

Tıbbi Genetikte Tedavi Yöntemleri I

- Genetik hastalıkların tedavisi diğer hastalıklar kadar mümkündür
- Genetik hastalıklardan korunmayı da bu kapsamda düşünmek gerekir
 - Tarama çalışmaları
 - Genetik danışmanlık
 - Doğum öncesi tanı, preimplantasyon genetiği
- Genetik hastalıkların tedavisi çoğunlukla çevresel etkenlerin kontroluna dayanır

GENETİK HASTALIKLARIN TEDAVISINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

<u>MEDİKAL</u>	<u>CERRAHİ</u>
Kaçınma	Çıkarma
Kısıtlama	Düzeltilme
Yerine koyma	Transplantasyon
Destekleme	
İlaç uygulaması	
Hücre tedavisi	
Gen tedavisi	

- Bu etkenlerin kontrolunda 3 R uygulaması geçerlidir
 - Restriksiyon (kısıtlama)
 - Replacement (yerine koyma)
 - Removal (uzaklaştırma)

GENETİK HASTALIKLARDA TEDAVİSİNİN ZAMANLAMASI

<u>DÖNEM</u>	<u>ÖRNEK</u>
Doğum öncesi (prenatal)	Rh uyumsuzluğu Diyafraam kasının konjenital kusurları B12'ye yanıt veren metilmalnoik asidemi
Yenidoğan (neonatal)	Fenilketonüri, Galaktozemi, Propionik asidemi Yarık dudak, Konjenital kalp kusurları
Çocukluk	Kistik fibroz, Orak hücreli anemi, Talasemi, Tip 1 Diyabet, Astım
Erişkin	Hipertansiyon, Hiperkolesterolemi, Depresyon, Bipolar hastalık, Amfizem

TEDAVİ UYGULAMASI HEDEFLERİ

<u>HEDEF</u>	<u>ÖRNEK</u>
Klinik fenotip	Yarık damak-dudak, doğumsal kalp kusurlarının cerrahi düzeltilmesi, Orak hücreli anemi ve talasemide kan transfüzyonları
Metabolik bozukluk	Fenilketonüri, Galaktozemi, Metilmalaonik asidemi
Mutant gen ürünü	Tip 1 Diyabet, Hemofili, İleri kombine immün yetmezlik sendromu
Mutant mRNA	Duchenne müsküler distrofi,
Mutant gen	İleri kombine immün yetmezlik sendromu, X'e bağlı lökodistrofi

GEN TEDAVİSİ İLE İLGİLİ TARTIŞMA KONULARI

- Gen tedavisi terimi ne anlama gelir?
- Gen tedavisi nasıl uygulanır?
- Gen tedavisinin başarılı olması hangi aşamaları gerektirir?
- Bu konudaki ilerleme neden yavaş – hatta bazen duruyor?
- Gen tedavisi hangi koşullarda başarıya ulaşabilmekte?
- Gen tedavisinin gelecekte durumu ne olacak?

GEN TEDAVİSİ TERMİNOLOJİSİ

İnsan gen tedavisi

Normal insan geninin hasta ya da hasta hücrelerine aktarılması ile tedavi ya da iyileşme

Somatik hücre gen tedavisi

Normal genin gamet hücreleri dışındaki dokulara aktarılması

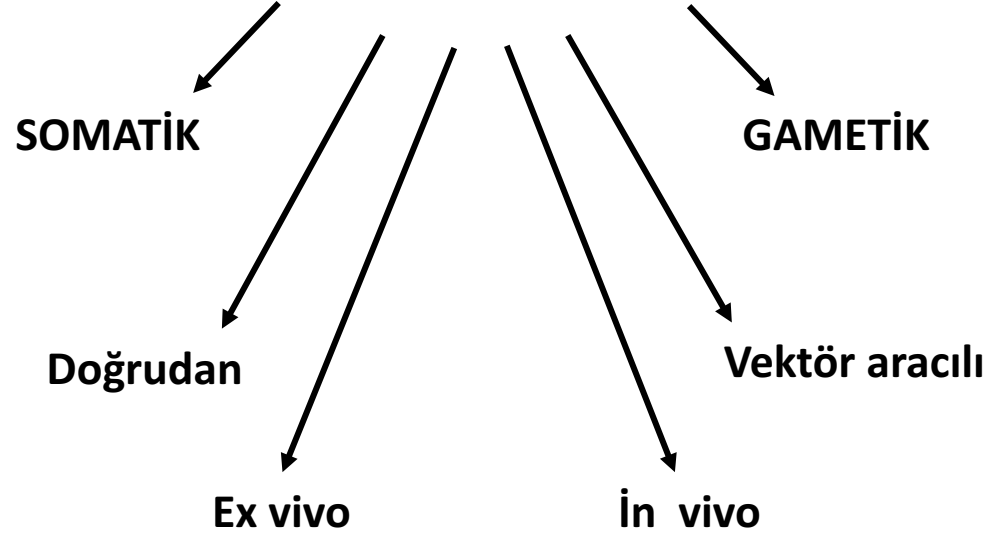
Gametik hücre gen tedavisi

Normal genin erkek/kadın gamet hücrelerine aktarılması

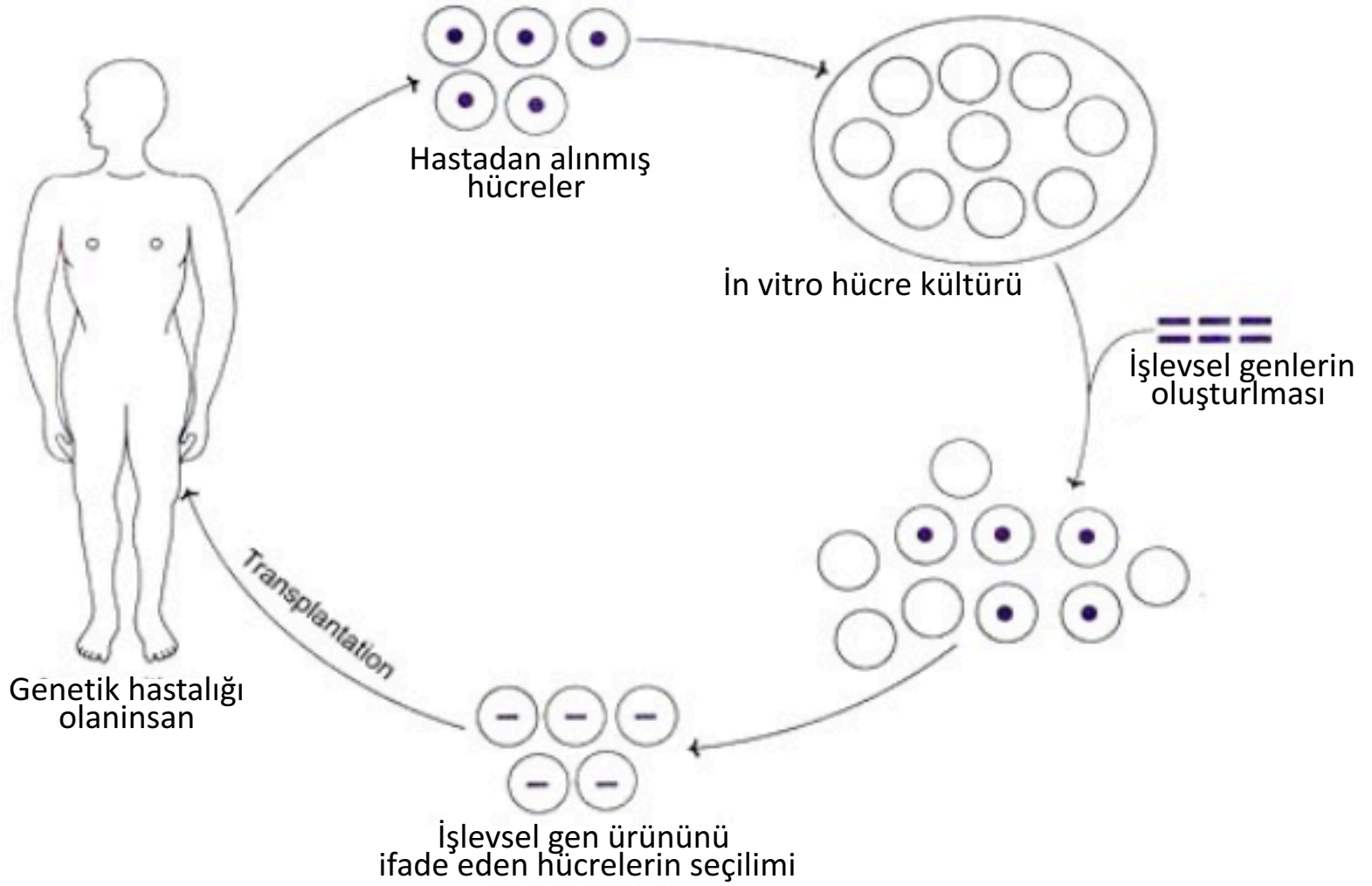
Gen tedavisinin başarılı olması ne aşamalar gerektirir?

- Yarar-zarar ilişkisinin belirlenmesi
- Normal genin izole edilmesi ve klonlanması
- Normal genin ifadesi için gerekli regülatör DNA dizilerinin belirlenmesi
- Normal genin uygun vektöre paketlenmesi
- Normal geni taşıyan vektörle hasta hücrelerinin dönüştürülmesi
- Dönüştürülmüş hücrelerin kültür ortamında çoğaltılması
- Dönüştürülmüş hücrelerin hastaya aktarılması
- Tedavinin olası yan etkileri açısından hastanın sıkı takibi

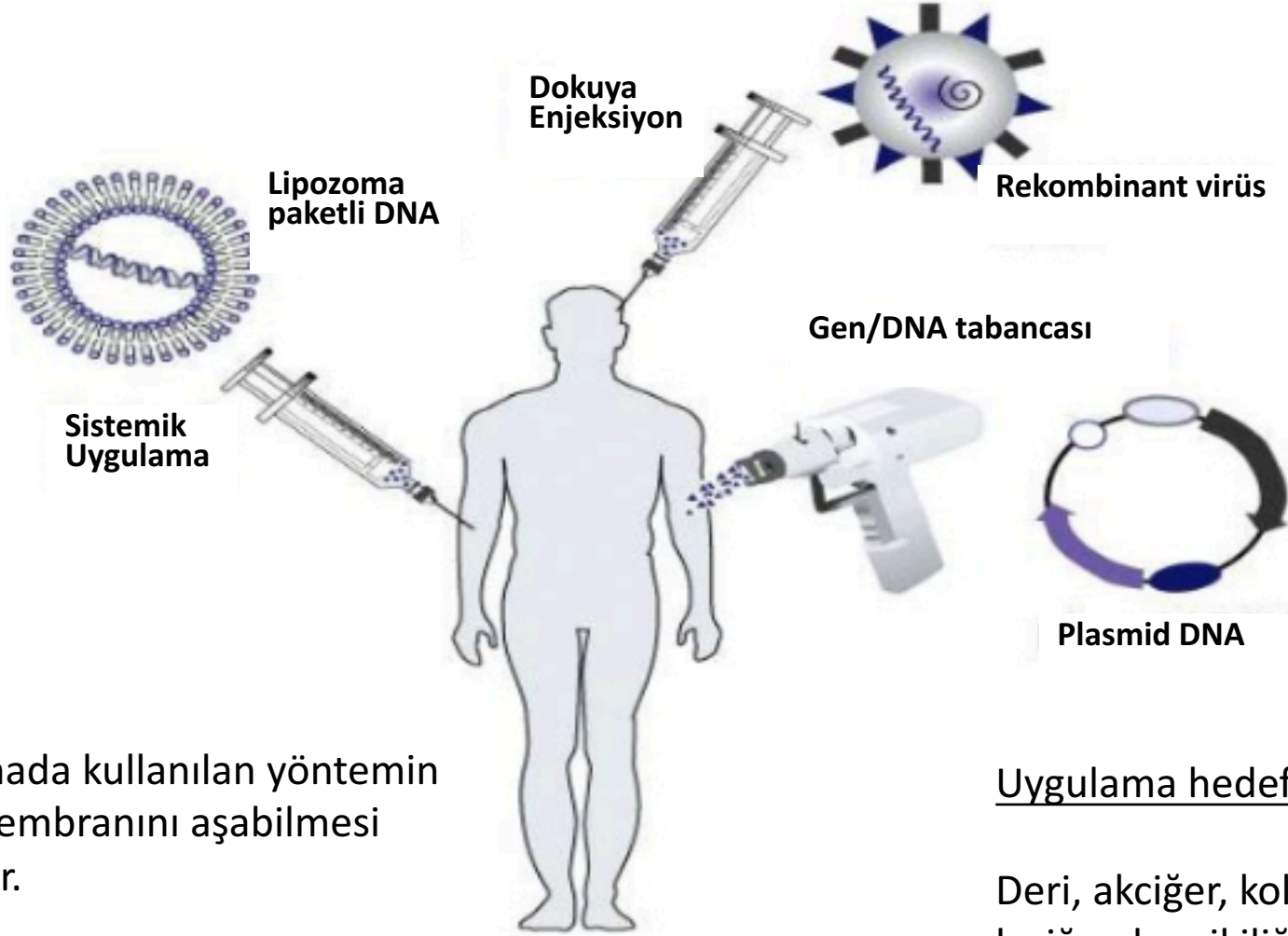
GEN TEDAVİSİ



EX VIVO GEN TEDAVİSİ



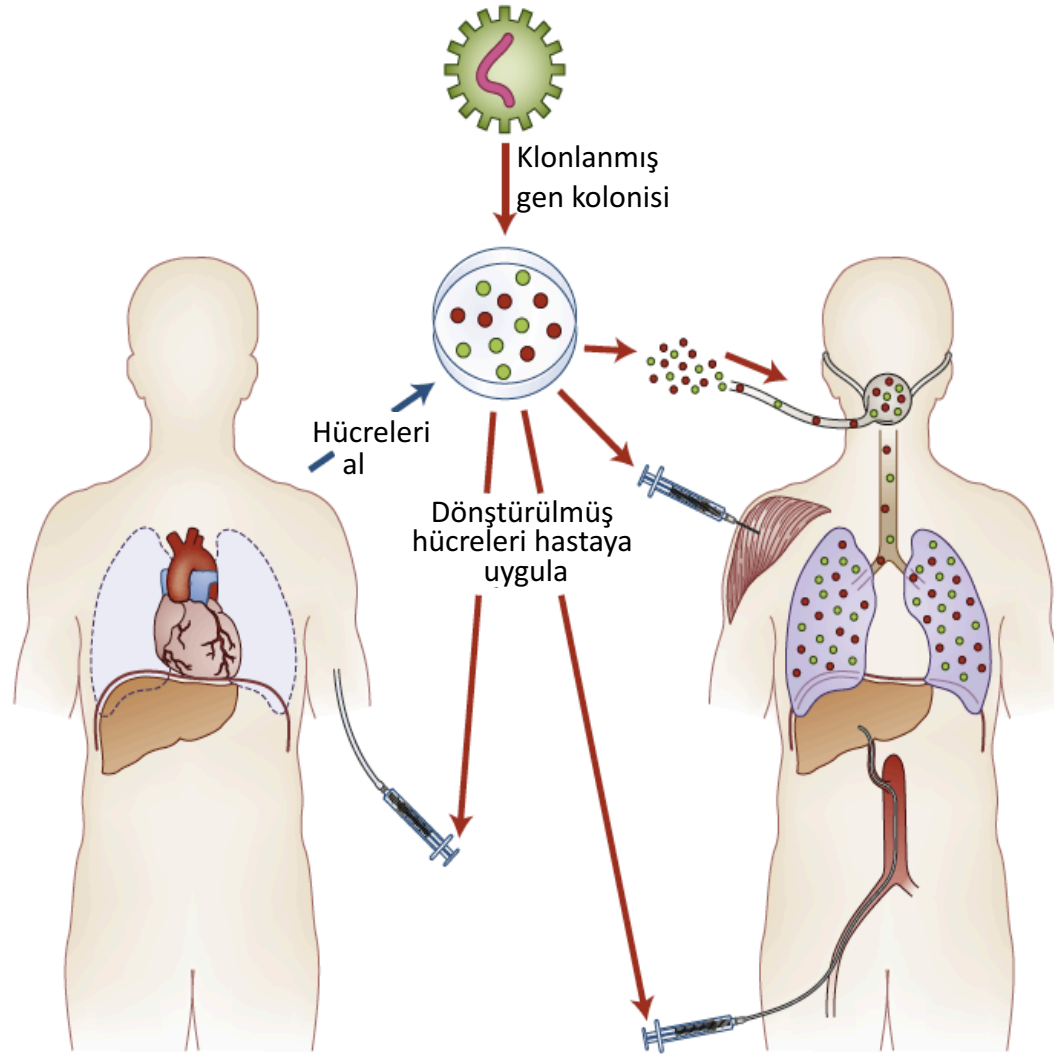
İN VİVO GEN TEDAVİSİ ve UYGULAMA YOLLARI



Uygulamada kullanılan yöntemin hücre membranını aşabilmesi gereklidir.

Uygulama hedefleri:

Deri, akciğer, kolon, kas, k.ciğer, kemikiliği, dalak, beyin, vb



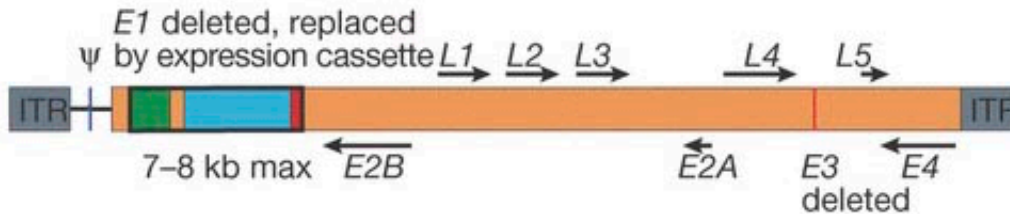
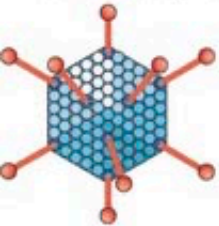
Ex vivo

In vivo

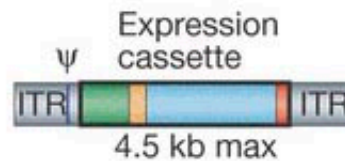
GEN TEDAVİSİ

GEN TEDAVİSİNDE KULLANILAN VİRAL VEKTÖRLER

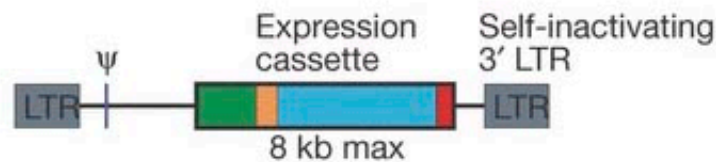
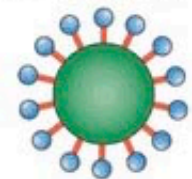
Adenovirus (~36 kb genome)



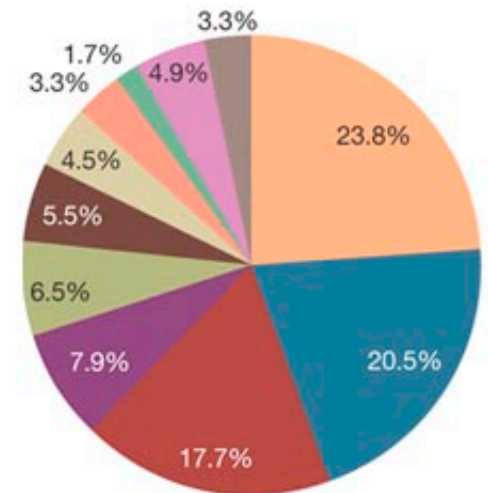
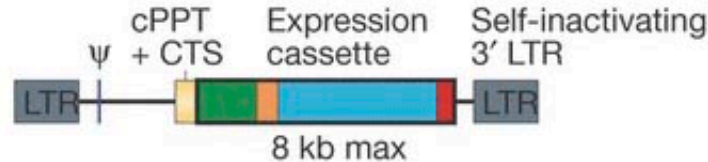
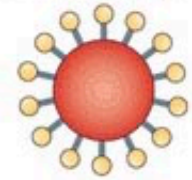
Adeno-associated virus (4.7 kb genome)



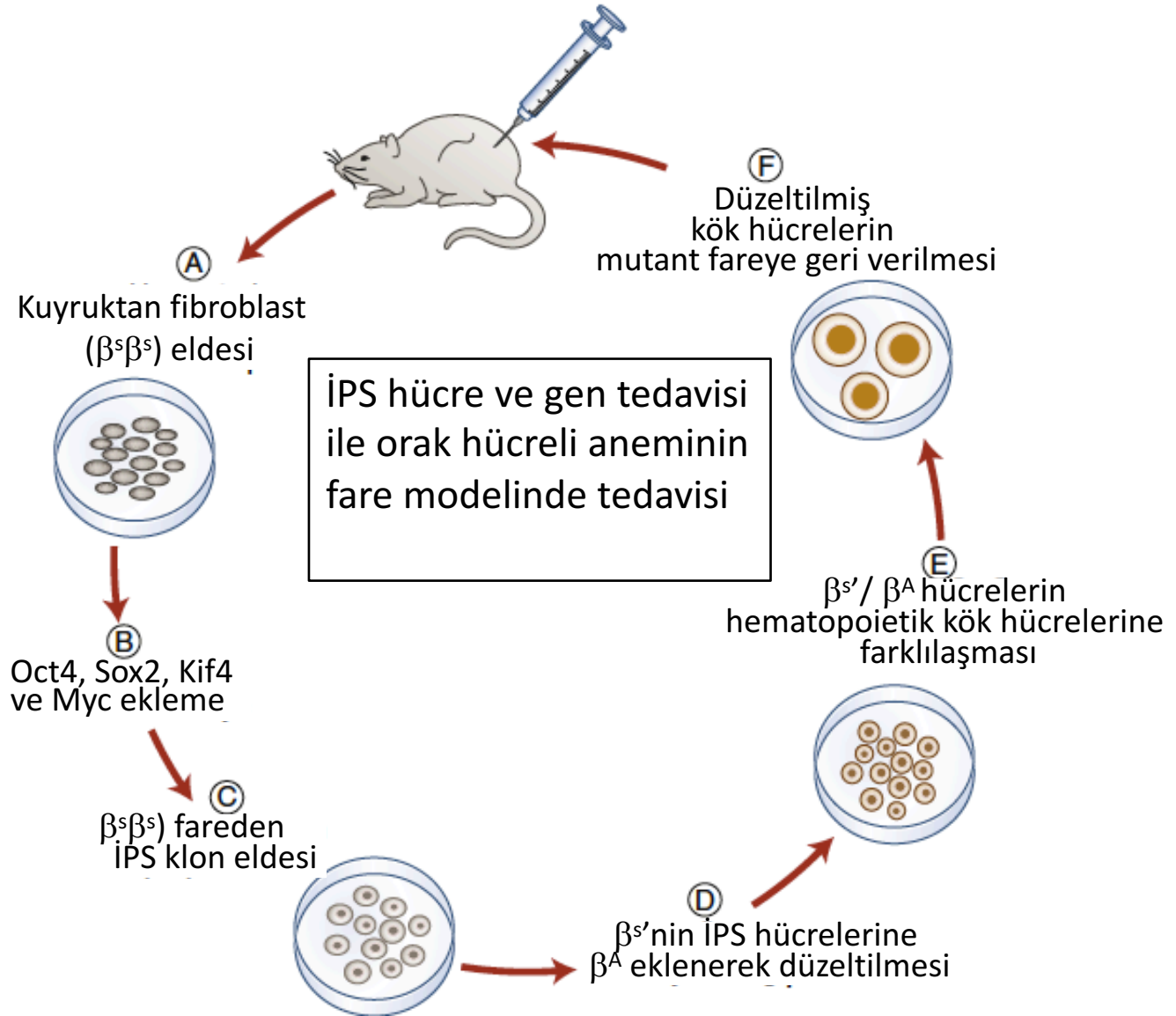
Retrovirus (7-10 kb genome)



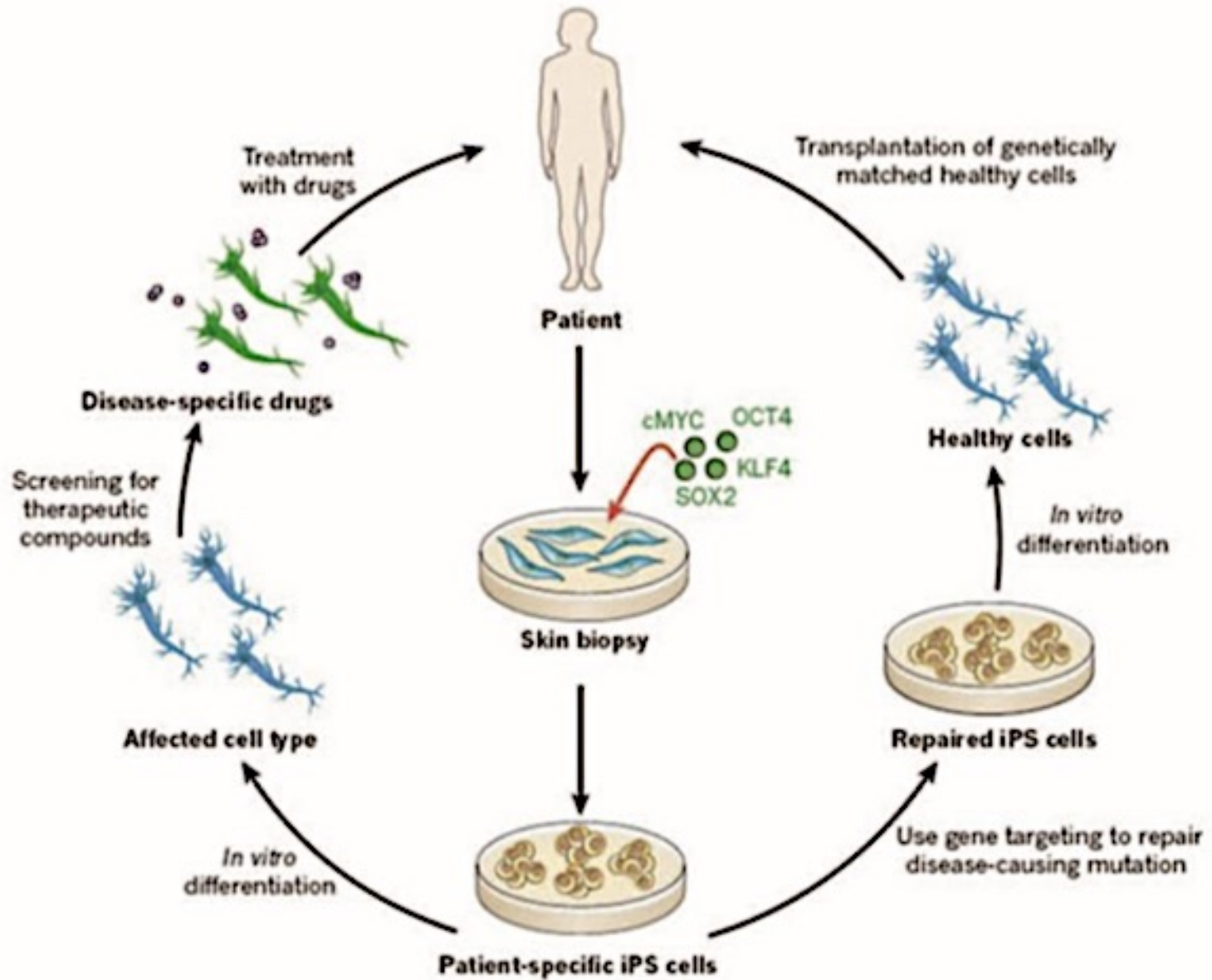
Lentivirus (9-10 kb genome)

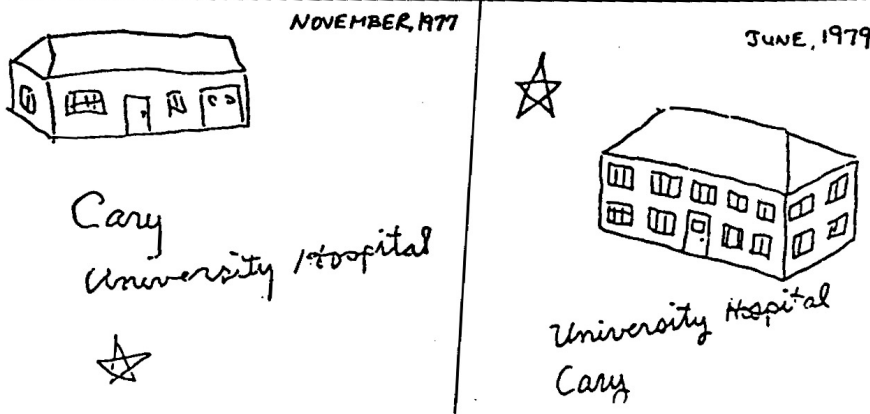
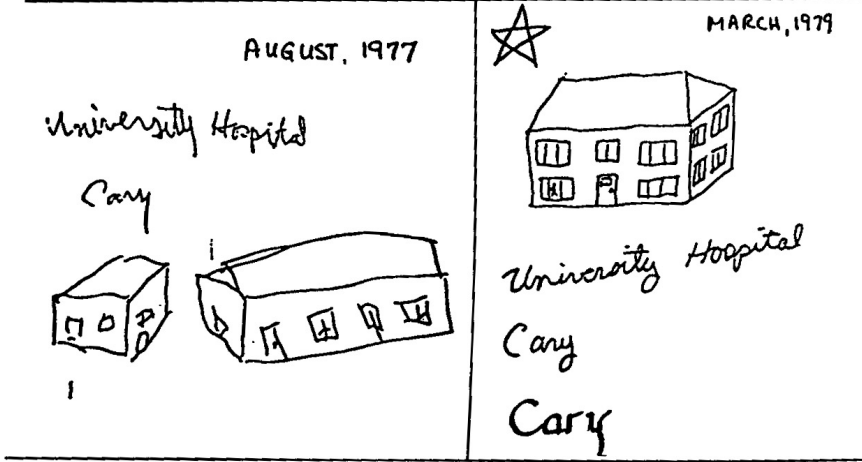
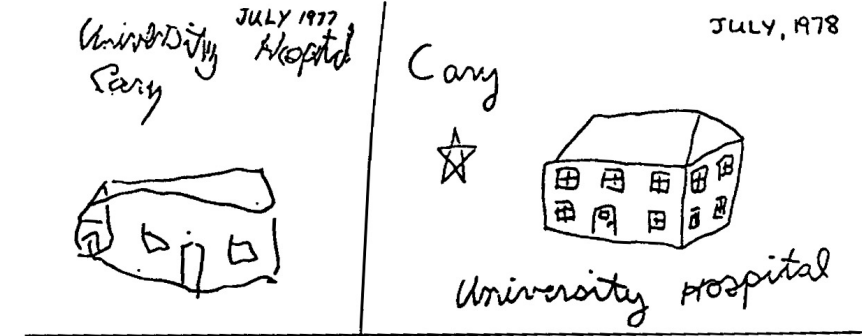


- Adenovirus (n = 400)
- Retrovirus (n = 344)
- Naked/plasmid DNA (n = 304)
- Vaccinia virus (n = 133)
- Lipofection (n = 109)
- Poxvirus (n = 93)
- Adeno-associated virus (n = 75)
- Herpes simplex virus (n = 56)
- Lentivirus (n = 29)
- Other categories (n = 82)
- Unknown (n = 55)



İnsanda İPS hücre teknolojisi ile ilaç geliştirme ve gen tedavisi





Penisilamin tedavisi gören 21 yaşındaki bir Wilson hastasının çizim ve el yazısının tedavi ile değişimi.

Wilson hastalığında (OR) bakır birikimine bağlı hepatik ve nörolojik bozukluklar (tremor ve distoni) bakırın uzaklaştırılması ile gerilemekte.