikleri ile kanseri önleme!

Nereyede her iki kişiden birine yaşamları boyunca bir çeşit kanser teşhisi konulacağı artık kesinleşmiştir. Amerikan Kanser Araştırmaları Derneği'nin en son Kanser İlerleme Raporu'na göre, her 10 kanser vakasından yaklaşık 4 ü önlenilebilir risk faktörleriyle ilişkilidir. İyi haber şu ki, kanser riskinizi azaltabilecek yaşam tarzı değişiklikleri yapmak için hiçbir zaman geç değildir ve bu değişikliklerin karmaşık olması gerekmez. Burada, kanseri önlemeye yardımcı olduğu kanıtlanmış 3 temel yaşam tarzı değişikliğini savunuyoruz. Bunlar,

1. Tütün
2. Alkol
3. Obezite

Tütün, alkol ve obezite kansere yakalanma riskini artırabilir.

1. Tütün: İçimi vücudun hemen her bölgesinde kanserle güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Tütün yaklaşık 7.000 kimyasal madde üretir ve bu kimyasalları sağlığınızda vücudunuzda 36 trilyon hücrede değişikliğe neden olur! Hücrelerdeki bu değişikliklerin etkisi kansere yol açabilir. Sigara içmek ayrıca bağışıklık sisteminizi zayıflatarak kanser hücreleriyle savaşmanızı zorlaştırır. Kanser riskinizi azaltmanın en iyi yollarından biri hiçbir şekilde tütün kullanmamaktır. Sigarayı bırakmak için hiçbir zaman geç değildir. Örneğin sigarayı bıraktıktan sonra kanser riski azalır ancak bu zaman alır. Örneğin, akciğer kanseri riski sigarayı bıraktıktan 10 - 15 yıl sonra ancak yarı yarıya düşer.

2. Alkol: Alkol tüketimi meme, baş ve boyun, yemek borusu ve kolorektal kanser riskini artırır. Alkol tüketiminin her seviyesinde kanser riski vardır, ancak daha ağır içiciler daha hafif içicilere göre daha yüksek kanser riskine sahiptir.

3. Obezite: Son olarak, fazladan kilo almak kanser riskinizi çeşitli şekillerde artırabilir. Fazla vücut ağırlığı östrojen ve insülini artırır, bu da hücrelerin bölünme hızını artırabilir ve bu da kanser riskini artırabilir. Aşırı vücut ağırlığı aynı zamanda enfamasyonla da ilişkilidir ve kronik enfamasyon kanser gelişimi için bilinen bir risk faktörüdür. Bariatrik cerrahinin meme, endometriyal ve prostat gibi hormonlarla ilişkili kanserlerin yanı sıra pankreas ve kolorektal kanser riskini azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, insanların atabileceği daha az sert adımlar da vardır. Diyet ve egzersiz düşündüğümüzde, kilo vermeye yönelik küçük sürdürülebilir adımlar en etkili olanlardır.

## Preventing cancer with lifestyle changes!

It is now well established that almost one in two people will be diagnosed with some form of cancer during their lifetime. According to the latest Cancer Progress Report from the American Association for Cancer Research, about 4 out of 10 cancer cases are associated with preventable risk factors. The good news is that it is never too late to make lifestyle changes that can decrease your risk of cancer, and such changes need not be complicated. Here, we advocate 3 basic lifestyle changes proven to help prevent cancer. These are:

1. Tobacco
2. Alcohol
3. Obesity

Tobacco, alcohol and obesity can all increase the risk of developing cancer.

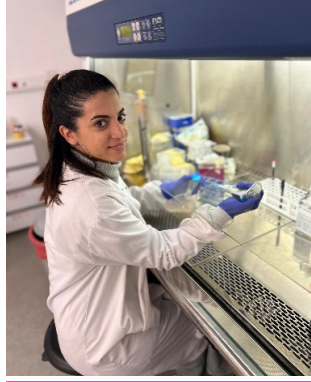
1. Tobacco: Smoked tobacco is strongly linked to cancer in almost every part of the body. Smoked tobacco produces about 7,000 chemicals, and when you inhale those chemicals in your body, they cause alterations in your body's cells of which there are 36 trillion! It is the impact of those alterations in the cells that can lead to cancer. Smoking also weakens your immune system, making it harder to fight cancer cells. One of the best ways to lower your cancer risk is to not use any kind of tobacco. It is never too late to stop smoking. The risk for cancer after quitting cigarette smoking, for example, goes down but it takes some time. For example, the risk of lung cancer drops by half 10 to 15 years after stopping smoking.

2. Alcohol: Consuming alcohol increases the risk of breast, head and neck, esophageal, and colorectal cancers. At every level of alcohol consumption, there is cancer risk, but heavier drinkers have higher cancer risk than lighter drinkers.

3. Obesity: Finally, packing on extra kilos pounds can increase your risk of cancer in several ways. Excess body weight increases estrogen and insulin, which can increase the rate at which cells divide, and this can increase the risk for cancer. Excess body weight is also associated with inflammation, and chronic inflammation is a known risk factor for the development of cancer. Bariatric surgery has been shown to decrease risk of hormone-related cancers such as breast, endometrial and prostate, as well as pancreatic and colorectal cancers. However, there are less drastic steps people can take. Small sustainable steps toward weight loss are the most effective when we think about diet and exercise.

### Original source (Mayo Clinic):

[https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/can-you-prevent-cancer-with-lifestyle-changes/?mc\\_id=us&utm\\_source=pes&utm\\_medium=e&utm\\_content=engagement&utm\\_campaign=mayoclinic&geo=national&placementsite=enter-prise&invsr=patloy&cauid=122853](https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/can-you-prevent-cancer-with-lifestyle-changes/?mc_id=us&utm_source=pes&utm_medium=e&utm_content=engagement&utm_campaign=mayoclinic&geo=national&placementsite=enter-prise&invsr=patloy&cauid=122853)



Peyman Pınar İnce

## Meme Kansere Yeni Bir İlaç Tedavisi Yaklaşımı

Peyman, lisans ve yüksek-lisans eğitimini sırasıyla İngiltere'de University of Nottingham ve Imperial College London da tamamladı. Eğitimlerini, Biyokimya ve Moleküler Tıp üstüne tamamlayan Peyman, ardından doktora eğitimi için adaya geri döndü ve Kanser Araştırma Vakfı'nın sağladığı eğitim bursu ile Uluslararası Kıbrıs Üniversitesinde (UKÜ) eğitimine devam ediyor. Şu anda Prof. Dr. Mustafa Camgöz ile birlikte onun meme kanseri ekibinde, UKÜ bünyesinde bulunan Biyoteknoloji Araştırma Merkezinde (BRC) çalışmalar yapmaktadır. Doktora projesini, kanser alanında kapsamlı deneyimi bulunan Yrd. Doç. Dr. Nahit Rizaner ve nanoteknoloji alanında uzman olan Doç. Dr. Doğa Kavaz danışmanlığında gerçekleştirmektedir.

Doktora projesinin amacı, bir VGSC kalıcı akım engelleyicisi olan Eleclazine'in anti-metastatik potansiyelini doğrulamak ve etki mekanizmalarını karakterize etmektir. Araştırma kapsamında, test edilen bileşiğin potansiyelini ve/veya özgüllüğünü arttırmak için nanoteknolojik yaklaşımlar kullanılır. Bu araştırma ile kanserle yaşamayı kolaylaştırabilecek bir terapi geliştirilmesi hedefleniyor.

Göğüs kanseri hücreleri de dahil olmak üzere tümör hücrelerinde fonksiyonel voltaj kapılı sodyum kanallarının (VGSC'ler) birkaç alt tipi vardır (Fraser ve diğerleri, 2021; Yamaci ve diğerleri, 2017). Bu kanallar kanser hücrelerinin elektriksel olarak uyarılabilir olmasını sağlar ve bu nedenle metastaz ile ilişkilidir (Onkal ve Djamgoz, 2009). Eleklazine, VGSC kalıcı akımını bloke eder ve bu nedenle bir anti-metastatik ilaç görevi görebilir (Fraser ve diğerleri, 2021) (Şekil 1).

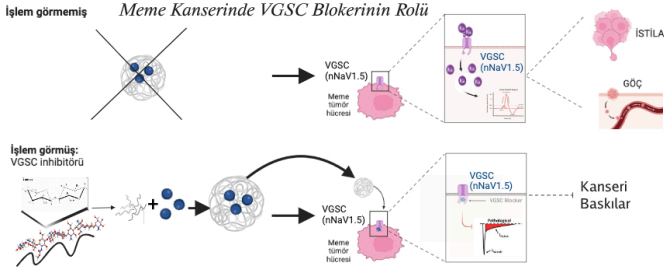
## A Novel Drug Treatment Approach to Breast Cancer

Peyman completed her undergraduate and graduate education at the University of Nottingham and Imperial College London in England, respectively, and she is continuing her PhD at the Cyprus International University (CIU) in her home country, TRNC, with the education scholarship provided by the Cancer Research Foundation. Completing her education on Biochemistry and Molecular medicine, Peyman continued working at the Biotechnology Research Centre (BRC) within CIU with Prof. Mustafa Djamgoz and his team in the field of breast cancer. The research was carried out under the supervision of Asst. Prof. Dr. Nahit Rizaner, who has extensive experience in cancer research and Assoc. Prof. Dr. Doğa Kavaz, who is an expert in nanotechnology.

Aim of this PhD thesis is to validate the anti-metastatic potential of a pharmacological agent on the metastatic properties of breast cancer cells and to characterize its mechanism of action. In addition, nanotechnological techniques are used to increase the potency and/or specificity of the tested compound. Through this research, it is aimed to develop a therapy that can make living with cancer easier.

As it is known from the literature, there are many functional voltage-gated sodium channels in tumor cells especially in the breast as well as nerve cells (Fraser et al, 2021; Yamaci et al, 2017). Since these channels are responsible for excitability and action potential propagation, they are associated with the metastasis of tumor cells (Onkal & Djamgoz, 2009). It is thought that Eleclazine, reduces the late sodium current of the channel and thus prevents metastasis by blocking the voltage-gated sodium channels on the breast tumor cells (Fraser et al, 2021) (Figure 1).

## VGSC blokerinin meme tümörleri üzerindeki potansiyel etki mekanizması Role of VGSC Blocker on Breast cancer



**Şekil 1:** Şekil, herhangi bir tedavi olmaksızın, göğüs tümörlerinde bulunan VGSC kanallarının, uyarılabilirlik ve aksiyon potansiyeli yayılımından sorumlu olduğunu ve göç, istila gibi pro-metastatik özelliklere yol açtığını göstermektedir. Öte yandan, meme tümörü üzerindeki VGSC kanallarının hedeflenip bloke edilmesiyle kalıcı sodyum akımının bloke edileceğini, dolayısıyla pro-metastatik özelliklerin baskılanacağını ve kanserin baskılanacağını da gösteriyor.

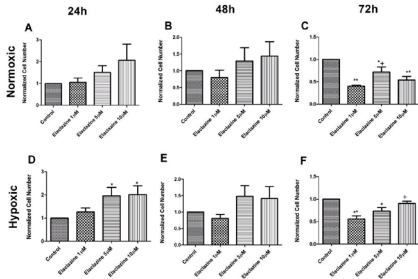
Bu hipotezi test etmek için önce hem normoksik hem de hipoksik koşullar altında 3 farklı dozda Eleclazine kullanarak meme kanseri hücreleri üzerinde toksisite testleri yapıldı. Hücre canlılığının normoksida 24 saat sonra azaldığı, buna karşın hipoksi altında karşılaştırılabilir dozlar test edildiğinde hücre canlılığının %99'un üzerinde olduğu gözlemlendi (Şekil gösterilmemiştir). Bu sonuçlar, ilacın toksik olmayan dozlarının diğer testlerde kullanılmasının belirlenmesini sağladı. Daha sonra kalorimetrik bir deney kullanılarak hücresel çoğalma incelenmiştir. Sonuçlar şu şekildedir; 48 saate kadar Eleclazine'in etkisizliği nedeniyle hücre sayılarında genel bir artış eğilimi vardır, 48 saat sonra 1µM Eleclazine tedavisi hücre sayılarında azalma göstermeye başlar ve 72 saat sonra tüm dozlarda hem normoksi hem de hipoksi altındaki kontrollerle karşılaştırıldığında hücre sayılarında önemli bir azalma gözlemlenebilir. (Şekil 2). Sitotoksikite ve proliferasyonu kontrol ettikten sonra, ilaç umut vaat etti, bu nedenle ilacın hücrelerin hareketini yavaşlatmada da ve göç özelliğinde de etkili olup olmadığını kontrol etmek için, sırasıyla deneyin başlangıcında çizilen yaraları ne kadar hızlı tamir ettiğini karşılaştırarak, ilacın motilite testlerini tamamladık ve sonra yapay bir zardan ne kadar hızlı göç ettiklerine baktık. Sonuçlar, hücrelerin yarayı kontrol hücrelerinden daha yavaş tamir edebildiğini (Şekil 3) ve göç eden hücre sayılarının azaldığını (Şekil 4) gösterdi.

### Figure 1: Potential mechanism of action of encapsulated VGSC blocker on breast tumors

Figure illustrates that without any treatment, VGSC channels found on breast tumours are responsible for excitability and action potential propagation, leading to pro-metastatic properties such as migration and invasion. On the other hand, the figure also shows that by targeting and blocking the VGSC channels on breast tumor, persistent sodium current would be blocked, hence pro-metastatic properties would be inhibited and cancer would be suppressed.

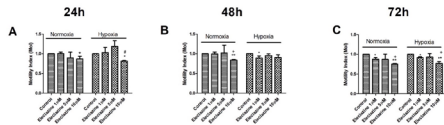
To prove this, first of all, toxicity tests were performed on breast cancer cells using three (3) different doses in both normoxic and hypoxic environments. As a result, cell viability was shown to be decreased to 80% after treatments in normoxic environment whereas cell viability was above 99% when same doses were used in hypoxic environment (Figure not shown). Accordingly, non-toxic doses of the drug were determined to be used in other tests.

Afterwards, the effect of Eleclazine on cell proliferation was examined and the results of the proliferation experiments are as follows: Up to 48hr, there is a general increasing trend in the cell numbers due to inefficiency of Eleclazine. After 48hr, 1µM Eleclazine treatments starts to show a decrease in the cell numbers and after 72hrs, a significant reduction can be observed at all doses in the cell numbers compared to the controls under both normoxia and hypoxia. This leads us to the conclusion that the Eleclazine decreases proliferation (Figure 2).



### Şekil 2: Eleclazine'in meme kanseri hücreleri üzerinde hem normoksik hem de hipoksik koşullar altında 72 saat boyunca proliferatif etkisi.

Çubuk grafik, 24 saat (normoksik, hipoksik), 48 saat (normoksik, hipoksik) ve 72 saat (normoksik, hipoksik) için tedaviden sonra hücre sayısını gösterir. Sonuçlar, ortalama  $\pm$  SEM olarak görüntülenir; Sonuçlar öğrenci t-testi kullanılıp analiz edilmiştir ve burada \* $p < 0,05$  ve \*\* $p < 0,005$ , (kontrol ile karşılaştırıldığında), + $p < 0,05$  ve ++ $p < 0,005$ , (1  $\mu$ M Eleclazine ile karşılaştırıldığında). Kontrol: tedavi yok.



### Şekil 3: Eleclazine'in 72 saatlik süre boyunca hem normoksik hem de hipoksik koşullar altında meme kanseri hücre hareketliliği üzerindeki rolü.

Eleclazine (1  $\mu$ M, 5  $\mu$ M ve 10  $\mu$ M) ile tedavi edildikten sonra meme kanseri hücrelerinin yara iyileşme sürecinin niteliksel analizine yer verilmektedir. Veriler, DMSO kontrolüne normalize edilmiş 72 saatlik süre boyunca (A-B-C) MDA-MB-231 hücrelerinin hareketlilik indeksi olarak temsil edilir ve ortalama  $\pm$  SEM ( $n \geq 3$ ) olarak görüntülenir; burada \* $p < 0,05$  ve \*\* $p < 0,005$ , kontrole kıyasla, 1  $\mu$ M Eleclazine ile karşılaştırıldığında + $p < 0,05$  ve ++ $p < 0,005$  ve 5  $\mu$ M Eleclazine ile karşılaştırıldığında # $p < 0,05$  ve Öğrenci t-testi kullanılarak analiz edildi.

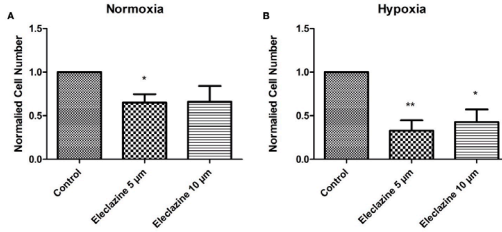
### Figure 2: Proliferative effect of Eleclazine on breast cancer cells under both normoxic and hypoxic conditions over 72hr period.

Bar chart shows the number of cells after treating for 24hrs (normoxic, hypoxic), 48hrs (normoxic, hypoxic) and 72hrs (normoxic, hypoxic). Results ( $n=3$ ) are displayed as mean  $\pm$  SEM ( $n \geq 3$ ) where \* $p < 0.05$  and \*\* $p < 0.005$  compared to control, + $p < 0.05$  and ++ $p < 0.005$  compared to 1  $\mu$ M Eleclazine and analysed using Student's t-test. Control: no treatment.

Since Eleclazine showed promise in cytotoxicity and proliferation, the effect of the drug on motility and migration was tested. The aim was to analyze if the Eleclazine is effective on slowing down the movement of the cells. In order to test motility of the cells, a wound was scratched and the speed of repair of the wound by the Eleclazine treated cells was measured. Migration rate of cells were tested by measuring the speed of migration from an artificial membrane. Results showed that Eleclazine treated cells were repaired the wound slower than that of the control cells (Figure 3) and number of migrated cell were reduced (Figure 4).

### Figure 3: Role of Eleclazine on breast cancer cell motility under both normoxic and hypoxic conditions over 72hr period.

Qualitative analysis of the wound healing progress of breast cancer cells after being treated with Eleclazine (1  $\mu$ M, 5  $\mu$ M and 10  $\mu$ M). Data is represented as motility index of MDA-MB-231 cells over 72hr period (A-B-C) normalized to DMSO control and are displayed as mean  $\pm$  SEM ( $n \geq 3$ ) where \* $p < 0.05$  and \*\* $p < 0.005$  compared to control, + $p < 0.05$  and ++ $p < 0.005$  compared to 1  $\mu$ M Eleclazine and # $p < 0.05$  compared to 5  $\mu$ M Eleclazine and analysed using Student's t-test.



#### Şekil 4: Eleclazine'in 72 saatlik süre boyunca hem normoksik hem de hipoksik koşullar altında meme kanseri hücre göçünde rolü.

Hücreler hipoksik ve normoksik koşullar altında yalnızca 24 saat boyunca DMEM (kontrol), DMSO kontrolü ve 5µM ve 10µM Eleclazine tedavisinde inkübe edilmiştir. Veriler DMSO kontrolüne göre normalize edilmiştir. Veriler DMSO kontrolüne göre normalize edilmiş ve öğrencinin t-testi kullanılarak analiz edilmiştir ve ortalama  $\pm$  SEM ( $n \geq 3$ ) olarak sunulmuştur; burada \* $p < 0,05$  ve \*\* $p < 0,005$ , kontrol ile karşılaştırıldığında) 'Kitosan' ve 'karboksi-metil-Kitosan' adı verilen bir madde kullanılarak, tümöre ulaştığında salınması için kullanılacak ilacın içeri yüklenmesini sağlamak için nano-partiküller başarıyla sentezlenmiştir. (Mohammed, M.A. ve ark. 2017). Kitosan ve karboksi-metil Kitosan nanoparçacıkları sırasıyla 1µm ve 0.2µm'den küçük, yaklaşık 36,37 mV zeta potansiyelleri ile başarılı bir şekilde tasarlanmıştır (Şekil gösterilmemiştir). Nanopartiküllerin oluşumu ayrıca FTIR ve XRD verileri ile karakterize edildi (Şekil gösterilmemiştir).

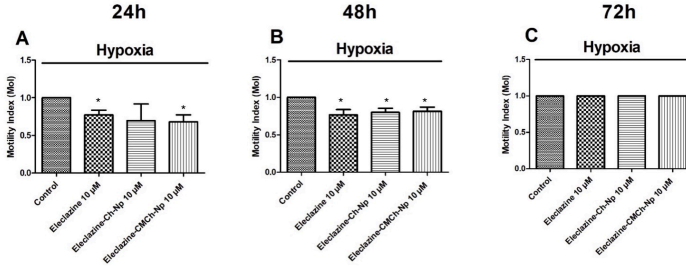
Sonraki deneysel aşamalarda, ilaç nanopartiküllere yüklendi ve salım testleri yapıldı. İlacın %100'ü 10 gün içinde her iki nanopartikülden de salınmay başardı (Şekil gösterilmemiştir). Daha sonra son olarak ilacı nanoteknolojiyle birleştirerek test ettik. Nihai hedefimiz ilacın kendi başına olduğu kadar etkili olup olmayacağını öğrenmektir. Sonuçlar başarılıydı ve kapsüllenmiş ilaç, 48. saatte hücrelerin hareketlilik indeksinde umut verici önemli azalmalar gösterdi (Şekil 5), bu da Eleclazine'in bir kısmının hücrelerden salınıp etki edebildiği anlamına geliyor. Dolayısıyla ilaç tedavisi ve nanoteknolojinin bu kombinasyonu gelecek vadede bir çözüm olabilir.

#### Figure 4: Role of Eleclazine on breast cancer cell migration under both normoxic and hypoxic conditions over 72hr period.

Cells were incubated in DMEM only (control), DMSO control and 5, and 10µM Eleclazine treatment for only 24h under hypoxic and normoxic conditions. Data is normalized to DMSO control and analysed using the student's t-test and presented as mean  $\pm$  SEM ( $n \geq 3$ ) where \* $p < 0.05$ , and \*\* $p < 0.005$  when compared to the control). According to the bar graph, migrated cell numbers are reducing with increasing dosage and more in hypoxia.

In the next phase of my PhD thesis, by using a substance called 'Chitosan' and 'carboxy-methyl-Chitosan' nano-particles were designed to enable drug loading inside which will then be used to release the drug when it reaches the tumor. Chitosan and carboxy-methyl Chitosan nanoparticles were successfully designed smaller than 1µm and 0.2µm respectively with zeta potentials approximately around 36,37 mV (Figure not shown). Formation of nanoparticles were further characterized by FTIR and XRD data (Figure not shown).

In the next experimental stages, Eleclazine was loaded in nanoparticles and release tests were performed. 100% of the drug was able to release from both nanoparticles within 10 days (Figure not shown). Then finally, we tested the drug by combining it with nanotechnology which was the ultimate goal to find out if the drug will be as effective as it was on its own. The results were successful and encapsulated Eleclazine showed significant reductions in motility index of the cells at 48th hour (Figure 5). These results show that Eleclazine was released from the cells and act upon the cells.



### Şekil 5: Eleclazine'in 72 saatlik süre boyunca hem normoksik hem de hipoksik koşullar altında meme kanseri hücre göçünde rolü.

Veriler, yalnızca hipoksik koşullar altında (A, B, C) 72 saatlik bir süre boyunca MDA-MB-231 hücrelerinin hareketlilik indeksi olarak sağlanmış ve uygun kontrollere göre normalleştirilmiştir. (Eleclazine'in normalizasyonu DMSO kontrolüne; Elc-Ch-Np'nin Ch-Np'ye ve Elc-CMCh-Np'nin CMCh-Np'ye normalizasyonudur.) Veriler, öğrenci t-testi kullanılarak analiz edildi ve ortalama  $\pm$  SEM olarak sunuldu ( $n \geq 3$ ) burada \* $p < 0,05$  ve \*\* $p < 0,005$  (kontrol ile karşılaştırıldığında).

### Figure 5: Effect of Eleclazine with and without encapsulation into chitosan (Ch-Np) and carboxymethyl-chitosan (CMCh-Np) on MDA MB 231.

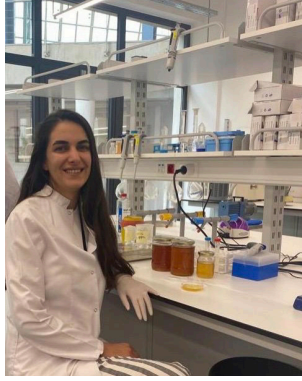
Data is provided as the MDA-MB-231 cells' motility index over a 72-hour period under hypoxic condition only (A, B, C), normalized to the appropriate controls. (The normalization of Eleclazine is to DMSO control; that of Elc-Ch-Np to Ch-Np and Elc-CMCh-Np to CMCh-Np.) The data were analysed using the student's t-test and presented as mean  $\pm$  SEM ( $n \geq 3$ ) where \* $p < 0.05$ , and \*\* $p < 0.005$  when compared to the control

With this study, we can conclude that the combination of Eleclazine therapy and nanotechnology can be a promising future solution.

## References

- Onkal, R. and Djamgoz, M. B. A. (2009) 'Molecular pharmacology of voltage-gated sodium channel expression in metastatic disease: Clinical potential of neonatal Nav1.5 in breast cancer', *European Journal of Pharmacology*. Elsevier B.V., 625(1–3), pp. 206–219. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.08.040.
- Fraser, S. P. et al. (2021) 'Neonatal Na V 1.5: Pharmacological distinctiveness of a cancer related voltage gated sodium channel splice variant', *British Journal of Pharmacology*. doi: 10.1111/bph.15668.
- Yamaci, R. F. et al. (2017) 'Neonatal Nav1.5 protein expression in normal adult human tissues and breast cancer', *Pathology Research and Practice*. Elsevier GmbH., 213(8), pp. 900–907. doi: 10.1016/j.prp.2017.06.003.
- Mohammed, M. A. et al. (2017) 'An overview of chitosan nanoparticles and its application in non-parenteral drug delivery', *Pharmaceutics*, 9(4). doi: 10.3390/pharmaceutics9040053.





Sual Tatlısulu, BSc MSc

## Bal Arısı İpeği ve Kitosan: Yara İyileştirme Uygulamaları İçin Gelecek Vaat Eden Bir Biyokompozit

## Honeybee Silk and Chitosan: A Promising Biocomposite for Wound Healing Applications

Sual Tatlısulu 1994 yılında Girne'de doğdu ve lise öğrenimini 19 Mayıs Türk Maarif Koleji'nde gördü. Lisans eğitimini 2016 yılında Hacettepe Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nde tamamladı. Alanında uzmanlaşmış bir medikal laboratuvarında iki yıl boyunca mesteki deneyim ve saha becerileri kazandı. Yüksek lisansını ise Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi'nde (UKÜ) 2019 yılında tamamladı ve yüksek lisans eğitimi sırasında UKÜ Temel ve İnsani Bilimler Bölümü'nde araştırma görevlisi olarak çalıştı. Yüksek lisans tez projesinde, Kıbrıs propolisinin etanolik ekstraktlarının içeriği ve MCF-7 ve MDA-MD-231 insan meme kanseri hücreleri üzerindeki proliferatif etkileri üzerinde çalıştı.

Sual, bu deneyimlerden bir dizi değerli beceri kazandı. Bu beceriler arasında etkili iletişim ve sunum becerileri, ekip çalışması ve yönetim yeterlilikleri, problem analizi ve alternatif çözümler üretme yer almaktadır. Ek olarak Suat, fikir geliştirme, araştırma, etkili bilgi toplama, zaman yönetimi, organizasyon ve planlama, inisiyatif alma, analitik ve pratik problem çözme ve inovatif stratejiler geliştirme alanlarında da beceriler geliştirdi.

Doktora programına 2019 yılında UKÜ Biyomühendislik Anabilim Dalı'nda Kanser Araştırma Vakfı (KAV) bursiyeri olarak başladı. Ders gerekliliklerini, doktora yeterlilik sınavını ve doktora araştırmasını Biyoteknoloji Araştırma Merkezi'nde (BRC), Doç. Dr. ErKay Özgör danışmanlığında başarıyla tamamladı. Suat doktora araştırmasını alanında etkin bilimsel bir dergide araştırmasını tam metin olarak yayınladı (Tatlısulu, S., et al 2024).

Sual Tatlısulu was born in Kyrenia in 1994 and completed her high school education at 19 Mayıs Turkish Maarif College. She completed her undergraduate education in Biology at Hacettepe University in 2016. She gained professional experience and field skills for two years in a specialized medical laboratory. She completed her master's degree at the Cyprus International University (CIU) in 2019 and worked as a research assistant in the Department of Basic and Human Sciences during her master's studies. Her master's thesis project focused on the content of ethanolic extracts of Cyprus propolis and their proliferative effects on MCF-7 and MDA-MD-231 human breast cancer cells.

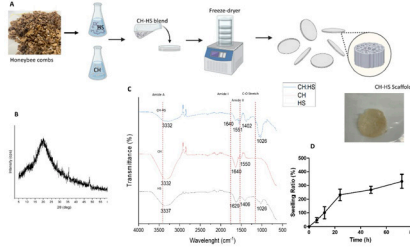
Sual gained a range of valuable skills from these experiences. These skills included effective communication and presentation abilities, teamwork and management proficiencies, and problem analysis and generation of alternative solutions. Additionally, Suat developed skills also in ideation, research, effective information gathering, time management, organization and planning, initiative-taking, analytical and practical problem-solving, and innovation strategy development. Suat began her doctoral program in the Department of Biomedical Engineering at CIU with a Cancer Research Foundation (KAV) scholarship in 2019. She successfully completed the course requirements, doctoral qualification exam and doctoral research at the Biotechnology Research Center (BRC) under the supervision of Assoc. Prof. Dr. ErKay Özgör. Suat published her PhD research in an influential scientific journal as a full text (Tatlısulu, S., et al 2024).

Kronik inflamasyon, belirli kanser türlerinin oluşumunu tetikleyebilir ve kanser oluşumunu doğrudan etkilemese de DNA hasarına ve diğer genetik değişikliklere neden olabilir. Kronik inflamasyonu önlemek için açık yaraların etkin yönetimi önemlidir. Sual, doktora projesi kapsamında yara iyileştirme ürünü olarak bir biyomateryal geliştirdi.

Bu araştırmada, yeni bir doku iskelesi üretilmiş ve yara iyileştirici ürün olma potansiyeli araştırılmıştır. Üretimde daha önce kullanılmamış bir polimer olan arı ipeği (HS) izole edilmiş ve CH-HS kompoziti (yapay ekstraselüler matris) oluşturmak için bilinen bir polimer olan kitosan (CH) ile birleştirilmiştir. Farklı konsantrasyonlarda üretilen ürünler Taramalı Elektron Mikroskobu, Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi ve X-ışınları Difraktometresi analizleri kullanılarak karakterize edilmiş, gözenek büyüklüğü ve şişme oranları da hesaplanarak hücre tutulumu için en uygun örnek seçilmiştir. Ardından, antimikrobiyal, antibiyofil, antioksidan ve sitotoksikite testleri yapılmıştır.

Chronic inflammation can trigger the formation of certain types of cancer, and although it may not directly affect cancer formation, it can cause DNA damage and other genetic changes. To prevent chronic inflammation effective management of open wounds is important. Sual has developed a biomaterial as a wound healing product in her PhD project.

In this research, a new scaffold was produced and investigated for its potential as a wound healing product. A previously unused polymer honeybee silk (HS) was isolated and combined with chitosan (CH), a known polymer, to produce CH-HS composite (an artificial extracellular matrix). Samples produced at different concentrations were characterized using Scanning Electron Microscope, Fourier Transform Infrared Spectroscopy, and X-Ray Diffraction analysis, and the most suitable sample for cell adhesion was selected by analysed the pore size and swelling ratios. Antimicrobial, antibiofilm, antioxidant, and cytotoxicity tests were then performed.



**Şekil 1:** CH-HS üretiminin şematik gösterimi (A) HS'nin XRD deseni  $2\theta=20.2^\circ$ 'de ipek fibroininin tipik kristal yapısını göstermektedir (B) ve CH, HS ve CH-HS kompozitinin FTIR spektrumları HS'nin fonksiyonel gruplarının belirgin piklerini göstermektedir (amide I=1629  $\text{cm}^{-1}$ ; amide II=1406  $\text{cm}^{-1}$ ) (C) 72 saat boyunca CH-HS'nin şişme oranı (D) (Tatlısulu et. al., 2024)

**Figure 1:** Schematic representation of the CH-HS production (A) XRD pattern of HS shows typical crystalline structure of silk fibroin at  $2\theta=20.2^\circ$  (B) and FTIR spectra of CH, HS and CH-HS composite shows distinctive peaks of functional groups of HS (amide I=1629  $\text{cm}^{-1}$ ; amide II=1406  $\text{cm}^{-1}$ ) (C) Swelling ratio of CH-HS for 72 h (D)

### Antimikrobiyal ve Antibiofilm Etkisi

Antimikrobiyal ve antibiofilm testlerinde, en yaygın enfeksiyona neden olan *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri kullanılmıştır. XTT kolorimetrik yöntemi kullanılarak yapılan antimikrobiyal test, üretilen ürünlerin her iki bakteri türüne karşı yüksek düzeyde antibakteriyel etkiye sahip olduğunu gösterdi. Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değeri, bu deneyin sonuçlarından belirlendi ve sub-MIC değerleri, biyofilm oluşumunun inhibisyonunu göstermek için kullanıldı. CH-HS, antimikrobiyal etkinin yanı sıra anti-biyofilm aktivitesi de gösterdi. Yara bölgesinin bakteri içermemesi ve biyofilm oluşturmaması yara iyileşmesi ve tedavisi için çok önemlidir.

### Antioksidan Etki

Aşırı ve kontrolsüz oksidatif stres, yara iyileşme sürecinde yer alan hücrelerin işlevini bozarak kronik iyileşmeyen yaralara neden olur. Oksidatif stres ve inflamasyon yakından ilişkili patofizyolojik süreçlerdir ve biri diğerini kolayca tetikleyebilmektedir. CH-HS ürününün antioksidan özelliğini belirlemek için DDPH serbest radikal analizi kullanıldı. Bunun için, kantitatif (dot-blot staining) ve kalitatif (scavenging aktivitesi) analizler yapılmıştır. Sonuçlarda %42'lik bir antioksidan aktivite saptanmıştır.

### In-vitro Sitotoksosite

Son olarak, CH-HS'nin hücre yapışması üzerindeki etkisini değerlendirmek için MDA-MD-231 hücreleri kullanıldı. Hücre canlılığı deneyi, hücre yoğunluğu ve hücre uzaması 48 saat boyunca incelendi. Ürün eklenmemiş kontrole kıyasla, CH-HS üzerine ekilen hücrelerin hücre yapışması ve proliferasyonun daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Ölü hücrelerin olmaması, CH-HS kompozitinin toksik olmadığını doğruladı.

### Anti-microbial and Anti-biofilm effect

*Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*, the most common bacteria causing infection, were used in antimicrobial and antibiofilm tests. The antimicrobial test using the XTT colorimetric method showed that the products produced had a high level of antibacterial activity against both types of bacteria. The minimum inhibitory concentration (MIC) value was determined from the results of this experiment, and sub-MIC values were used to demonstrate inhibition of biofilm formation. The CH-HS showed antibiofilm activity, besides the antimicrobial effect. It is crucial for wound healing and treatment that the wound area is free of bacteria and that it does not form biofilms.

### Antioxidant effect

In addition, excessive and uncontrolled oxidative stress disrupts the function of cells involved in the wound healing process, leading to chronic non-healing wounds. Oxidative stress and inflammation are closely related pathophysiological processes, and one can easily trigger the other. The DPPH free radical method was used to determine the antioxidant properties of the A-ECM product. Quantitative (dot-blot staining) and qualitative (scavenging activity) analyses were also performed. The results revealed an anti-oxidant activity level of 42%.

### In-vitro Cytotoxicity

Finally, human breast cancer MDA-MD-231 cells were used to evaluate the effect of the A-ECM on cell adhesion. Cell viability assay, cell intensity and cell elongation were examined over 48 hours. Cell adhesion and proliferation were higher when cells were plated on CH-HS, compared to the untreated control. The absence of dead cells confirmed that CH-HS was non-toxic.

## Sonuç

%1 CH konsantrasyonunda 1:1 oranında en küçük gözenek boyutu ortalama 70,7 µm olarak belirlendi. H2S ve CH-HS'nin antioksidan özellikleri gösterilmiştir. CH-HS, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel aktivitenin yanı sıra biyofilm oluşumunun inhibisyonu ve olgun biyofilmin yok edilmesini gösterdi. Ek olarak MDA-MB-231 hücreleri, CH-HS'ye 24 saat ve 48 saat boyunca ekildiğinde önemli ölçüde uzamış ve daha yoğun görünüyordu. Bu çalışma, gelecek vadeden ancak yeterince kullanılmayan bir malzeme olan bal arısı ipeğinin doku mühendisliğinde kullanılabilirliğini ve gelecekteki çalışmalar için potansiyelini ortaya koydu. Kullanılan malzemeler ve umut verici sonuçlarımız göz önüne alındığında, sentezlenen CH-HS iskelesinin, yara iyileşmesi için gelecekteki biyomedikal uygulamalarda faydalı olabilecek mikrobiyolojik ve hücresel etkilere sahip olduğu gözlemlendi.

## Conclusion

The smallest pore size was determined to be 70.7 µm on average at a ratio of 1:1 at 1% CH concentration. The antioxidant properties of HS and CH-HS were shown. The CH-HS showed antibacterial activity against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*, as well as inhibition of biofilm formation and destruction of mature biofilm. Additionally, the MDA-MB-231 cells appeared significantly elongated and denser when seeded on the CH-HS over 24 h and 48 h. This study demonstrated the usability of honeybee silk, a promising but underutilized material, in tissue engineering and its potential for future studies. Considering the materials used and our promising results, the synthesized CH-HS scaffold was observed to have microbiological and cellular effects that may be useful in future biomedical applications for wound healing.

	Antibacterial Effect on <i>E. coli</i>	Antibacterial Effect on <i>P.</i>	Antibiofilm Effect on <i>E. coli</i>		Antibiofilm Effect on <i>P.</i>		Antioxidant Effect	Cytocompatibility on MDA-MB-231	
			BFR	MBE	BFR	MBE		Elongation	Intensity
CH	+ (MIC: 6.25)	+ (MIC: 3.125)	80%	-	80%	-	39%	x	x
HS	-	-	-	-	-	-	67%	x	x
CH-HS	+ (MIC: 12.5)	+ (MIC: 6.25)	83%	-	86%	15%	44%	32% (24h) 44% (48h)	20% (24h) 33% (48h)

**Table 1:** CH-HS'nin genel antibakteriyel, antibiyofilm, antioksidan ve sitokompatibilite özellikleri ile CH ve HS'nin karşılaştırılması  
**Table 1:** Overall antibacterial, antibiofilm, antioxidant and cytocompatibility properties of CH-HS with the comparison of CH and HS

(BFR: Biofilm formasyon azalması, MBE: Olgunlaşmış biyofilm eradikasyonu, +: materyalin varlığı, -: materyalin yokluğu, x: çalışılmadı). (Tatlısulu et al., 2024)

BFR: Biofilm formation reduction, MBE: Matured biofilm eradication, +; presence of property, -; absence of property, x; not studied

## References

- Zhang, K., et al. Microstructures and mechanical properties of silks of silkworm and honeybee. *Acta Biomaterialia*, 2010. 6(6): p. 2165-2171.
- Tottoli, E.M., et al. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics*, 2020. 12(8): p. 735
- Negut, I., G. Dorcioman, and V. Grumezescu. Scaffolds for wound healing applications. *Polymers*, 2020. 12(9): p. 2010.
- Patel, S., et al. Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019. 112: p. 108615.
- Al-Bakri, A.G. and F.U. Afifi. Evaluation of antimicrobial activity of selected plant extracts by rapid XTT colorimetry and bacterial enumeration. *J Microbiol Methods*, 2007. 68(1): p. 19-25.
- Bali, E.B., et al. Comparative Study of Inhibitory Potential of Dietary Phytochemicals Against Quorum Sensing Activity of and Biofilm Formation by *Chromobacterium violaceum* 12472, and Swimming and Swarming Behaviour of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Food Technol Biotechnol*, 2019. 57(2): p. 212-221.
- Sivaraj, C., et al. Antioxidant Activities and Thin Layer Chromatographic Analysis of Aqueous Extract of Tubers of *Drynaria quercifolia* (L.) J. Sm. *Free Radicals and Antioxidants*, 2018. 8(1): p. 26-31.
- Li, M., et al. Two-Pronged Strategy of Biomechanically Active and Biochemically Multifunctional Hydrogel Wound Dressing To Accelerate Wound Closure and Wound Healing. *Chemistry of Materials*, 2020. 32(23): p. 9937-9953.
- Tatlısulu, Sual, et al. "Honeybee Silk and Chitosan: A Promising Biocomposite for Wound Healing Applications." *Journal of Medical and Biological Engineering* (2024): 1-14.



Mustafa Çavuşoğlu, BSc, MSc

## Çocukluk çağı kanseri, Nöroblastom için yeni bir tedavi yaklaşımı

Mustafa Çavuşoğlu 1996'da Gazimağusa'da doğdu. Lise eğitimini Gazimağusa Türk Maarif Kolejinde tamamladıktan sonra lisans eğitimini BSc Biomedical Science alanında, melanoma üzerine yaptığı tez çalışması ile The University of Hull'da tamamladı. Kanser araştırmalarına duyduğu ilgiden dolayı, yüksek lisansını MSc Cancer Biology and Therapeutics alanında Cardiff University'de tamamladı. Yüksek lisans araştırması için University Hospital of Wales adlı Galler'in en önemli üniversite hastanesi ve araştırma laboratuvarlarının bulunduğu merkezde görev aldı. Cardiff University'nin University of Beijing ile anlaşmalı olduğu Cardiff China Medical Research Centre (CCMRC) laboratuvarında, potansiyel olarak Pankreas kanserinin agresifliğinde rol oynadığı düşünülen moleküler mekanizmalar üzerinde çalışmalar yaptı. Mustafa'nın dahil olduğu bu araştırma halen CCMRC bünyesinde devam etmekte olup, pankreas kanserinin istilacı karakteri ve metastaz kapasitesi gibi özelliklere katkı sağlayan genler hakkında bilgi sağlayacağı beklenmektedir.

Mustafa şu an Uluslararası Kıbrıs Üniversitesinde Biyomühendislik bölümünde doktora yapmakta ve kanser araştırmalarına, Doç. Dr. Nahit Rızaner danışmanlığı ile Nöroblastom kanseri alanında devam etmektedir. Doktora araştırması, Kanser Araştırma Vakfı (KAV) ve Süleyman Cengiz Eminoğlu Vakfı ("Cengo-V") ortaklığı ile desteklenmektedir. Bu araştırmada, insan nöroblastom hücre hatları üzerinde spesifik bir embriyonik voltaj kapılı sodyum kanalının (VGSC) rolü araştırılacaktır. Geçtiğimiz yıl Mustafa, Kıbrıs Nöroloji ve Genetik Enstitüsü (CING), Kanser Genetiği, Tedavi ve Ultrastrüktürel Patoloji Bölümü (CGTUP) ile iş birliği yaptı ve bazı deneyleri bu tesislerde sürdürdü. Bu süre zarfında Mustafa, farklı kanser hücresi hatlarında Nav1.5 sodyum kanalının varlığını araştırdı.

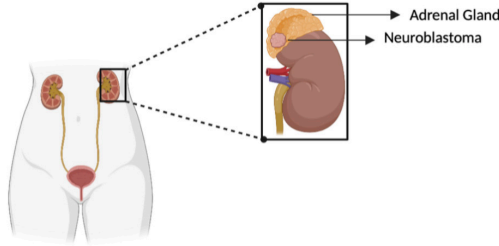
## A novel approach to understanding and treating the childhood cancer, Neuroblastoma

Mustafa was born in Famagusta in 1996. He graduated from Gazimağusa Türk Maarif College and following this, he completed his BSc degree in Biomedical Sciences at the University of Hull with a final-year project on Melanoma. After that, he followed his passion about cancer research and went to Cardiff University for a MSc Cancer Biology and Therapeutics. During his post-graduate research, he had the chance to work in the University Hospital of Wales, which is the biggest university hospital and important research centre in Wales. There, he worked in the Cardiff China Medical Research Centre (CCMRC) laboratory. This is the official collaboration of Cardiff University with University of Beijing to investigate the molecular mechanisms of pancreatic cancer aggressiveness. The study that Mustafa was involved in is still ongoing in CCMRC and important findings are expected regarding the genes involved in the invasiveness and metastasis ability of pancreatic cancer.

Currently, Mustafa is doing his PhD in Bioengineering at Cyprus International University and continuing cancer research in neuroblastoma cancer under the supervision of Assoc. Prof. Dr. Nahit Rızaner. His PhD research is supported jointly by the Cancer Research Foundation (KAV) and the Suleyman Cengiz Eminoğlu Foundation ("Cengo-V"). In this research, the role of a specific neonatal voltage-gated sodium channel (VGSC) will be investigated on human neuroblastoma cell lines. Last year, Mustafa has collaborated with The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Department of Cancer Genetics, Therapeutics & Ultrastructural Pathology (CGTUP) and continued some of the experiments at this facility. During this period, Mustafa investigated Nav1.5 sodium channel availability in different cancer cell lines.

## Nöroblastoma nedir?

Nöroblastom kanseri, çocukların gelişmekte olan sempatik sinir sisteminde neoplastik nöral krest hücrelerinin genişlemesini temsil eden en yaygın ekstrakraniyal tümördür. Primer tümör genellikle sempatik zincirde başlamaktadır ve teşhis edilen vakaların büyük çoğunluğunda böbrek üstü bezlerde ortaya çıkmaktadır. Nöroblastom süreci (prognosis), hastalığın metastatik kabiliyeti ve aynı zamanda tedavilere karşı gösterdiği direnç nedeniyle daha zorlayıcıdır (Arendonk ve Chung, 2019).



**Şekil 1:** Nöroblastom çoğunlukla böbrek üstü bezlerinde ortaya çıkmaktadır. Böbrek üstü bezleri ve sinir hücreleri aynı kökene sahiptir.

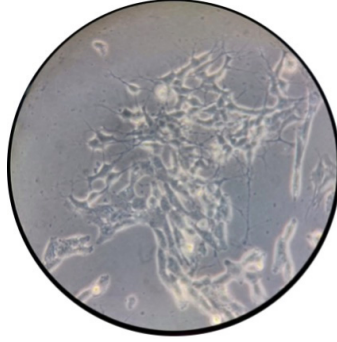
Çocuklarda görülen Nöroblastom vakalarının çoğuna 5 yaşından önce, en yaygın olarak da 18 ila 22 ay arasında teşhis konur. Tanı yaşı, hastalığın seyrini belirlemek için önemlidir. 18 aydan önceki vakalar, hastalığın kendiliğinden gerileme olasılığının yüksek olduğunu gösterir veya cerrahi müdahale ile başarılı bir şekilde tedavi edilir. Ancak ilerleyen yaşlarda çocuklarda tedavilere direnç gösteren agresif tümörler gelişme olasılığı daha fazladır. ALK, ATRX, TP53 gibi gen mutasyonları ve ayrıca MYCN amplifikasyonu, Nöroblastomun altında yatan nedenlerden bazılarıdır (Fetahu ve Taschner-Mandi, 2021).

## What is neuroblastoma?

Neuroblastoma cancer is the most common extracranial solid tumour that represents the expansion of neoplastic neural crest cells in the developing sympathetic nervous system of children. Primary tumour can arise in sympathetic chain, more specifically it can be found on adrenal glands. The prognosis of the disease is poor due to its metastatic potential and resistance to treatments (Arendonk and Chung, 2019).

**Figure 1:** Neuroblastoma most commonly arise from adrenal glands. Adrenal glands have similar origins to nerve cells.

The majority of the neuroblastoma cases in children is diagnosed before 5 years of age, most commonly between 18 and 22 months. Age of diagnosis is important to indicate the disease prognosis: in cases before 18 months the disease most likely regress spontaneously or is treated with surgery successfully. However, with increasing age, children have more chance to develop aggressive tumours that show resistance against treatment. Mutations and rearrangements on the genes such as, ALK, ATRX, TP53 and also the amplification of MYCN are some of the underlying causes of neuroblastoma (Fetahu and Taschner-Mandi, 2021).



**Şekil 2:** SH-SY5Y Nöroblastom hücrelerinin mikroskop altında görünümü

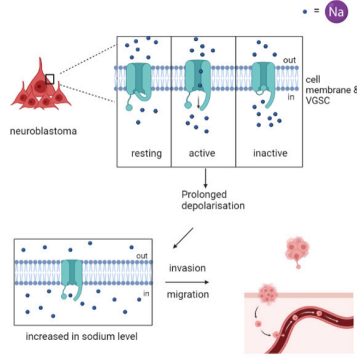
#### **Doktora çalışması:**

Bu projede, yeni bir hedef olan neonatal (n) Nav1.5'in Nöroblastom hücreleri ve dokularında ekspresyonunu ve fonksiyonel rolünü belirlemeyi amaçlamaktayız. Bu yaklaşım, Nöroblastomun daha iyi yönetimi için yeni klinik olasılıklar (erken tanı ve toksik olmayan tedavi) sağlamayı vaat etmektedir. Araştırma hipotezi ise, fonksiyonel nNav1.5 ekspresyonunun baskılanmasıyla Nöroblastom hücrelerinin istila ve metastaz kabiliyetinin azalacağıdır. Bu hipotezi test etmek için hücre kültürü, moleküler biyoloji deneyleri, gen susturma, proliferasyon testi, istila testi ve metastaz testi gibi fonksiyonel testler yapılacaktır (Angus ve Ruben, 2019). Bunlara ek olarak, araştırmamızın ana hedefi olan embriyonik Nav 1.5 için monoklonal antikor üretim aşamasındadır.

**Figure 2:** SH-SY5Y neuroblastoma cells seen under the microscope

#### **My PhD project**

In this project, we aim to determine the expression and functional role of a novel target, neonatal (n) Nav1.5 in neuroblastoma cells and tissues. This approach promises to enable new clinical possibilities (early diagnosis and non-toxic therapy) for better management of neuroblastoma. The hypothesis is that invasion and migration ability of the neuroblastoma cells could be reduced by suppressing functional nNav1.5 expression. To test this hypothesis, cell culture, molecular biology experiments, gene silencing and functional tests such as proliferation assay, invasion assay and migration assay will be carried out (Angus and Ruben, 2019). A nNav1.5-specific monoclonal antibody is also in production.



**Şekil 3:** Hücrelere uzun süreli sodyum iyon girişi nöroblastomun agresifliğini artırmaktadır.

Son bulgulara göre, depolarizasyon aşamasındaki kalıcı sodyum akımı, hücre içi sodyum iyon seviyesinde artışa neden olmaktadır. Bu durum, kanserin agresifliğini artırmaktadır.

Bu kanalın Nöroblastom hücreleri üzerindeki mevcudiyetini belirlemek için ilk adımlar atılmış ve SCN5A geninin ekspresyonunu saptamak için RT-PCR tekniği kullanılmıştır. İ-Şu sıralarda Western Blot (WB) ve İmmünohistokimya (ICC) yöntemleri kullanılarak nNav1.5 proteininin tespiti ve hücre hatlarında lokalizasyonu üzerinde çalışmalar sürmektedir. Hedef proteinin başarılı bir şekilde tespit edilmesinden sonra, nNav1.5 ekspresyonunun Nöroblastom hücreleri üzerindeki fonksiyonel rolünü belirleyebilmek için siRNA (gen susturma) ile tedavi edilecektir.

Sonuç olarak, nNav1.5 ekspresyonunun Nöroblastomdaki rolü hakkında pek çok bilinmeyen keşfedilmesi hedeflenmektedir. nNav1.5'in hem hastalığın erken bir biyobelirteci hem de uzun vadeli, toksik yan etki bulundurmayan tedaviyi mümkün kılmak için yeni bir terapötik hedef olarak kullanılabilmesi amaçlanmaktadır.

**Figure 3: Prolonged sodium influx into neuroblastoma cells increases aggressiveness.** According to recent findings, persistent current in depolarisation stage causes an increase in the cell sodium ion level. This leads to cancer aggressiveness.

Initial steps to determine the availability of these channel on neuroblastoma cells have been started, and RT-PCR technique is used to detect the expression of SCN5A gene. Currently, Western Blotting (WB) and Immunocytochemistry (ICC) methods are being carried out to detect the nNav1.5 protein and to localise it in the cell lines. Once we confirm presence of the protein the cells will be treated with siRNA (gene silencing) to analyze the functional role of nNav1.5 expression in neuroblastoma cells.

In conclusion, many unknowns about the role of nNav1.5 expression in neuroblastoma are expected to be discovered in this study. In light of the findings, nNav1.5 could be used as both an early biomarker of the disease and a novel therapeutic target to achieve long-term, non-toxic treatment of neuroblastoma.

#### References:

1. Angus, M. and Ruben, P., 2019. Voltage gated sodium channels in cancer and their potential mechanisms of action. Channels, 13(1), pp.400-409
2. Djamgoz, M., Fraser, S. and Brackenbury, W., 2019. In Vivo Evidence for Voltage-Gated Sodium Channel Expression in Carcinomas and Potentiation of Metastasis. Cancers, 11(11), p.1675.
3. Fetahu, I. and Taschner-Mandl, S., 2021. Neuroblastoma and the epigenome. Cancer and Metastasis Reviews, 40(1), pp.173-189.
4. Van Arendonk, K. and Chung, D., 2019. Neuroblastoma: Tumour Biology and Its Implications for Staging and Treatment. Children, 6(1), p.12.





Nurten AŞINA AMCA BSc MSc

## Kanser tedavisine nanoteknoloji (Hidrojel) yaklaşımı

Nurten, 1995 yılında Lefkoşa'da doğdu. Lise eğitimini Lefkoşa Türk Lisesi'nde tamamladıktan sonra, lisans eğitimini Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi (UKÜ) Biyomühendislik alanında, yüksek lisans eğitimini de UKÜ'de aynı alanda tamamladı. Lisans eğitimi sırasında tezinde Katı Lipid Nanopartiküllerin Sentezi üzerine çalışmış ve Yüksek Lisansında Doku Mühendisliği Uygulamalarında İlaç Taşımına Yönelik UV Çapraz Bağlanabilir Hidrojeller tasarlamıştır. Lisans eğitimini tamamladıktan sonra UKÜ Biyoteknoloji ve Araştırma Merkezi'nde Laboratuvar Teknisyeni olarak başladı.

Bu araştırma, doktora tezi çerçevesinde, kanser araştırması ve nanoteknoloji alanında geniş deneyime sahip olan Doç. Dr. Doğa Kavaz danışmanlığında yürütülmektedir. KAV'dan kısmi destek alan çalışmanın amacı, hedeflenen ilaç dağıtımı ve insan akciğer kanseri hücrelerine yönelik tedavi maddesi olarak propolis ekstraktının kontrollü salınımı için en uygulanabilir hidrojel-karbon kuantum noktaları kompozitini tasarlamaktır. \*Polimer bazlı nanotaşıyıcıların görüntüleme ve terapötik yaklaşımlarla tasarımı ve sentezi, kanser nanoterapötiklerinin başlıca ilgi odağı olmuştur. Diğer nanotaşıyıcılarla karşılaştırıldığında hidrojeller, sağlamlık, gözeneklilik, ayarlanabilir çapraz bağlanma yoğunluğu, şişme davranışı ve biyolojik ortamda stabilite gibi benzersiz fiziksel özelliklere sahiptir. Bu avantajlar onları hem görüntüleme hem de eş zamanlı olarak ilaçlar için ideal bir sistem haline getiriyor. \*Karbon kuantum noktalarının yüzey modifikasyonundaki son gelişmeler, bunların kanser görüntülemeye potansiyel uygulamasını mümkün kılmaktadır. Öte yandan propolis, insanda ve tıpta kullanım potansiyeli büyük olan doğal bir üründür. \*Propolis (arı tutkalı), bal arılarının canlı bitkilerden toplayıp balmumu ile karıştırıp yuvalarının yapımında ve adaptasyonunda kullandıkları yapışkan koyu renkli bir maldedir. Ayrıca kovan içindeki bakteriyel ve küf varlığının dışarıdaki atmosfere göre daha düşük olmasından sorumludur. Mikroorganizmalara karşı etki göstermesi propolisin önemli bir özelliğidir ve farmasötik özellikleriyle eski çağlardan beri insanlar tarafından kullanılmaktadır. Propolis antibakteriyel, antifungal ve antiviral özelliklere ve antiinflamatuar, antiülser, lokal anestezi, hepatoprotektif, antitümör, immünostimülan vb. gibi diğer birçok yararlı biyolojik aktiviteye sahiptir.

## A nanotechnology (hydrogel) approach to cancer treatment

Nurten was born in Nicosia in 1995. After completing her high school education at Nicosia Turkish High School, she completed her undergraduate education in the Cyprus International University (CIU) in Bioengineering and her master's degree in the same field also at CIU. During her undergraduate studies, she worked on the Synthesis of Solid Lipid Nanoparticles and designed UV Crosslinkable Hydrogels for Drug Delivery in Tissue Engineering Applications in her Master's Thesis. After completing her undergraduate degree, she started as a laboratory technician at the CIU, Biotechnology and Research Centre.

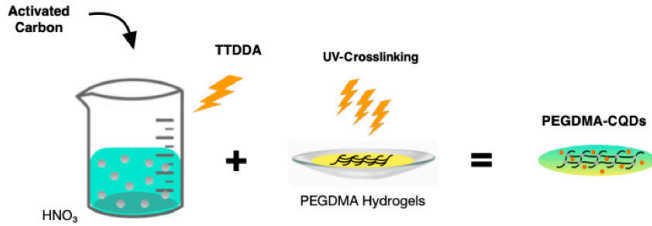
This research is being carried as a PhD project under the supervision of Assoc. Prof. Dr. Doğa Kavaz who has extensive experience in cancer research and nanotechnology. The purpose of the study, which receives partial support from KAV, is to design most applicable hydrogel-carbon quantum dots composite for targeted drug delivery and controlled release of propolis extract as treating agent for human lung cancer cells. \*Design and synthesis of polymer based nanocarriers with imaging and therapeutic approaches have been of leading interest for cancer nanotheranostics. Compared to other nanocarriers, hydrogels possess unique physical properties like robustness, porosity, tunable cross-linking density, swelling behavior and stability in biological milieu. These advantages make them an ideal system both for imaging and, simultaneously, drugs. \*Recent developments in surface modification of carbon quantum dots enable their potential application in cancer imaging. On the other hand, propolis is a natural product with a great potential for use in human and medicine. \*Propolis (bee glue) is a sticky dark coloured material that honeybees collect from living plants, mix with wax and use in construction and adaptation of their nests. Also, it is responsible for the lower incidence of bacteria and moulds within the hive than in the atmosphere outside. The action against microorganisms is an essential characteristic of propolis and it has been used by human beings since ancient times for its pharmaceutical properties. Propolis possesses antibacterial, antifungal and antiviral properties and many other beneficial biological activities such as anti-inflammatory, antiulcer, local anaesthetic, hepatoprotective, antitumor, immunostimulant, etc.

## Yöntemler

Üretilen hidrojelın karakterizasyonu için çeşitli cihazlar kullanıldı (Şekil 1). Yüzey morfolojisi ve gözenek yapısı için Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), organik içeriklerin belirlenmesi için Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) kullanıldı. Şişme ve bozunma oranları da belirlendi. Hidrojellerin olası sitotoksitesi, insan meme kanseri MDA-MB-231 hücre hattına karşı bir hücre canlılığı analizi ile belirlendi. Sitotoksite 24, 48, 72, 96 ve 168 saatlik tedavi boyunca test edildi. Şu anda Kuantum-nokta sentezi devam ediyor. Kuantum noktalarının meme kanseri MDA-MB-231 hücre hattına karşı sitotoksik etkisi araştırılacaktır. İlaç yükleme analizi ve ilaç salım etkinliği Nanodrop spektrofotometre kullanılarak analiz edilecektir.

## Methods

Various devices were used for the characterization of the hydrogel produced (Figure 1). Scanning Electron Microscopy (SEM) was used for the surface morphology and pore structure, Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) were used to identify the organic contents. Swelling and Degradation ratios were also determined. The possible cytotoxicity of the hydrogels was determined by a cell viability assay against the human breast cancer MDA-MB-231 cell line. Cytotoxicity was tested over 24, 48, 72, 96 and 168 hours of treatment. Currently, Quantum-dots synthesis is carrying on. The cytotoxic effect of the quantum dots against breast cancer MDA-MB-231 cell line will be investigated. Drug loading analysis and drug release efficiency will be analysed by using Nanodrop spectrophotometer.



Şekil 1: Hidrojel sentez protokolünün şematik gösterimi

Figure 1: A schematic representation of the hydrogel synthesis protocol

**Şekil 1:** Hidrojel sentez protokolünün şematik gösterimi

### Sonuç ve Değerlendirme

Sentezlenen hidrojellerin MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde toksik etkisi olmadığı ilk kez gözlemlendi. Hidrojelin özellikleri aynı zamanda memeli hücrelerine ilaç dağıtımı için uygundur. Gelecekteki çalışmalar hedefe yönelik ilaç tedavilerini araştıracaktır. Geleneksel kemoterapi tedavilerinden farklı olarak kanserli dokuyu çevredeki sağlıklı bölgelere zarar vermeden tedavi etmek amaçlanır. Aşırı dozda ilaç toksisitesinin üstesinden gelmek için insan meme kanseri dokusuna karşı sürekli salım ve kontrollü salım özelliklerine sahip bir ilaç kompleksi tasarlanmıştır. Nihai amaç yaşam kalitesini bozmayan ve uzun ömür sağlayan bir terapi geliştirmektir.

**Figure 1:** A schematic representation of the hydrogel synthesis protocol

### Results and Conclusion

The synthesized hydrogels were determined to be non-toxic to the MDA-MB-231 breast cancer cells. The hydrogen characteristics were also suitable for drug delivery to mammalian cells. Future studies will investigate targeted drug therapies. Unlike the traditional chemotherapy treatments, it is aimed to treat the cancerous tissue without harming the surrounding healthy areas. A drug complex has been designed against human lung cancer with sustained-release and controlled release properties to overcome overdose drug toxicity. The ultimate aim is to develop a therapy that does not impair quality of life and ensures longevity.

### References

- <sup>1</sup> Sachdev, A., Matai, I., & Gopinath, P. (2016). Carbon dots incorporated polymeric hydrogels as multifunctional platform for imaging and induction of apoptosis in lung cancer cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 141, 242–252. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.01.043>
- <sup>2</sup> Lai, C., Lin, S., Huang, X., & Jin, Y. (2021). Synthesis and properties of carbon quantum dots and their research progress in cancer treatment. *Dyes and Pigments*, 196(August), 109766. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109766>
- <sup>3</sup> Santos, D. A. dos, Munari, F. M., Frozza, C. O. da S., Moura, S., Barcellos, T., Henriques, J. A. P., & Roesch-Ely, M. (2019). Brazilian red propolis extracts: study of chemical composition by ESI-MS/MS (ESI+) and cytotoxic profiles against colon cancer cell lines. *Biotechnology Research and Innovation*, 3(1), 120–130. <https://doi.org/10.1016/j.biori.2019.02.001>
- Havanur, S., Batish, I., Cheruku, S. P., Gourishetti, K., JagadeeshBabu, P. E., & Kumar, N. (2019). Poly(N,N-diethyl acrylamide)/functionalized graphene quantum dots hydrogels loaded with doxorubicin as a nano-drug carrier for metastatic lung cancer in mice. *Materials Science and Engineering C*, 105(October 2018), 110094. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110094>



Rezan Fahrioğlu Yamacı, PhD  
Senior Medical Writer at Sanofi S.A

## Metastaz tedavisinde ne durumdayız?

Korkulanın aksine, kanser artık ölümcül bir hastalık değildir. Artık biliyoruz ki, tümör yayılmadan önce lokal olarak tedavi edildiği ve lokal kaldığı sürece kanser ölüme yol açmaz. Mevcut yaşam tarzında kanserin neredeyse kaçınılmaz olduğunu kabul etmek zorundayız. Bu nedenle bilim insanları kanseri diyabet gibi kronik bir hastalık olarak ele almayı hedefliyor. Ancak, kanserde ölümün ana nedeni metastazdır. Bu nedenle, özellikle metastatik hastalıkla uğraşırken metastazı tedavi etmek büyük önem taşır.

## Where do we stand with treating metastasis?

Unlike the fear, cancer is no longer a deadly disease. We now know that, as long as the tumour is locally treated before spreading and kept local, cancer is not a deadly disease. We have to admit that cancer is almost inevitable in the current lifestyle. Therefore, scientists aim to handle it as a chronic disease such as diabetes. However, metastasis is the main cause of death in cancer. Thus, treating metastasis has utmost importance, especially when dealing with the metastatic disease.

## Metastazı nasıl tedavi edebiliriz?

Anti-metastatik ilaçlar, kanser hücrelerinin orijinal bölgelerinden vücudun diğer bölgelerine yayılmasını engellemek veya yavaşlatmak için tasarlanmış bir ilaç sınıfıdır. Amaç, daha uzun hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım elde etmektir.

Bu amaçla, metastazda rol oynayan spesifik moleküler yollar hedeflenir. Bunlar; anjiyogenez (yeni kan damarlarının oluşumu), hücre adezyonu, invazyon ve migrasyondur. İlaçlar ayrıca metastatik yayılmayı önlemek için tümör mikro-çevresini veya bağışıklık sistemini de hedefleyebilir.

Bu ilaçlar, klinik çalışmalarda bir dereceye kadar başarı göstermiş, ancak bazen önemli yan etkiler göstermiştir.

Anti-metastatik ilaçlar genellikle hastalara kemoterapi ile birlikte verilir.

Son zamanlarda kemoterapinin sanıldığı kadar etkili olmadığı hatta zararlarının olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır:

1. Kemoterapi tümör içindeki tüm hücreler üzerinde işe yaramayabilir.

- Tümörler çok heterojendir (genetiği farklı kanser hücrelerinden oluşur). Belirli bir kemoterapi tümör içindeki tüm hücre tiplerini hedef almayabilir.

2. Kemoterapiden kurtulan hücreler daha sonraki bir aşamada kemoterapiye dirençli hale gelebilir (1).

3. Kemoterapi ayrıca kanserin ilerlemesini ve hatta metastazı teşvik eden değişikliklere neden olabilir (2,3,4).

## How can we treat metastasis?

Anti-metastatic drugs are a class of medications designed to inhibit or slow down the spread of cancer cells from their original site to other parts of the body. Aim is to achieve longer disease-free survival and overall survival.

For this purpose, specific molecular pathways involved in metastasis are targeted. These are; angiogenesis (the formation of new blood vessels), cell adhesion, invasion, and migration. Drugs may also target the tumour microenvironment or the immune system to prevent metastatic spread.

These drugs are tested in clinical trials that have shown some degree of success, but sometimes associated with significant side effects.

Anti-metastatic drugs are usually given to the patients in combination with chemotherapy.

Lately evidence is growing that chemotherapy itself may not be as effective as it was thought:

1. Chemotherapy may not work on all cells inside the tumour.

- Tumours are very heterogenous (made up of cancer cells differing in their genetics). A specific chemotherapy may not target all types of cells within the tumour.

2. Cells that survive the chemotherapy may become resistant to it at a later stage (1).

3. Chemotherapy may also cause changes that promote cancer progression and even metastasis (2,3,4).

## Araştırmalarımız metastaz tedavisine nasıl katkıda bulunuyor? Yeni bir umut - Ranolazine

KAV, uzun yıllar boyunca yenilikçi ve çığır açan araştırmalara katkıda bulunmuştur.

Prof. Mustafa Camgöz ve ekibi tarafından kanser araştırmalarına kazandırılan sodyum kanallarının metastazdaki rolü birçok bilim insanı tarafından kanıtlanmıştır. Artık metastazi önleme aracı olarak sodyum kanal blokerlerini insanlar üzerinde test etmek için yeterli kanıt bulunmaktadır (5).

Kronik anjina (göğüs ağrısı) karşı geliştirilen bir ilaç olan Ranolazin, sodyum akımını baskılayarak etki eder. Laboratuvar ve hayvan testlerimiz Ranolazine'in meme ve prostat kanserinin yanı sıra melanomun metastatik yeteneklerini etkili bir şekilde engellediğini göstermiştir (5).

Daha da önemlisi, kanser dışındaki nedenlerle Ranolazine alan hastalar sonradan incelendiğinde, meme, prostat ve kolon kanserlerinden ölme riski %60 oranında azalmıştır! (6).

### Ranolazin'in metastaz tedavisindeki avantajları:

1. Toksik olmayan bir ilaç olarak metastaz tedavisini kolaylaştırır
2. Kemoterapinin özellikle kalp ve beyin üzerindeki yan etkilerini baskılar
3. Kişiyeye özel tedaviyi mümkün kılar: özellikle sodyum kanal proteini bulunan hastalarda kullanılabilir
4. Ranolazinin immünoterapi ile kombinasyonu sağkalımı önemli ölçüde iyileştirir (7)
5. Ranolazinin zaten piyasada olduğu için güvenliği ve kullanılacak dozajı iyi bilinmektedir!

## How does our research contribute to treating metastasis: A new hope - Ranolazine

For many years, KAV has contributed to breakthrough science which is now blossoming.

The role of sodium channels in metastasis, which has been introduced to cancer research by Prof. Mustafa Camgöz and his team, has been proven by many scientists. Now, there is enough evidence to test sodium channel blockers on human beings, as means of preventing metastasis (5).

Ranolazine, which is a drug against chronic angina (chest pain) acts through suppressing the sodium current. Our laboratory and animal tests have shown that Ranolazine effectively inhibits metastatic abilities of breast and prostate cancer as well as melanoma (5).

More importantly, looking back at the patients who took Ranolazine for reasons other than cancer, risk of dying from breast, prostate and colon cancers was reduced by 60%! (6).

### Advantages of Ranolazine in the treatment of metastasis:

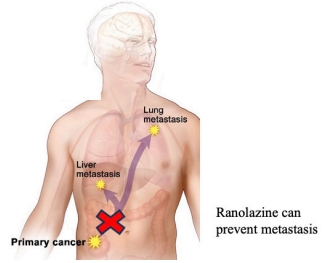
1. Facilitates treatment of metastasis as a non-toxic drug
2. Suppresses the side effects of chemotherapy especially on heart and brain
3. Enables precision medicine: can be specifically used in patients who present the sodium channel protein
4. Combination of Ranolazine with immunotherapy significantly improves survival (7)
5. Since Ranolazine is already on the market, safety and dosage to be used is well known!



**Ranolazine güncel kullanımı**  
Ranolazine use now

**Şekil 1:** Ranolazin şu anda anjina pektoris tedavisinde kullanılmaktadır (A) ancak yakın gelecekte metastazi ve dolayısıyla metastaza bağlı ölümleri önlemek için kullanılabilecek (B).

**Özetle,** toksik olmayan Ranolazine metastatik hastalığı olan kişiler için mevcut tedavilere kıyasla daha iyi bir tedavi seçeneği olabilir. Sodyum kanalı mevcudiyeti tümör dokularında test edilebildiğinden, Ranolazine ile tedavi yalnızca bunu gösteren hastalara verilebilir ve hastaya özel tedaviye olanak sağlar. Yakında, Ranolazine'i kanser hastaları üzerinde test etmek için klinik çalışmalar başlatılacaktır.



**Yakın gelecekteki Ranolazine kullanımı**  
Ranolazine in near future

Ranolazine is currently being used in the treatment of angina pectoris (A) but can be used to prevent of metastatic disease, thus metastasis related deaths in the near future (B).

To sum up, the non-toxic drug Ranolazine can be a better treatment option for patients with metastatic disease compared with the already available therapies. Since sodium channel availability can be tested in the tumour tissues, treatment with Ranolazine can be prescribed only to patients who present it, enabling precision medicine (patient-specific therapy). Soon, clinical trials will be initiated to test Ranolazine on cancer patients.

## References

1. New Insights into Therapy-Induced Progression of Cancer. Shnaider PV, Ivanova OM, Malyants IK, Anufrieva KS, Semenov IA, Pavlyukov MS, Lagarkova MA, Govorun VM, Shender VO, Shnaider PV, et al. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 23;21(21):7872.
2. Chemotherapy-induced metastasis: molecular mechanisms and clinical therapies. Jin-xuan Su, Si-jia Li, Xiao-feng Zhou, Zhi-jing Zhang, Yu Yan et al. 11 May 2023 *Acta Pharmacologica Sinica* 44.
3. Chemotherapy-Exacerbated Breast Cancer Metastasis: A Paradox Explainable by Dysregulated Adaptive-Response. Middleton JD, Stover DG, Hai T. *Int J Mol Sci.* 2018 Oct 26;19(11). pii: E3333.
4. Editorial: Therapy-induced metastasis. Martin OA, Anderson RL. *Clin Exp Metastasis.* 2018 Apr;35(4):219-221. Epub 2018 Jul 3.
5. Ranolazine: a potential anti-metastatic drug targeting voltage-gated sodium channels. Djamgoz MBA. *Br J Cancer.* 2024 Feb 29
6. Fairhurst C, Martin F, Watt I, Bland M, Doran T, Brackenbury WJ. Sodium channel-inhibiting drugs and cancer-specific survival: a population-based study of electronic primary care data. *BMJ Open.* 2023;13(2):e064376.
7. Redondo-Muñoz M, Rodriguez-Baena FJ, Aldaz P, Caballé-Mestres A, Moncho-Amor V, Otaegi-Ugartemendia M, et al. Metabolic rewiring induced by ranolazine improves melanoma responses to targeted therapy and immunotherapy. *Nat Metab* (2023);5(9):1544-1562.



## KANSERE KARŞI ÜZÜM

Günümüzde yiyeceklerin içinde doğal olarak bulunan anti-kanserjen özellikli maddelere büyük ilgi gösterilmektedir. Örneğin, kırmızı üzümün kanserle mücadelede yardımcı olan resveratrol ve phytoalexin bileşiklerini içerdiği bilinmektedir. Resveratrol en fazla kara üzümün kabuğunda olmakla birlikte, çekirdeğinde de bir miktar vardır. Resveratrol, üzüm ve insanda hastalıklara karşı koruyucu ve savunucu bir görev üstlenmektedir. Resveratrol, yalnızca kanser önleyici değil aynı zamanda ek tedavi şekli olarak da önerilmektedir. Araştırmalar, resveratrolün kanser hücreleri üzerinde öldürücü etkisinin olduğunu göstermiştir. Resveratrolün antioksidan özelliğinin yanı sıra, damar basıncını rahatlatıcı, kalbi koruyucu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalar göstermektedir ki, resveratrol kanserin birçok evresinde durdurucu ve önleyici etki göstermekle birlikte, birinci dereceden doğal tedavi sağlamaktadır. Prof. Mustafa Camgöz ve arkadaşlarının Imperial College (Londra)'da yapmış oldukları çalışmalar da, resveratrolün prostat kanser hücrelerinin yayılmasını baskıladığını ortaya koymuştur [doi: 10.1080/01635581.2014.939291].

ABD'de Illionis Üniversitesi'nce yapılan çalışmalar; üzümde bulunan doğal kimyasalların kanser oluşumunu ve kanserin yayılmasını tetikleyen enzimlerin üretimini engellediğini vurguladı. Buna bağlı olarak, düzenli olarak kırmızı üzüm, kırmızı şarap ve üzüm pekmezi tüketiminin kanseri engellediği açıklandı. Kara veya kırmızı üzümün tüketimi pekmezin aynı zamanda başlıklık sistemini güçlendirip, vücudu hastalıklara karşı koruduğu, kanda oksijen taşınmasını sağlayan hemoglobin hücreleri için gerekli demiri sağladığı, böbrekler düzenli çalışması için uyardığı, vücuda enerji verip kalp riskini düşürdüğü bilinmektedir. Araştırmalar göstermiştir ki, kırmızı üzümün düzenli olarak tüketildiği Akdeniz ülkelerinde, kanser ve kalp hastalıklarının görülüş sıklığı daha düşüktür.

Tüm bu özelliklerinden dolayı bolca kırmızı üzüm tüketmeye ve üzümü kabuklarıyla ve çekirdeklerini çiğneyerek yemeye özen göstermeliyiz. Aşırıya kaçmayacak şekilde kırmızı şarap içmeyi de düşünebiliriz. Tabii, her zaman için üzümün organik büyütülmesi en iyisidir.

## GRAPES AGAINST CANCER

Today, there is a great interest in naturally occurring anti-carcinogenic substances in foods. Red grapes are known to contain resveratrol and phytoalexin compounds that help fight cancer. Resveratrol is most abundant in the skin of black grapes, but there is also some in the seeds. Resveratrol plays a protective and defensive role against diseases in grapes, and also manifest itself humans. Resveratrol is recommended not only as a cancer preventive but also as an additional form of treatment. Research has shown that resveratrol has a lethal effect on cancer cells. In addition to the antioxidant properties of resveratrol, it is known to have vascular pressure relieving and heart protective effects. Experimental and clinical studies show that resveratrol has a stopping and preventive effect in many stages of cancer and provides first-order natural treatment. Studies conducted by Prof. Mustafa Camgöz and colleagues at Imperial College (London) have also revealed that resveratrol suppresses the spread of prostate cancer cells [doi: 10.1080/01635581.2014.939291].

Studies conducted by the University of Illinois in the USA emphasised that the natural chemicals found in grapes prevent the production of enzymes that trigger cancer formation and spread of cancer. Accordingly, it was announced that regular consumption of red grapes, red wine and grape molasses prevents cancer. It is also known that molasses produced from black or red grapes strengthens the immune system, protects the body against diseases, provides the iron necessary for haemoglobin cells that transport oxygen in the blood, stimulates the kidneys to work regularly, energises the body and reduces the risk of heart disease. Research has also shown that in Mediterranean countries where red grapes are consumed regularly, the incidence of cancer and heart disease is lower.

Because of all these properties, we should take care to consume plenty of red grapes and eat the grapes with their skins and seeds by chewing them. We can also consider drinking red wine in moderation. Of course, it is always best to grow grapes organically.





# TEŞEKKÜRLER



Dilekkaya Muhittin Tüzel  
Cimnastik Derneği Başkanı  
Sabriye Sakallızade

Mesarya Yıldızları  
Cimnastik İhtisas Derneği  
(Basri Aydoğan)

Dilekkaya Muhtarı  
Ahmet Menteşoğulları

Değirmenlik Belediyesi  
Halk Danışarı Ekibi



**Süleyman Cengiz  
Eminoğlu Vakfı**

**İŐ BİRLİĞİYLE**





**HERKESİN  
TELSİM'i**