



HEMOGLOBİNOPATİLERDE GEN TERAPİSİ

Zeynep Nisa DERVİŞ¹, Zülfikare Işık SOLAK GÖRMÜŞ²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Dönem II Öğrencisi, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Konya, Türkiye

Özet

Hemoglobinopatiler kalıtsal tek gen hastalıkları arasında en sık görülenidir. Genetik temelleri iyi anlaşıldığı için genetik tedaviye uyumludur. Nokta mutasyonlarından kaynaklanırlar ve tedavi için hematopoetik kök hücre (HKH) hedeflenmesi yeterlidir. β talasemi normal hemoglobin A (HbA) da bulunan β globulin proteininin eksik ifade edilmesidir ve çok sayıda heterojen nokta mutasyonundan kaynaklanır. Orak Hücreli Anemi (OHA) ise β globulin geninin birinci ekzonundaki tek baz değişimiyle eritrositlerin orak şeklini almasından oluşur. Her iki hastalık da tedavi edilmezse ölümlü sonuçlanır. Mevcut tedavileri eritrosit transfüzyonu ve demir şelasyon uygulamasıdır, yaşam kalitesini azaltan önemli yan etkileri vardır. Tek küratif tedavi kök hücre transplantasyonudur ancak donör bulmadaki zorlukları, Graft Versus Host Hastalığı gibi olumsuzlukları vardır. Hemoglobinopatiler için uygulanan gen tedavisi ex vivo ortamda viral faktörler aracılığıyla gen eklenmesine dayanır. Temel olarak hastadan yeterli sayıda HKH alınır, modifiye edilir ve hastaya geri verilir. Bu yöntemle hastalar transfüzyondan bağımsız olarak başarılı şekilde tedavi edilebilmiştir. HKH'ler ilk başlarda hastaların kemik iliğinden az sayıda elde edilirdi ve işlem ikiden fazla prosedür gerektirirdi. Sonrasında kemil iliği (Kİ) yerini periferik kana bıraktı. Periferik kandan HKH'lerin alınabilmesi için öncesinde mobilizasyon işlemi gereklidir ve G-CSF ve plerixafor bu amaçla kullanılır. Elde edilen hasattan CD34'ler immünomanyetik boncuklar kullanılarak seçilir ve tasarlanan vektörün hücreye transfüzyonu sağlanarak hücre mobilize edilir. Hastaya infüze edilecek hücrelerin seçici avantajları olmadığından öncelikle hasta miyeloablatif tedavi görmek zorundadır. Şimdiye kadar tedavide tam miyeloablasyon gerekse de son zamanlarda bu sorun için yeni ajanlar tasarlanmaktadır. İlk kullanılan vektörler retrovirallerdir. Ancak günümüzde retroviral vektörün aksine kendi kendini inaktive edebilen, yüksek kargo kapasiteli, bölünmeyen hücrelere de entegre olabilen HIV tabanlı lentivirüsler kullanılmaktadır. Transdüksiyonun iyileştirilmesi içinse mevcut zarf yerine, glikoprotein yapılı zarf tasarlanmasına ve transdüksiyon artırıcı reaktiflerin geliştirilmesine uğraşmıştır. Ayrıca Bhukhai ve arkadaşlarının lentiviral vektöre eklemeye yaparak transdüksiyonu optimize eden bir çalışması mevcuttur (Bhukhai,2018). Gen eklenmesine alternatif olarak daha çok gen inhibisyonuna dayanan stratejiler de vardır ancak henüz klinik kullanımları için erkendir. Bunlardan ilki hemoglobin F (HbF) ifadesini arttırmaya yöneliktir çünkü iki hastalıkta da HbF ifadesinin arttığı durumlarda klinik belirtilerin azaldığı gözlemlenmiştir. BCL11a veya β globulin lokus kontrol bölgesi gibi gen düzenleyici bölgeler hedeflenmektedir. İkincisi ise CRISPR/Cas9 veya diğer nükleazları kullanarak DNA'yı çift taraflı kesip sonrasında donör DNA ile kesilen yerin tamir edildiği homolojiye yönelik onarımdır. Gen tedavisinin mevcut tedavilerin yerini alabilmesi için anlatılan her aşamanın hem mali hem de tıbbi açıdan en iyi şekilde optimizasyonu gereklidir. Mevcut tedavilerin miyeloablasyon gerektirmesi de bunun için bir başka engeldir. Gelecekte bu sorunların aşılmasıyla gen tedavisinin yaygın kullanımı mümkün olabilir.

Anahtar kelimeler: Gen terapisi, gen tedavisi, globin geni, talasemi, orak hücreli anemi