

Bölüm 23

KANSERDE GEN TEDAVİLERİ

Gökçen GÖKÇE¹
Sinem GÖKÇE KÜTÜK²

GİRİŞ

Kanser dünyadaki ölüm sebepleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Dünya nüfusunda görülen devamlı artışlar ve etiyolojik nedenler kanser insidanslarında ve kanser yükünde büyük artışlar meydana getirmektedir. Meydana gelen bu artışlar kanser türlerinde çeşitlilik göstermektedir. Bu çeşitlilikte kanser gen yapısında farklılığa neden olmaktadır. Her kanser türünün kendine özgü yapıları vardır. Bir kalıtım yapısı olan genler, kromozomun belirli bir kısmını oluşturan nükleotid dizisinden oluşmaktadır. Son yıllarda hatalı genlerin düzeltilmesi veya genlerin aktarılması yoluyla çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmektedir.

Gen terapi, genetik materyali hedef hücrelere veya dokuya iletmeyi ve bunu terapötik bir etki elde etmek için ifade etmeyi amaçlar. Gen terapisinin asıl amacı, kanserden ölümleri önlemede önemli hale gelip gelecekte kanser tedavisine çözüm olmayı hedeflemektedir. Geleneksel tedavilere göre avantajı vardır. Lokal olarak uygulanabilir, böylece lokal olarak sistemik riske girmeden yüksek bir terapötik doz verilir. Ayrıca, çoğu gen terapisi tek seferlik uygulamalar olduğundan, uzun vadede etkilidir.

TARİH

Kanser tedavisi öyküsü, ameliyatın kanserin erken evreleri için birincil tedavi olduğu 18. yüzyıla kadar uzanmaktadır ve hastalar sık sık tekrarlamalar geçirmiştir. Kanserinin yaygınlaşmasıyla, insanlara bitki temelli ilaçlar, arsenik veya hint yağı gibi maddelerle tedaviler denenmiştir.

¹ Araştırma Görevlisi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, gkcgken@hotmail.com

² Uzman Doktor, Aydın Devlet Hastanesi KBB Polikliniği, drsinem2@gmail.com

H19 gen fonksiyonunun bloke edilmesi belirgin tümör gerilemesine, hücre ölüm ve nekroza yol açar. Diğer önemli destekleyici, hücre ölümsüzleştirilmesi ve tümör oluşumu için kritik bir faktör olan insan telomeraz reverse(ter) transkriptazdır (hTERT). OBP-301 (Telomelisin) gibi ajanlarla tıkanması hücre nekrozuna ve tümör gerilemesine yol açar (Şekil 5). Tümör hücresi ölümünü aktifleştirmek için diğer yaklaşımlar arasında küçük moleküllu ilaçlar, monoklonal antikolar ve Corynebacterium difteri toksin-A zinciri (DTA-H19 tedavisi) gibi ajanlarla toksin gen terapisinin kullanılması yer alır.

Sonuç

Kanser tedavisi için gen transfer teknolojisi, mevcut kemoterapötik tedavi rejimlerinin etkinliğini arttırmak için büyük umut vaat etmektedir. Onkolitik viroterapi alanında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir ve kanserli tedavinin yanı sıra prekanseröz için bu tekniği içeren denemeler devam etmektedir. Tedavinin önündeki engellerin birçoğu aktif olarak üstesinden gelinmektedir.

Alternatif olarak, gen tedavisi, radikal cerrahiden sonra, radyasyon tedavisinden sonra veya başarılı kemoterapiden sonra olduğu gibi maksimum tümör yükü azalması ile başarılı kanser tedavisinden sonra daha iyi kullanılabilir. İlerleyen zamanlarda hasta-tümörlerin gen analizlerinin geniş kullanılması yaygınlaşacaktır. Bu da kişiye uygun gen tedavisinin daha kolay uygulanmasını sağlayacaktır. Gen terapisinin etkinliğinin ve güvenlik profilinin artırılması yapay virüslerin ve viral olmayan yöntemlerin daha fazla araştırılmasıyla ortaya çıkacaktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarla sağlıklı bireylerden alınarak üretilen hücrelerle başarılı immünoterapi uygulamaları gerçekleştirilmektedir. Bu ilerlemelerin amacı kanseri şiddetli acı ve ölüm olmadan yönetilebilir bir kronik hastalığa çevirebilme yönündedir.

Anahtar Kelimeler: Gen terapisi, Gen transferi, Viral vektör, Non-viral vektör, İmmünoterapi, Kanser

KAYNAKLAR

1. Akbulut H, Ocal M, Sonugur G, *Cancer Gene Therapy*. <http://dx.doi.org/10.5772/61775>
2. Amer H.M, Gene therapy for cancer: present status and future perspective. *Amer Molecular and Cellular Therapies* 2014, 2:27
3. Armstrong AC, Eaton D, Ewing JC. Science, medicine, and the future: Cellular immunotherapy for cancer. *BMJ* 2001;323:1289-1293.
4. Cross D, Burmester K.J, Gene Therapy for Cancer Treatment: Past, Present and Future. *Clinical Medicine & Research* Volume 4, Number 3: 218-227
5. Gene therapy. (2008, September 19). Human genome project information. Retrieved January 12, 2009, from http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/medicine/genetherapy.shtml
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74.

7. K. DAS S, MENEZES M, BHATIA S, Gene Therapies for Cancer: Strategies, Challenges and Successes. *J Cell Physiol.* 2015 February ; 230(2): 259–271. doi:10.1002/jcp.24791.
8. Kowalczyk DW, Wysocki PJ, Mackiewicz A. Cancer immunotherapy using cells modified with cytokine genes. *Acta Biochim Pol* 2003;50:613-624.
8. Mathis JM, Stoff-Khalili MA, Curiel DT: Oncolytic adenoviruses - selective retargeting to tumor cells. *Oncogene* 2005, 24(52):7775–7791.
9. Mullen JT, Tanabe KK. Viral oncolysis. *Oncologist* 2002;7:106-119.
10. Mulligan RC. The basic science of gene therapy. *Science* 1993;260:926-932.
11. National Cancer Institute. (2008, November 25). *What is cancer?* Retrieved January 12, 2009, from <http://www.cancer.gov/cancertopics/what-is-cancer>
12. Ogris M, Wagner E. Targeting tumors with non-viral gene delivery systems. *Drug Discov Today* 2002;15:479–485.
13. Pathak, A.; Patnaik, S.; Gupta, K.C. Recent trends in non-viral vector-mediated gene delivery. *Biotechnol. J.* 2009, 4, 1559–1572.
14. Roth J.A, Cristiano R.J, Gene Therapy for Cancer: What Have We Done and Where Are We Going?. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 89, No. 1
15. Weichselbaum R, Kufe D, Gene therapy of cancer. *Lancet* 1997; 3349(suppl II):10-12
16. White E, Gill S: Selectively replicating Herpes simplex viral vectors. In *Gene Therapy of Cancer*. 3rd edition. Edited by Lattime EC, Gerson SL. San Diego (CA): Elsevier; 2013:199–211.
17. Wirth T, Ylä-Herttuala S, Gene Therapy Used in Cancer Treatment. *Biomedicines* 2014, 2, 149-162; doi:10.3390/biomedicines2020149
18. Wold W, Toth K, Adenovirus Vectors for Gene Therapy, Vaccination and Cancer Gene Therapy. *Curr Gene Ther.* 2013 December ; 13(6): 421–433.
19. Vassaux G, Nitchau J, Jezard S, Bacterial gene therapy strategies. *J Pathol* 2006; 208: 290–298.
20. Yang Y, Nunes FA, Berencsi K, Furth EE, Gonczol E, Wilson JM. Cellular immunity to viral antigens limits E1-deleted adenoviruses for gene therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:4407-11.
21. Yin H, Kanasty R, Eltoukhy A, Non-viral vectors for gene-based therapy. *Nature Reviews | Genetics*, Volume 15 | August 2014; doi:10.1038/nrg3763