

KANSERDE GEN TEDAVİLERİ

34.

BÖLÜM

Erkan ERDUR¹

GİRİŞ

GLOBOCAN verilerine göre 2018 yılında 18.1 milyon yeni kanser tanısı konmuş olup 9.6 milyon kişi kanser nedeniyle kaybedilmiştir. Kanser tüm dünyada en sık 2. ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır(1) Yirminci yüzyılın başlarında geleneksel kanser tedavisinde kullanılan cerrahi, radyoterapi yöntemlerinin ve bunların kombinasyonlarının kullanımı ile kanser mortalitesinde kısmi azalma görülmüş. 1946 yılında nitrojen mustart'ın kemik iliği süpresyonu yapıcı etkisinin keşfi ile birlikte başlayan çağdaş kemoterapi ajanlarının uygulaması ve bu alandaki hızlı gelişmeler kanser mortalitesini son 20 yıl içinde anlamlı şekilde düşürmüştür(2).Günümüzde geldiğimiz noktada kanser hastalığının prognozunun iyileştirilmesinde yeni tedavi modalitelerine ve yeni tedavi ajanlarına gereksinim bulunmaktadır.

Gen tedavisi son bir kaç dekat içinde preklinik ve klinik çalışmaları olgunlaşmış yeni kanser tedavi yöntemlerinden biridir.Kanser hastalığının genetik doğasının daha iyi anlaşılması ile beraber kanserli hücrelere genetik müdahaleler ile hem daha seçici hem de daha az toksisite ile kaynağında ortadan kaldırma fikri gen tedavisinin temelini oluşturmaktadır(3).1970 yılında Martin J. Cline tarafından virüslerin kendi genetik materyallerini konakçı hücre genomuna entegre ettiklerinin kanıtlanmasından sonra, virüslerin gen transfer işlemleri için kullanılabilmesi fikri ortaya atılmıştır(4).1970 den günümüze öncelikle genetik geçişli

hastalıkların tedavisi amaçlı kullanılmaya çalışılan gen tedavisi süreç içerisinde kanser tedavisi amaçlı kullanıma doğru evrimleşmiştir.Gen transfer yöntemleri, onkogen inaktivasyonu, tümör baskılayıcı gen replasmanı, anjiogenez inhibisyonu, intihar gen terapileri, onkolitik gen tedavisi, immünizan gen terapileri halen aktif araştırma alanlarıdır(5).

GEN TRANSFER YÖNTEMLERİ

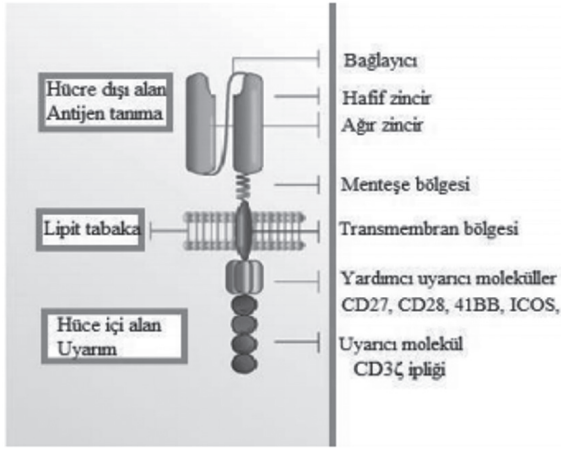
Hedef alınan kanserli hücrelerin istenen protein ürününü üretmesi veya bozuk protein üretimi yapan genetik materyalin değişimi amaçlı eksojen genetik materyalin hücre çekirdeğine iletilmesi gerekmektedir. Gen tedavisinin kanser hastalığının tedavisinde kullanımı büyük umutlar vaat etse de uygun genetik materyalin hücre çekirdeğine iletilmesinde kullanılan protokollerin nispeten yavaş gelişimi bu tedavi yönteminin önündeki en büyük sorunlardan biridir.Gen aktarımı ex vivo ve in vivo yöntemler kullanılmaktadır. Günümüzde gen transferinde iki çeşit teknik kullanılmaktadır(6)

1. Viral vektörler
2. Nonviral vektörler

İdeal vektörde olması gereken özellikler hücreye spesifik olmalı, aktarılması planlanan genlerin tamamını barındırabilmeli yeterli düzeyde uzun süreli gen ifadesi sağlayabilmeli, immünojen olmamalı ve güvenli olmalıdır(7).

Gen aktarımı viral vektörle yapılmış ise transduksiyon, nonviral vektörle yapılmış ise transfeksiyon olarak adlandırılır.

¹ Uzm .Dr., Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, erdurerkan@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-9123-2688



Şekil 2. CAR reseptörü (53-54)

Tisagenlecleucel (Kymriah) ve Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) günümüzde onaylı ilk 2 CAR-T cell tedavi ajanlarıdır. Kymriah pediatrik akut lenfoblastik lösemi'de (ALL) , Yescarta ise nonhodgkin lenfoma da kullanım onayı almıştır. Ayrıca lenfositik lösemi(KLL) ve multipl myeloma(MM) tedavisinde etkinlikleri gösterilmiştir(50-51).

SONUÇ

Gen tedavi çalışmaları kanser tedavisinde henüz emekleme döneminde olsa da geleceğe dair umut vaat etmektedir .Bireyselleştirilmiş kanser tedavisi çağında gen tedavisi yaklaşımlarının günümüzdeki klasik kanser tedavisinin yerini alması kaçınılmaz gibi görünmektedir.

KAYNAKÇA

1. J. Ferlay ,M. Colombet I, Soerjomataram et al .Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
2. Vincent T. DeVita, Jr. and Edward Chu A History of Cancer Chemotherapy 2008 American Association for Cancer Research. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6611
3. Kevin J. Harrington, Richard G. Vile, Hardev S. Pandha Viral Therapy of Cancer 2008 John Wiley & Sons, Ltd. ISBN: 978-0-470-01922-1
4. Williamson B. Gene therapy. Nature 1982;298(5873):416-8
5. Rhiannon M. Hughe Strategies for Cancer Gene Therapy J. Surg. Oncol. 2004;85:28-35.
6. Gardlik R, Pálffy R, Hodosy J, et al. Vectors and delivery systems in gene therapy. Med Sci Monit 2005;11:RA11021.

7. Kay MA, Liu D, Hoogerbrugge PM. Gene therapy. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:127446.
8. Biçeroğlu S, Memiş A. Gene therapy: Applications in interventional radiology. Diagn Interv Radiol 2005;11:1138.
9. Wolfgang Walther and Ulrike Stein Viral Vectors for Gene Transfer A Review of Their Use in the Treatment of Human Diseases Drugs 2000 Aug; 60 (2): 249-271 0012-6667/00/0008-0249
10. Clark DP, Pazdernik NJ. Biotechnology. 1st Edition. Academic Cell Update; 2012:477-97
11. Adamina, M., Daetwiler, S., Rosenthal, R., et al(2005). Clinical applications of recombinant virus-based cancer immunotherapy. Expert Opinion on Biological Therapy, 5, 1211-1224.
12. Havenga M, Lemckert AAC, Ophorst O, et al . Exploiting the natural diversity in adenovirus tropism for therapy and prevention of disease. J Virol, 2002; 76: 4612-20.
13. Bauerschmitz, G. J., Barker, S. D., & Hemminki, A. (2002). Adenoviral gene therapy for cancer: From vectors to targeted and replication competent agents (review). International Journal of Oncology, 21, 1161-1174.
14. Young L, Searle PF, Onion D, et al. Viral gene therapy strategies: from basic science to clinical application. J Pathol, 2006; 208: 299-318.
15. Gardlik R, Pálffy R, Hodosy J, et al. Vectors and delivery systems in gene therapy. Med Sci Monit, 2005; 11: RA110 21
16. Kennedy PGE: Potential uses of herpes simplex virus (HSV) vectors for gene therapy of neurological disorders. Brain 1997; 120:1245-1259
17. Nishikawa M, Huang L: Nonviral vectors in the new millennium: Delivery barriers in gene transfer. Hum Gene Ther 2001;12: 861-870.
18. Schmidt-Wolf GaS-WI. Non-viral and hybrid vectors in human gene therapy: an update. Trends Mol Med, 2003; 9: 67-72
19. Huntington P, Richard H, Transfection by Electroporation Curr Protoc Mol Biol. 2003 May; CHAPTER: Unit-9.3. doi: 10.1002/0471142727.mb0903s62
20. Jacqueline G., Dubravka D. Michael A. Delivery of DNA into mammalian cells by receptor-mediated endocytosis and gene therapy Molecular Biotechnology volume 3, pages237 248(1995) <https://doi.org/10.1007/BF02789334>
21. Zelmer A, Krusch S, Koschinski A, et al . Functional transfer of eukaryotic _expression plasmids to mammalian cells by Listeria monocytogenes: a mechanistic approach. J Gene Med, 2005; 7: 1097-112.
22. Bauer H, Darji A, Chakraborty, T, et al. Salmonella mediated oral DNA vaccination using stabilized eukaryotic expression plasmids. Gene Ther, 2005; 12: 364-372.
23. Di Cintio A, Di Gennaro E, Budillon A. Restoring p53 function in cancer: Novel therapeutic approaches for applying the brakes to tumorigenesis. Recent Pat Anti-cancer Drug Discov 2010; 5(1): 1- 13.
24. Zhang WW, Li L, Li D, et al The first approved gene therapy product for cancer Ad-p53 (Gendicine): 12 years in the clinic. Hum Gene Ther 29(2):160-179, 2018.
25. Mario R. C. , Quintin P. Novel p53 therapies for head and neck cancer World J Otorhinolaryngol Head Neck

- Surg. 2016 Jun; 2(2): 68–75. Published online 2016 Jul 19. doi: 10.1016/j.wjorl.2016.05.005
26. Martin S., Richard H., Jacques L.P Adenovirus-Mediated Wild-Type p53 Gene Transfer in Patients Receiving Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a Multicenter Phase II Study *Journal of Clinical Oncology* <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.6.1750>
 27. Liu F, Li Q, Zhang P, Chen F, et al Y. Role of adenovirus-mediated retinoblastoma 94 in the treatment of human non-small cell lung cancer. *Mol Med Rep* 11(5):3349-3353, 2015.
 28. Kuhlmann K.F.D.,Gouma D.J, Wesseling J.G. et al Adenoviral Gene Therapy for Pancreatic Cancer: Where Do We Stand? *Dig Surg* 2008;25:278–292 <https://doi.org/10.1159/000145981>
 29. Fueyo J, Gomez-Manzano C, Yung WK, et al.: Suppression of human glioma growth by adenovirus-mediated Rb gene transfer. *Neurology* 1998;50:1307–1315
 30. Wu H, Wang K, Liu W, et al. Recombinant adenovirus-mediated overexpression of PTEN and KRT10 improves cisplatin resistance of ovarian cancer in vitro and in vivo. *Genet Mol Res* 14(2):6591-6597, 2015.
 31. Zhang H, Zhou X, Xu C, et al. Synergistic tumor suppression by adenovirus-mediated ING4/PTEN double gene therapy for gastric cancer. *Cancer Gene Ther* 23(1):13-23, 2016
 32. Kim HG, Miller DM: Inhibition of in vitro transcription by a triplex-forming oligonucleotide targeted to human c-myc P2 promoter. *Biochemistry* 1995;34:8165–8171. 3.
 33. Lavrovsky Y, Stoltz RA, Vlassov VV, et al.: C-fos proto-oncogene transcription can be modulated by oligonucleotidemediated formation of triplex structures in vitro. *Eur J Biochem* 1996;238:582–590
 34. Lavanya C, Sibin MK, Srinivas Bharath MM, et al interference mediated downregulation of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) in LN18 cells. *Cytotechnology* 68(6):2311-2321, 2016.
 35. Sun X, Kanwar JR, Leung E, et al.: Gene transfer of antisense hypoxia inducible factor-1 alpha enhances the therapeutic efficacy of cancer immunotherapy. *Gene Therapy* 2001;8:638–645.
 36. Shi W, Teschendorf C, Muzyczka N, et al.: Adeno-associated virus-mediated gene transfer of endostatin inhibits angiogenesis
 37. Ketola A, Maatta AM, Pasanen T, Tulimaki K, Wahlfors J. Osteosarcoma and chondrosarcoma as targets for virus vectors and herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir gene therapy. *Int J Mol Med* 13(5):705-710, 2004
 38. Tiraby M, Cazaux C, Baron M, Drocourt D, Reynes JP, Tiraby G. Concomitant expression of E. coli cytosine deaminase and uracil phosphoribosyltransferase improves the cytotoxicity of 5-fluorocytosine. *FEMS Microbiol Lett* 167(1):41-49, 1998.
 39. Zhang Y, Yuan X, Wang Z, et al. The canonical Wnt signaling pathway in autism. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 13(5):765-770, 2014.
 40. Gulmann C, Lantuejoul S, Grace A, et al Telomerase activity in proximal and distal gastric neoplastic and preneoplastic lesions using immunohistochemical detection of hTERT. *Dig Liver Dis* 37(6):439-445, 2005.
 41. Bourke MG, Salwa KJ, Harrington MJ, et al : The emerging role of viruses in the treatment of solid tumours. *Cancer Treatment Rev*, 37(8), 618-632 2011,
 42. Turnbull S, West EJ, Scott KJ, et al , 2015: Evidence for oncolytic virotherapy: Where have we got to and where are we going? *Viruses*, 7(12), 6291-6312.
 43. Atherton MJ, Lichty BD. Evolution of oncolytic viruses: novel strategies for cancer treatment. *Immunotherapy* 5(11):1191-1206, 2013.
 44. Marchini A, Scott EM, Rommelaere J. Overcoming barriers in oncolytic virotherapy with HDAC inhibitors and immune checkpoint blockade. *Viruses* 8(1):9, 2016.
 45. Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci* 107(10):1373-1379, 2016
 46. Cemazar M, Ambrozic Avgustin J, Pavlin D, et al Efficacy and safety of electrochemotherapy combined with peritumoral IL-12 gene electrotransfer of canine mast cell tumours. *Vet Comp Oncol* 15(2):641-654, 2017.
 47. Antonarakis ES, Small EJ, Petrylak DP et al Antigen-specific CD8 lytic phenotype induced by Sipuleucel-T in hormone-sensitive or castration-resistant prostate cancer and association with overall survival. *Clin Cancer Res* 24(19):4662-4671, 2018
 48. Rupp LJ, Schumann K, Roybal KT, et al 2017. CRISPR/Cas9-Mediated PD-1 Disruption Enhances AntiTumor Efficacy of Human Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Scientific Reports*, 7(737): 1- 10.
 49. Si W, Li C, Wei P, 2018. Synthetic Immunology: TCell Engineering and Adoptive Immunotherapy. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 3: 179–185.
 50. Brudno JN, Kochenderfer JN, 2019. Recent Advances in CAR T-Cell Toxicity: Mechanisms, Manifestations and Management. *Blood Reviews*, 34: 45-55.
 51. Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, et al, 2018. The Application of CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Advantages and Challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 8(4): 539-551
 52. Dr. Zoltán B.Dr. János A., Éva C. Et al University of Debrecen Molecular Therapies Book S : 17 2011
 53. Tariq SM, Haider SA, Hasan M, et al 2018. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: A Beacon of Hope in the Fight Against Cancer. *Cureus*, 10(10): 1-11.
 54. Özlem G., Abdullah A. Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 9(4): 2235-2245, 2019 DOI: 10.21597/jist.591578