

Nöro-Onkolojide Genetik

Genetics in Neuro-Oncology

Tedavide Genetik Yaklaşımlar

Methods in Gene Therapy

Gen Tedavisi

Dr. Ahmet ÇOLAK

Taksim Devlet Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul

Gen tedavisi; tedavi amacıyla hastanın hücrelerine bir genetik materyalin (çoğunlukla bir DNA parçasının) transfer edilerek hastanın tedavi edilmesidir. DNA parçasının hücre içine sokulması işlemine "transfeksiyon" denir. Hücre içindeki gene ise transfer edilmiş gen anlamını taşıyan "transgen" adı verilir. Bu gen aslında doğal bir genin (cDNA'nın) kısaltılmış bir versiyonudur. Transgen, konak hücrenin çekirdeğine ulaşır; burada kodladığı proteini sentezletmek için önce okunur, mRNA sentezlenir, sonra mRNA ribozomlara taşınır ve sentez burada gerçekleşir. Transgen, girdiği hücre DNA'sı dışında bir yere yerleşebilir. Bu durumda "epizomal" yerleşimden söz edilir. Şayet transgen girdiği konak hücrenin DNA yapısına katılırsa, o DNA'da yabancı genin katılımıyla edinsel bir mutasyon oluşmuş olur. Bu durum "insertional mutagenesis" olarak ifade edilir.

İnsanlardaki ilk gen tedavisi protokolü, 1990 yılında Anderson ve ark. tarafından adenozin deaminaz eksikliği bulunan hastalarda uygulanmıştır. Malign beyin tümörlerinde gen tedavisi ise, 1992'de Oldfield ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Tümör hücrelerinin herpes simpleks virüsünün timidin kinaz (HSV-tk) geni ile

transdüksiyonu takiben bir nükleotid analogu olan gansiklovir (GSV) tedavisi sonucunda tümör hücrelerinin öldüğü ilk kez Moolten tarafından gösterildi. Daha sonra bu yöntemle beyin tümörlerinin invitro ve invivo ortamlarda deneysel hayvan ve insan çalışmalarında öldüğü hatta erdike olduğu rapor edilmiştir.

Gen tedavisi yaklaşımları intihar gen tedavisi, immüno-gen tedavisi, replasman gen tedavisi, kemoproteksiyon ve antisens tedavi olarak sıralanabilir. Onkolitik virüs tedavisi diğer tedavi yaklaşımlarından birisidir.

Derin yerleşimli invaziv tümörlerde terapötik genlerin yeterince verilememesi, hedef hücre tipine spesifitede yetersizlik, kullanılan vektörlere veya genlere karşı organizmada oluşan patolojik veya immünolojik cevaplar, tedavi için hedef hücrelerin yeterince transfekte edilememesi, transfekte edilen hücrelerde genlerin uzun süreli bulundurulamaması ve uzun süreli bulundurulabilse bile transgenin aşırı veya yetersiz ekspresyonu gibi sınırlandırmaları vardır. Yakın gelecekte bu sınırlandırmalar kaldırılabilirse bu yeni tedavi şeklinin sadece malign değil benign tümörlerde de etkinliği söz konusu olacaktır.