

Gen tedavisi: girişimsel radyolojide uygulamalar

Selen Biçeroğlu, Ahmet Memiş

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı
(S.B. ✉ selenb2000@hotmail.com), İzmir

Gen tedavisi hızla gelişen ve gelecek için umut veren bir tedavi yöntemidir. 1960'larda moleküler biyolojideki gelişmelerle başlayan çalışmalar, 1990'larda klinik gen tedavisinin gerçekleştirilmesi ile gelişmeye başlamıştır. Günümüzde 4000'den fazla sayıda hasta üzerinde, 400'ü geçkin klinik çalışma yürütülmektedir (1,2). Girişimsel radyologlar, genetik materyallerin hedef hücrelere ulaştırılmasında önemli rol sahibidirlere ve bu nedenle bir genin tanımlanması, klonlanması, vektörler içine yerleştirilip, ekspresyonunun saptanması gibi gen tedavisi ile ilgili terminolojiler hakkında gelişimleri takip etmelidirler. Bu makalede, girişimsel radyolojideki gen tedavisi uygulamaları konusundaki mevcut bilgilerimiz gözden geçirilmeye çalışılmıştır.

Gen tedavisi tanımı

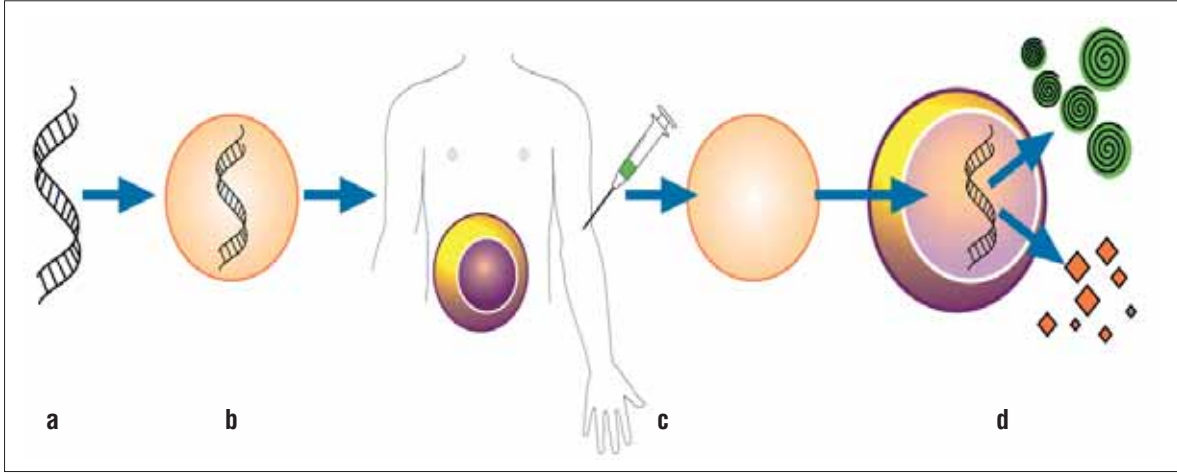
Gen tedavisi, terapötik etki elde etmek amacıyla, konak hücrede gen ekspresyonunu değiştirmek için konak hücreye rekombinan genetik materyal (DNA veya RNA) sunulmasıdır (Şekil 1) (3). Gen tedavisi stratejilerinin uygulama alanının büyük bir kısmını kanserler oluşturmakla birlikte, monogenetik kalıtsal hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar ve vasküler hastalıklar gibi geniş bir hastalık grubunda da kullanımı söz konusudur (2). Genetik materyaller, doğrudan ya da dolaylı yolla hedef alana ulaştırılabilirler.

Doğrudan gen transferinde, genetik materyal *in vivo* olarak hedef hücreye (örn: endotel hücrelerine) transfer edilir. Dolaylı gen transferinde ise hedef hücreler hastadan alınır, gen transferi vücut dışında (*ex vivo*) gerçekleştirilir ve hücreler vücuda transplantasyon ya da transfüzyon yoluyla geri verilir (Şekil 2) (3).

Gen tedavisi için vektörler

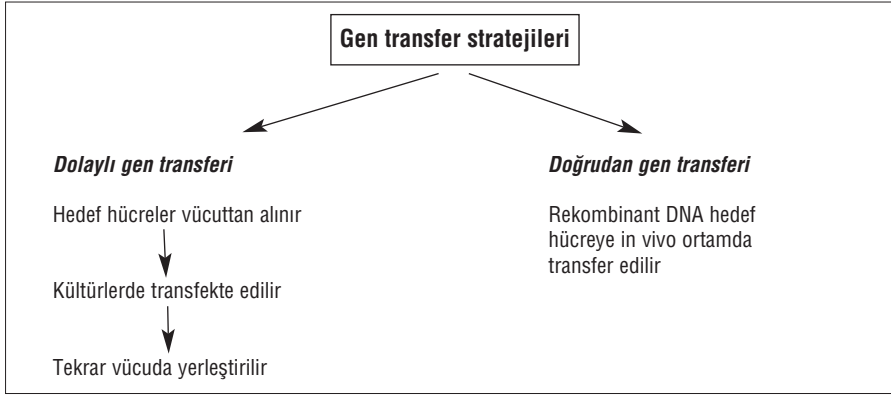
Tüm gen tedavi stratejileri, gen ya da gen ürünlerinin hedef hücrelere sunulmasını hedefler. Genetik materyalleri hücrelerin içine sokmak için sıklıkla vektörler kullanılmaktadır. Viral vektörler aracılığı ile gerçekleştirilen gen transferi transdüksiyon, nonviral vektörler aracılığı ile gerçekleştirilen gen transferi ise transfeksiyon olarak adlandırılmaktadır (4).

İdeal vektör güvenilir, etkin ve kararlı olmalıdır. Tanımlanan bu vektörlerin herbirinin kendi avantaj ve dezavantajları vardır ve henüz hiçbirisi ideal vektör özelliklerine tam olarak sahip değildir (4).



Şekil 1. a-d. Gen tedavisi uygulaması şematizasyonu. **a.** DNA (genetik materyal). **b.** Genin virus içerisine entegrasyonu. **c.** Virüsün, geni hedef hücre içine bırakması ve genin protein ekspresyonunu başlatması. **d.** Üretilen proteinin ilgili hücre üzerinde ve salgılandığında parakrin veya sistemik etki göstermesi. (<http://mededucation.bjmu.edu.cn/PPT/gene%20therapy.ppt> adlı siteden değiştirilerek alınmıştır).

Şekil 2. Doğrudan gen transferinde, rekombinant DNA hedef hücreye in vivo ortamda transfer edilir. Dolaylı gen transferinde ise, hedef hücreler hastadan alınır, kültürlerde gen transferi yapıldıktan sonra tekrar vücuda yerleştirilir.



Viral vektörler

Adenovirüsler

Zarfsız, çift zincirli, lineer DNA virüsleridir. Hedef hücre kromozomuna entegre olmadan, bölünen ve bölünmeyen hücreleri enfekte ederler. *In vitro* kültür sistemlerinde yüksek titrede hazırlanabilirler. Hedef hücre kromozomuna entegre olmadıklarından mutajenite riski düşüktür. Dezavantajları, geçici transgen ekspresyonu yapmaları ve immünolojik reaksiyona neden olmalarıdır. Doku seçicilikleri yoktur, çoğu hücre serilerini etkilerler. Adenovirüsler vasküler endotele gen transferi için en uygun vektörlerdir.

Retrovirüsler

Tek zincirli, zarflı RNA virüsleridir. Hedef hücre içerisine reseptör aracılı endositoz yolu ile girerler. Hücre içe-

risinde viral RNA, "reverse transcriptase" enzimi yardımı ile DNA'ya dönüştürülür. Genini hedef hücre kromozomuna entegre ederek etki gösterir ve sadece çoğalan hücreleri etkiler. Deneysel ve klinik çalışmalarda en sık olarak kullanılan vektörlerdir. Dezavantajları, transdüksiyon oranının düşük olması, hedef hücre kromozomuna entegre olmasına bağlı gelişebilen beklenmeyen etkiler ve sekonder hastalıklardır.

Adeno-assosiyе viral vektörler

Tek zincirli, lineer DNA molekülü içeren, çoğalabilmek için adenovirüs gibi bir yardımcı virüse gereksim duyan defektif bir parvovirüstür. Hem bölünen ve hem de bölünmeyen hücreleri etkiler. Yüksek titrede hazırlanabilir, fiziksel faktörlere karşı dayanıklıdır. Birçok çeşit hücre dizisini en-

fekte eder, ancak transdüksiyon oranı düşüktür (4-7).

Nonviral vektörler viral vektörlere alternatif olarak geliştirilmiştir. Hedef hücrelere DNA'nın ulaştırılmasını sağlarlar. Plazmidler çift sarmallı sirküler DNA içerirler. Plazmid DNA'sı negatif yüklü hücre membranı tarafından itilir, bu da çıplak plazmid DNA'sının transfeksiyon oranını düşürür. Bunu önlemek için plazmid DNA'ları katyonik lipozomlar (yapay olarak üretilmiş pozitif yüklü lipid membranlarla) kaplanır, lipozomlar reseptör aracılı endositoz yolu ile hücre membranını geçer ve içeriğini intrasellüler alana taşırlar (6,8).

Antisens oligonükleotidler (ASO) hedef RNA'nın kodlayan dizisine tamamlayıcı olarak tasarlanmış, kimyasal olarak sentezlenmiş, kısa (10-30 baz çifti içeren) moleküllerdir. ASO'lar hücre içinde tamamlayıcı RNA'ları ile çift zincirli kompleksler oluştururlar ve RNA'nın translasyonunu (mRNA'dan protein sentezi) azaltırlar. ASO'lar hücrelere içine basit difüzyon ya da lipozomlarla kompleks haline getirilmiş şekilde verilebilirler (3,8).

Nonviral vektörlerin üretimi kolaydır, immünolojik reaksiyon oluşturmazlar, enfeksiyöz ajana gereksim duymazlar. Hedef hücre kromozomuna entegre olmadıklarından mutajenez olasılığı azalmıştır. Ancak, gen transdüksiyonu ve ekspresyon oranı

viral vektörlere kıyasla düşüktür. Geçici gen ekspresyonuna neden olurlar (4-7).

Genetik materyalin hücrelere sunumu

Genetik materyalin hücrelere sunumu için sistemik intravenöz yol kullanılabilir gibi daha sıklıkla lokal sunum yolları kullanılmaktadır (cerrahi yolla, perkütan yolla, US ve BT eşliğinde ve kateterler yardımı ile)

Perkütan enjeksiyon

Gen ürününün parakrin etkisi tedavi edici ise, vektör solüsyonu damar çevresindeki dokuya perkütan olarak enjekte edilebilir. Bu basit ve lokal etkili teknik iskemik kaslardaki kapiller sayısını arttırmada verimli olabilir (9).

Cerrahi yöntem

Vasküler gen tedavisinde hayvan modellerinde en yaygın kullanılan yöntemdir. Bu uygulamada ilgili vasküler alan proksimal ve distalinden klemplenerek izole edilir ve tüm yan dalları bağlanır. İçerisindeki kan boşaltılır ve vektör solüsyonu izole edilen bu segmente enjekte edilir. Belli bir süre inkübe olduktan sonra vektör solüsyonu aspire edilir ve ilgili segment yıkanır, klempler alınır, bağlar açılır. Bu teknik, yüksek transfeksiyon etkinliği göstermektedir ve izole olarak ilgili alan transfekte edilmektedir. Dezavantajı ise invazif bir işlem olması ve damarın klemplenme ve yan dallarının bağlanması gibi zedeleyici etkenlere maruz kalmasıdır (10,11).

Kateter sistemleri

Vektörler ile endotel hücreler arasındaki ilişkiyi arttırabilmek amacıyla yeni kateter sistemleri geliştirilmiştir.

Pasif difüzyon kateterleri: Çift balon (double occlusion balloon), spiral balon (spiral balloon).

Basınçlı difüzyon kateterleri: Hidrojel kaplı balon (hydrogel-coated balloon), balon içinde balon (balloon in balloon), mikroporlu balon (microporous balloon), çift kat kanallı perfüzyon balonu (double layer channel-

led perfusion balloon), infüzyon kateterleri (infusion sleeve catheter).

Mekanik veya elektrikle güçlendirilmiş kateterler: İğne enjeksiyonlu kateter (needle injection catheter), iontoforik elektrik akımı ile güçlendirilmiş balon (iontophoretic electric current-enhanced balloon), stent bazlı sistemler (4).

Pasif difüzyon kateterlerinden çift balon kateterlerinde vasküler bir segment iki oklüzyon balonu ile izole edilir ve vektör solüsyonu bu alan içerisine farklı bir portla verilir. Basit bir sistem olup, lokal bir alana gen sunumunu sağlar ancak hedeflenen damarın yan dalları olmamalıdır. Bu kateterlerin transfeksiyon oranı düşüktür (4, 6, 12).

İnternal elastik lamina ve damar endotelinden oluşan fiziksel bariyeri geçmek, (gen transferini daha verimli kılmak için) gereklidir. Bu gereklilik basınçlı difüzyon kateterleri ve mekanik güçlendirilmiş kateterlerin geliştirilmesini sağlamıştır (4).

Basınçlı difüzyon kateterleri iki koaksiyel balona sahiptirler. Vektör solüsyonu anjiyoplasti sırasında dış balondaki porlar yoluyla ya da balon yüzeyindeki gen içeren jel solüsyonu (hidrojel kaplı balon) ile damara verilir (örn: Wolinsky balonu; yüzeyinde multiple 25 mikron çaplı mikroporlar içerir; gen ya da vektör solüsyonu bu porlardan olan jet akım yolu ile damar duvarına ulaşır). Ancak transfeksiyon oranı düşüktür ve doku hasarı riski vardır (13, 14).

Mekanik olarak güçlendirilmiş kateterlerde ise dilatasyon balonunu boyunca saran iğneler, gen ya da vektör solüsyonu içeren balonun şişirilmesi ile hedeflenen damarın duvarını penetre ederler. Transfeksiyon oranı yüksektir (kan akımı ile yıkanma oranı az) (15). İontoforetik kateterlerde ise elektrik akımı yardımı ile vektörlerin damar duvarına doğru olan hareketi arttırılmaya çalışılmıştır (16).

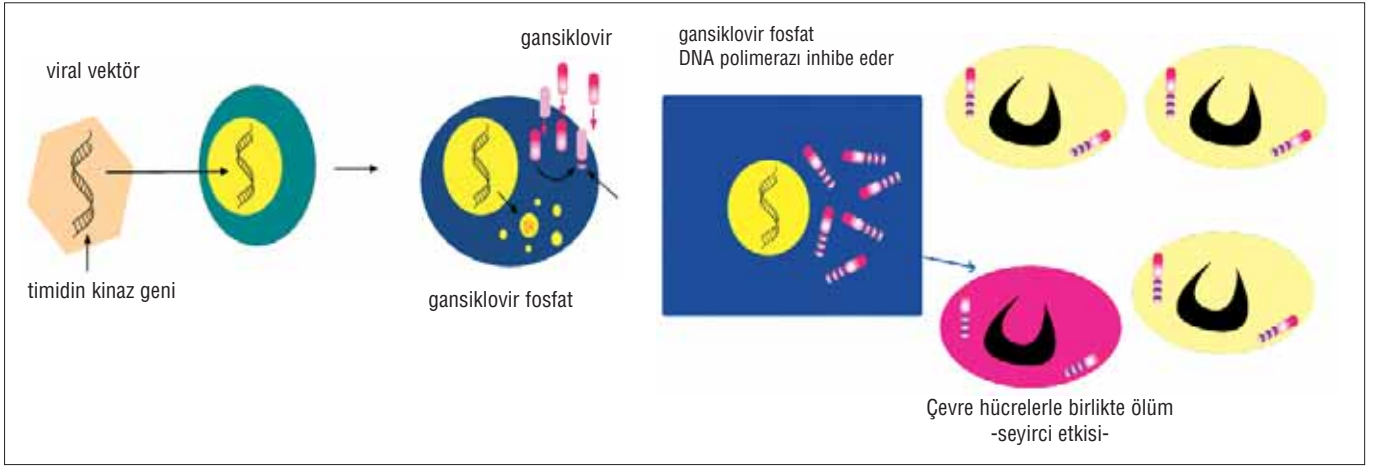
Damar yatağına gen transferi, vasküler hastalıkların patofizyolojilerinin araştırılmasında ve bu amaçla yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesinde kullanılmıştır.

Gen tedavisinin periferik damar hastalıklarındaki uygulamaları

Balon anjiyoplastisi ya da stentleme sonrasında gelişen stenozlar (restenoz, stent içi stenoz), venöz greft hastalıkları ve terapötik anjiyogenez gen tedavisinin hedefleri arasındadır.

Anjiyoplasti ya da stentleme sonrası restenozların önlenmesi gen tedavisinin önemli hedeflerindedir. Çünkü bu problem balon anjiyoplastisi uygulanmış hastaların %20'sinde 6 ay içerisinde oklüzyona neden olmaktadır. Ven greftlerinde restenoz daha yavaş olmakla birlikte, greftlerin %50'ye yakını 5 yıl içerisinde tıkanmaktadır (17-19). Restenozun gelişmesinde mediadaki düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonu, artmış ekstraselüler sıvı yapımı, tromboz, trombosit aktivasyonu, lökosit adhezyonu gibi pek çok faktör rol oynar (20). Gen tedavi stratejileri ise düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunun, bağ dokusu oluşumunun inhibisyonunu ve istenmeyen büyüme faktörleri etkilerinin önlenmesini hedefler (9).

Aşırı hücre proliferasyonu ile karakterize vasküler hastalıkların tedavisindeki yaklaşımlardan biri de Herpes simpleks virüsü timidin kinaz geninin (HSVtk) ekspresyonudur. HSVtk, nükleozid analogu gansiklovir veya asikloviri fosforile edip DNA replikasyonunu hücre siklusunun S fazında bozan bir metabolite dönüştüren timidin kinaz enzimini kodlamaktadır. Bu reaksiyonun bir yan ürünü komşu hücrelere doğru difüzyon yapar ve çoğalan hücrelerin içine girip hücre replikasyonunu inhibe edebilir. Bu etkiye "seyirci etkisi" (bystander effect) denir ve transfekte olmuş hücrelerden daha fazla sayıda bir hücre popülasyonunun replikasyonunun inhibisyonunu sağlar (Şekil 3) (3, 21). Bu model ilk önce bir domuz periferik arterinin vasküler hasar modelinde kurulmuş ve intimal hiperplazi %50 oranında azaltılmıştır (22). Sıçanda, tavşanda ve bir transplant modelinde yapılan sonraki araştırmalar da hücre proliferasyonunda ve lezyon oluşumunda %50 oranın-



Şekil 3. HSVtk, nükleozid analogu gansikloviri fosforile edip DNA replikasyonunu hücre siklusunun S fazında bozan bir metabolite dönüştüren timidin kinaz enzimini kodlamaktadır. Bu reaksiyonun bir yan ürünü komşu hücelere doğru difüzyon yapar ve çoğalan hücrelerin içine girip hücre replikasyonunu inhibe edebilir. Bu etkiye seyirci etkisi "bystander effect" denir ve transfekte olmuş hücrelerden daha fazla sayıda bir hücre popülasyonunun replikasyonunun inhibisyonunu sağlar. (<http://mededucation.bjmu.edu.cn/PPT/gene%20therapy.ppt> adlı siteden değiştirilerek alınmıştır) (HSVtk: Herpes simpleks virüsü timidin kinaz geni).

da azalma ile sonuçlanmıştır (23,24).

Sitostatik ya da sitotoksik ürünlerle hücresel proliferasyonu önlemede, sitozin deaminaz geni, p21 siklin dependan kinaz inhibitörü, p53 geni de kullanılmıştır (25). Düz kas hücresi proliferasyonu için gereken gen ekspresyonunun önlenmesinde antisens oligonükleotidler de kullanılmıştır. C-myc, c-myc, cdc-2, cdk-2, ras, bcl-x, E2F, NFkB, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF beta)'ya karşı geliştirilen antisens oligonükleotidlerin deneysel restenozlarda intimal kalınlığı azalttığı izlenmiştir (9,25).

Tromboz ve neointimal proliferasyonun önlenmesi amacıyla geliştirilen diğer bir gen ise NO (nitrik oksid) sentetaz genidir. NO; vasküler düz kas hücresi kontraksiyonunun ve inflamasyon öncüsü aktivitelerin endojen inhibitörüdür. Vasküler hasar sonucu endotel hücresi zedelenmesi ile NO kaybı gelişir. NO sentetaz geninin transferi ile neointimal proliferasyon önlenmeye çalışılmıştır. Bu amaçla gerçekleştirilen hayvan modellerinde, endotel hücresi NO sentetazın (endothelial cell nitric oxide synthase-ecNOS) balon hasarı sonrası gelişen neointimal oluşumu inhibe ettiği belirlenmiştir (3,21,25,26).

Anjiyogenetik büyüme faktörleri ile gen tedavisi, myokard ve ekstremite iskemilerinde kollateral arter gelişimini arttırmak için faydalı olabilir. Bilinen endotel hücresine spesifik büyü-

me faktörleri ve bunların reseptörleri, vasküler endotel büyüme faktörü - VEGF (vascular endothelial growth factor) ve anjiyopoetin ailesidir. Anjiyogenezin diğer bir güçlü stimülanı ise fibroblast büyüme faktörüdür (FGF: fibroblast growth factor). FGF'nin, aynı zamanda fibroblastlar ve vasküler düz kas hücreleri gibi diğer bazı hücrelerde de reseptörleri vardır (25,27). Cerrahi olarak iskemi oluşturulmuş tavşan arka uzuvlarına FGF'den oluşan anjiyogenetik proteinlerin intramusküler enjeksiyonları ile yapılan çalışmalarda kapiller dancitesinde ve kan akımında artış izlenmiştir (28,29). Alt ekstremite iskemisi olan bir tavşan modelinde de hidrojel balon ile VEGF'nin genetik transferi sonrasında artmış kollateral perfüzyon izlenmiştir (30). Anjiyogenetik faktörlerin kan damarı oluşumunu sağlarken kullandıkları süreçler hakkındaki bilgimiz tam değildir. Terapötik anjiyogenezin tümöral anjiyogenezi stimüle etme ve hemanjiyom oluşumuna neden olabileceği gibi diğer bazı etkilerinin olabileceği akılda tutulmalıdır (31-33).

Malignitelerde gen tedavisi

Moleküler onkoloji ve tümör immünojisindeki gelişmeler kanserlerin tedavisinde de genetik tedavinin geliştirilmesine yol açmıştır. Mevcut tedavi stratejileri, tümöre karşı oluşan immün cevabın stimülasyonunu (tü-

mör aşılı, sitokin gen tedavisi), onkojenik ekspresyonu azaltmayı, tümör supresör gen fonksiyonlarındaki bozuklukları düzeltmeyi, bölünen tümör hücrelerinin içine genin verilmesi yolu ile kemoterapötik ajanlara karşı duyarlılığın artırılmasını ve anjiyogenezin modülasyonunu hedeflemektedir (5,7,8,34).

Çoğu kanserde p53 mutasyonları mevcuttur ve bu mutasyonlar tümör oluşumuna neden olan kompleks moleküler olaylar dizisini tetiklemektedir. Bu sebeple tümörlerin gen tedavisinde bir yöntem de mutasyona uğramış ya da kayıp olan p53 geninin, yeni bir kopyası ile değiştirilmesidir. p53 tümör supresör genini kodlayan adenoviral vektörün biyopsi iğnesi kullanılarak akciğer kanseri nidusuna enjekte edilmesi ile tümör hücresi gelişiminin inhibisyonu denenmiştir (1,7). Antitümöral aktivite bu yolla sağlanmakla birlikte intratümöral enjeksiyonla az sayıda tümör hücresi transdükte edilebilmektedir ve kalan hücreler hızla çoğalıp antitümöral etkinin sınırlandırılmasına neden olmaktadır (7).

Bu sorunu çözmek amacı ile seyirci etkisine sahip yani gen tedavisi vektörü ile doğrudan etkileşmesi olmayan tümör çevresinde ya da uzak bölgelerde mevcut olan tümör hücrelerinin öldürülmesini amaçlayan yöntemler geliştirilmektedir. Bunun en sık kullanılan örneği HSVtk geni ile gansiklovi-

rin beraber kullanımınıdır. Vasküler hastalıklarda kullanılan mekanizmaya benzer mekanizma ile HSVtk/gansiklovir birlikte malign mezotelyoma, beyin ve karaciğer tümörleri gibi bazı malignitelerde de denenmektedir (5,7,34-36).

Anjiyogenez ile karakterize patolojik durumlarda ise proliferen olan endotel hücreleri retrovirüs tarafından hedeflenebilir. Bu strateji malign gliom modelinde denenmiş ve malign gliomda tümör endoteli ilaca duyarlı genlerle transfekte edilmiştir. Bunun da gliomda geniş hemorajik nekroza neden olduğu saptanmıştır (37).

Santral sinir sistemi (SSS) hastalıklarında gen tedavisi

Gen tedavisi stratejileri daha çok hızlı döngüsü olan sistemler ile ilişkilidir. SSS ise hücre döngüsünün az ya da yok olduğu bir organ sistemidir ve bu nedenle nörojenetik tedavi zorlukları olan tartışmalı bir yöntemdir (38). Gen tedavisinin SSS'deki uygulama alanlarını monogenetik enzim eksiklikleri, metabolik bozukluklar, nöronkoloji ve serebral vasküler hastalıklar oluşturmaktadır (8).

Huntington hastalığı, Parkinson, Tay-Sachs Hastalığı, adrenolökodistrofi, nörofibromatozis ve bazı metabolik bozukluklar gen tedavisinin hedefleri arasındadır. Genetik hedefler, defektif olan genin kendisi, ürün oluşumunda kodlama yapan ya da ürün metabolizmasında yer alan genlerdir. Örneğin, Parkinson hastalığı, korpus striatumda lokal dopamin eksikliği ile karakterizedir. Bu nörotransmitterin artırılması için dopamin salgılamak üzere düzenlenmiş hücreler striatuma verilebilir (39).

Subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmın, vazospazmı önleyen vazoaaktif proteini kodlayan genin ya da spazm üreten maddenin (örn; endotelin1) etkisini inhibe eden genin vektör yardımı ile verilmesi ile önlenileceği yolunda yapılan çalışmalar vardır (40).

Serebral iskemide gen tedavisi; FGF, VEGF gibi iskemi mevcudiyetinde vasküler proliferasyonu stimüle

eden maddeleri kodlayan cDNA'nın vektörler yardımı ile verilmesi sonucunda periferik damarlarda olduğu gibi serebral vasküler yapılarda da anjiyogenez indüklenmesi hedeflenmektedir (40).

Terapötik ajanlar SSS'ye mekanik aletler yardımı ile de (genetik olarak modifiye edilmiş endotel hücreleri içeren stentler, koiller, vs.) enjekte edilebilir. Platinium GDC (guglielmi detachable coils) koil yüzeylerinin biyolojik olarak aktif polimerlerle kaplanması, endotelizasyonu ve pıhtı organizasyonunu arttırmakta olup bu etki anevrizmaların tedavisinde deneysel olarak kullanılmaktadır (41,42).

Hepatik hastalıklarda gen tedavisi

Gen tedavisine aday hastalıklar arasında bazı metabolik bozukluklar (Crigler-Najjar tip 1, alfa-1 antitripsin eksikliği, hemofili, herediter tirozine mi, ornitin transkarbamilaz (OTC) eksikliği, hepatosellüler kanser ve ailevi hiperkolesterolemi yer almaktadır (35).

Ailevi hiperkolesterolemi (FH), DDL (düşük dansiteli lipoprotein) reseptörünün fonksiyon ya da ekspresyon defekti sonucu oluşan otozomal dominant bir hastalıktır. Bunun sonucunda hastalarda kolesterol düzeyi yükselir ve eşlik eden koroner arter hastalığı riski artar. Çeşitli hayvan modellerinde hiperkolesterolemide DDL reseptörünü eksprese eden hepatositlerin karaciğere verilmesi yoluyla düzelme sağlanmıştır (43,44).

Diğer bir klinik çalışmada ise toplam beş adet FH hastasında, karaciğer sol lob lateral segment rezeksiyon yapıldıktan sonra rezekte edilen karaciğerden hepatosit kültürleri üretilmiş ve re-

kombinan retrovirüs ile hepatositlerin içine DDL reseptörü geni yerleştirilmiştir. Genetik olarak modifiye edilen bu materyal, portal venöz kateter yardımı ile hastalara verilmiş ve 5 hastanın 3'ünde belirgin ve uzun süreli olarak DDL kolesterolünde azalma sağlanmıştır belirtilmiştir (45).

Akciğer hastalıklarında gen tedavisi

Gen tedavisi açısından en çok ilgi çeken akciğer hastalığı kistik fibrozistir. Hastalığın tek bir gen mutasyonu-na bağlı olması (CFTR-cystic fibrosis transmembrane conductance regulatory gene) ve ana hedefin havayolu epiteli olması, kistik fibrozisin gen tedavisi açısından ideal bir aday olduğu düşüncesine neden olmuştur (46).

Gen tedavisi hedefleri arasındaki diğer akciğer hastalıkları tek gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan alfa 1 antitripsin eksikliği, pulmoner hipertansiyon, akciğer kanseri ve akciğer transplantasyonudur (46).

Hastalıkların gen transferi ile tedavisinde monogenetik kalıtsal hastalıklar ve kanserler öncelikli hedefler arasındadır. Kardiovasküler hastalıklarda ise klinik denemeler, proliferatif hastalıklar ve anjiyogenez yolunda ilerleme göstermiştir.

Gen tedavisi gelecek için umut vermekle birlikte, halen aşılması gereken önemli engeller mevcuttur ve ilerlemelerin kaydedilebilmesi için multidisipliner yaklaşım (tıp doktorları, biyologlar, genetik mühendisleri, fizik mühendisleri) gerekmektedir. Girişimsel radyologlar, hedeflenen alana terapötik materyalin güvenli ve seçici olarak ulaştırılmasında rol oynamaktadırlar.

GENE THERAPY: APLICATIONS IN INTERVENTIONAL RADIOLOGY

Gene therapy is a new and rapidly developing area in medicine. Although it is a new therapy method, recent studies look promising. Since vascular wall is a good target for this treatment, interventional radiologists should become familiar with this new therapy and be involved in this multidisciplinary collaboration.

Key words: • gene therapy • interventional radiology

Diagn Interv Radiol 2005; 11:113-118

Kaynaklar

- Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging. *Radiology* 2001; 219:316-333.
- Romano G, Pacilio C, Giordano A. Gene transfer technology in therapy: Current, applications and future goals. *Oncologist* 1998; 3(4):225-236.
- Nabel EG, Dzau VJ. Cardiovascular tissue modification by genetic approaches. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, eds. *Hurst's The Heart*. 10th ed. McGraw-Hill, 2002; 157-166.
- Yang X. Imaging of vascular gene therapy. *Radiology* 2003; 228:36-49.
- Voss S, Kruskal J. Gene therapy: a primer for radiologists. *Radiographics* 1998; 18:1343-1372.
- Thomas J, Kuo M, Chawla M, et al. Vascular gene therapy. *Radiographics* 1998; 18:1373-1394.
- Albelda SM, Wiewrodt R, Sterman DH. Gene therapy for lung neoplasms. *Clin Chest Med* 2002; 23:265-277.
- Amar A, Zlokovic BV, Apuzzo ML. Endovascular restorative neurosurgery: a novel concept for molecular and cellular therapy of the nervous system. *Neurosurgery* 2003; 52:402-412.
- Yla-Herttuala S, Martin JF. Cardiovascular gene therapy. *Lancet* 2000; 355 213-222.
- Willard JE, Landau C, Glamann DB, et al. Genetic modification of the vessel wall: comparison of surgical and catheter-based techniques for delivery of recombinant adenovirus. *Circulation* 1994; 89:2190-2197.
- Lim CS, Chapman GD, Gammon RS, et al. Direct in vivo gene transfer into the coronary and peripheral vasculatures of the intact dog. *Circulation* 1991; 83:2007-2011.
- Rome JJ, Shayani V, Newman KD, et al. Adenoviral vector-mediated gene transfer into sheep arteries using a double-balloon catheter. *Hum Gene Ther* 1994; 5:1249-1258.
- Feldman LJ, Steg GP, Zheng L, et al. Low efficacy of percutaneous adenovirus-mediated arterial gene transfer in atherosclerotic rabbit. *J Clin Invest* 1995; 95:2662-2671.
- Flugelman MY, Jaklitsch M, Newman KD, Cassels W, Brathuer G, Dichek DA. Low level in vivo gene transfer into the arterial wall through a perforated balloon catheter. *Circulation* 1992; 85:1110-1117.
- Barath P, Popov A, Dillehay GL, Matos G, McKiernan T. Infiltrator angioplasty balloon catheter: a device for combined angioplasty intramural site-specific treatment. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 41:333-341.
- Fernandez-Ortiz A, Meyer BJ, Mailhac A, et al. A new approach for local intravascular drug delivery: iontophoretic balloon. *Circulation* 1994; 89:1518-1522.
- Narins CR, Holmes DR, Topol EJ. A call for provisional stenting: the balloon is back. *Circulation* 1998; 97:1298-1305.
- Bittl JA. Advances in coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1996; 335:1290-1302.
- Grondin CM, Campeau L, Lespérance J, Enjalbert M, Bourassa MG. Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation* 1984; 70:1208-212.
- Kullo IJ, Simari RD, Schwartz RS. Vascular gene transfer: from bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:196-207.
- Nabel EG. Gene therapy for cardiovascular disease. *Circulation* 1995; 91:541-548.
- Ohno T, Gordon D, San H, et al. Gene therapy for vascular smooth muscle cell proliferation after arterial injury. *Science* 1994; 265(5173):781-784.
- Chang MW, Ohno T, Gopdon D, et al. Adenovirus-mediated transfer of the herpes simplex virus thymidine kinase gene inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation following balloon angioplasty of the rat carotid artery. *Mol Med* 1995; 1:172-181.
- Guzman RJ, Hirschowitz EA, Brody SL, Crystal RG, Epstein SE, Finkel T. In vivo suppression of injury-induced vascular smooth muscle cell accumulation using adenovirus-mediated transfer of the herpes simplex virus thymidine kinase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:10732-10736.
- Manninen HI, Makinen K. Gene therapy techniques for peripheral arterial disease. *Cardiovasc and Intervent Radiol* 2002; 25:98-108.
- Baek S, March KL. Gene therapy for restenosis: getting nearer the heart of the matter. *Circ Res* 1998; 82:295-305.
- Henry TD. Therapeutic angiogenesis. *BMJ* 1999; 318:1536-1539.
- Pu LQ, Sniderman AD, Brassard R, et al. Enhanced revascularization of ischemic limb by angiogenic therapy. *Circulation* 1993; 88:208-215.
- Unger EF, Banai S, Shou M, et al. Basic fibroblast growth factor enhances myocardial collateral flow in a canine model. *Am J Physiol* 1994; 266:H1588-H1595.
- Takeshita S, Weir L, Chen D, et al. Therapeutic angiogenesis following arterial gene transfer of vascular endothelial growth factor in a rabbit model of hind limb ischemia. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 227:628-635.
- Nicosia RF. What is the role of vascular endothelial growth factor-related molecules in tumor angiogenesis? *Am J Pathol* 1998; 153:11-16.
- Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18:4-25.
- Hiltunen MO, Turunen MP, Laitinen M, Yla-Herttuala S. Insights into the molecular pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic strategies using gene transfer. *Vasc Med* 2000; 5:41-48.
- Jiao LR, Havlik R, Nicholls J, Jensen SL, Habib NA. Suicide gene therapy in liver tumors. *Methods Mol Med* 2004; 90:433-450.
- Nunes FA, Raper SE. Liver directed gene therapy. *Med Clin North Am* 1996; 80:1201-1213.
- LeMay DR, Kittaka M, Gordon EM, et al. Intravenous RMP-7 increases delivery of ganciclovir into rat brain tumors and enhances the effects of herpes simplex virus thymidine kinase gene therapy. *Hum Gene Ther* 1998; 9:989-995.
- Cohen ZR, Duvdevani R, Nass D, Hadani M, Ram Z. Intraarterial delivery of genetic vectors for the treatment of malignant brain tumors. *Isr Med Assoc J* 2001; 3:117-120.
- Seidenwurm DJ, Rowley HA. Imaging-guided gene therapy in the central nervous system. *Radiology* 1998; 208:17-18.
- Freese A. Restorative gene therapy approaches to Parkinson's disease. *Med Clin North Am* 1999; 83(2):537-548.
- Heistad DD, Faraci FM. Gene therapy for cerebral vascular disease. *Stroke* 1996; 27:1688-1693.
- Abrahams JM, Forman MS, Grady MS, Diamond SL. Delivery of human vascular endothelial growth factor with platinum coils enhances wall thickening and coil impregnation in a rat aneurysm model. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1410-1417.
- Murayama Y, Vinuea F, Tateshima S, Song JK, Gonzales NR, Wallace MP. Biodegradable polymeric material coils for embolisation of intracranial aneurysms: a preliminary experimental study. *J Neurosurg* 2001; 94:454-463.
- Chowdhury JR, Grossman M, Gupta S, Chowdhury NR, Baker JR, Wilson JM. Long-term improvement of hypercholesterolemia after ex vivo gene therapy in LDLR-deficient rabbits. *Science* 1991; 254:1802-1805.
- Wilson JM, Chowdhury NR, Grossman M et al. Temporary amelioration of hyperlipidemia in low density lipoprotein receptor-deficient rabbits transplanted with genetically modified hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:8437-8441.
- Grossman M, Rader DJ, Muller DN, et al. A pilot study of ex vivo gene therapy for homozygous familial hypercholesterolemia. *Nat Med* 1995; 1:1148-1154.
- James West, David M. Rodman. Gene Therapy for pulmonary diseases. *Chest* 2001; 119:613-617.