

Gen tedavisinin dünü, bugünü ve yarını...

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Öztürk



1973 yılında Karabük'de doğdu. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1997 yılında mezun oldu. Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimini tamamlayarak 2001 yılında İç Hastalıkları uzmanı oldu. 2002 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na yardımcı doçent olarak atandı. 2006 yılında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları uzmanlığını İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde tamamladı.

National Institute of Health'den Dr. Michael Blaese ve Dr. French Anderson 1990 yılında ilk gen tedavisini iki hasta üzerinde denediler. Hastalardan biri dört yaşındaki Ashanthi DeSilva, diğeri ise dokuz yaşında adı açıklanmayan "hasta 2" idi. Her iki hastada ağır kombine immün yetmezlik hastalığı (SCID) taşıyordu.

SCID T ve B lenfosit fonksiyonlarının eksikliği ile karakterizedir. Bazı hastalarda NK hücre fonksiyonlarında da bozukluk vardır. Lenfositler mitojen ve antijenlere karşı proliferatif cevap göstermedikleri gibi serum antikor düzeyleri de çok düşüktür. SCID, çok çeşitli genetik bozuklardan kaynaklanabilir. 1970'lerde SCID'a neden olan ilk bozukluk adenozin deaminaz (ADA) eksikliği olarak gösterilmiştir. ADA eksikliği, lenfositler için apoptotik etki gösteren 2'-deoksiadenozin ve 2'-O-metiladenozinin birikimine yol açar. SCID hastalarının %15'inde ADA eksikliği söz konusudur. Hastaların doğumdan sonra ilk aylardan itibaren tekrarlayan enfeksiyonlarla karşılaşır ve çoğu ilk 2 yıl içinde ölür. Tedavideki yeniliklerle yaşam süresi uzamıştır. Gen tedavisi uygulanan her iki hastada da ADA eksikliği vardı.

ADA geni 20. kromozomun uzun kolunda lokalizedir. Hastalığın nedeni resesif bir mutasyon olduğundan, klinik bulguların ortaya

çıkması için her iki gen kopyasının da bozuk olması gerekir.

Günümüzde ADA eksikliğinin tedavisi kemik iliği nakli ya da ADA enziminin PEG-ADA formunda replase edilmesidir. Saf ADA enziminin plasma yarı ömrü 30 dakika iken, polietilen glikol (PEG) molekülüne bağlandığında yarı ömrü 2-3 güne uzamaktadır. Gen tedavisi denenen iki hastaya kemik iliği nakli için uygun verici bulunamamıştı. Hastalar PEG-ADA tedavisi almaktaydılar. Bu tedavi ekstrasellüler ortamda ADA konsantrasyonlarını yükselterek hastaların klinik bulgularında iyileşme sağlamakla birlikte T ve B lenfositlerin iç yapılarında ADA eksikliği devam ettiğinden immün sistem normal fonksiyonlarına ulaşamaz.

Her iki hasta da, tedaviye başlarken hastalıklarının tamamen iyileşmesi ümidini taşıyordu. DeSilva tedaviden önemli ölçüde fayda görürken, hasta 2 de beklediği kadar bir etki gözlenmedi. Böylece gen tedavisinde umutlu bir başlangıç yapılmış oldu.

Gen tedavisinde amaç, normal genin hedef hücrede istenilen düzeyde eksprese edilmesini sağlamaktır. Bu amaçla virüsler kullanılmaktadır. Virüslerin patojenik özelliklerini sağlayan genler çıkarıldıktan sonra istenen gen segmenti konmakta ve hedef hücreler bu genlerle enfekte edildiğinde, virüsün taşıdığı genin insan DNA'sına kalıcı olarak entegrasyonu sağlanmaktadır.

Enfekte edilen hücrelerin bölünmesi sonrasında ortaya çıkan yeni hücrelerde de genin ekspresyonu devam etmektedir.

Gen transferi için DNA virüsü olan adenovirüsler, adeno-benzeri virüsler ile RNA virüsleri olan retrovirüsler ve lentivirüsler kullanılmaktadır. Lentivirüsler retroviridae ailesine mensub olmasına rağmen, bölünmeyen hücreleri de enfekte ettikleri için ayrı bir grup olarak değerlendirilmektedir.

Gen tedavi stratejileri

ex vivo yaklaşım: Doğru genin aktarılması hedeflenen hücre gruplarının ayrıştırılması, laboratuvar ortamında virüsle transfekte edildikten sonra hastaya geri verilmesi prensibine dayanır. Bu yaklaşım, periferik kandaki lenfositler gibi kolay ayrıştırılabilir hücre gruplarında ya da transfekte edilen hücrelerin ürettiği faktörlerin normalin küçük bir yüzdesine eriştiğinde klinik bulguların düzeltilebildiği (ADA eksikliği, faktör 8 eksikliği gibi) durumlarda etkilidir. Virüsün sınırlı sayıda hücreyle karşılaşması nedeniyle yan etki riski daha düşüktür.

in vivo yaklaşım: Genin doğrudan hedef organa veya organı besleyen artere enjeksiyonu ile gerçekleştirilir. Virüsün hedef hücreye olan özgünlüğünün artırılması suretiyle sistemik diğer organların etkilenmesinin önlenmesi çalışmaları sürmektedir.

Genetik bozukluk, hücre içi bir bozukluğa

yol açıyorsa hedef hücrelerin transfekte edilmesi gerekir. Hastalık, dolaşıma salınan bir faktörün eksikliğine bağlı ise, hangi hücrenin transfekte edildiğinin önemi yoktur.

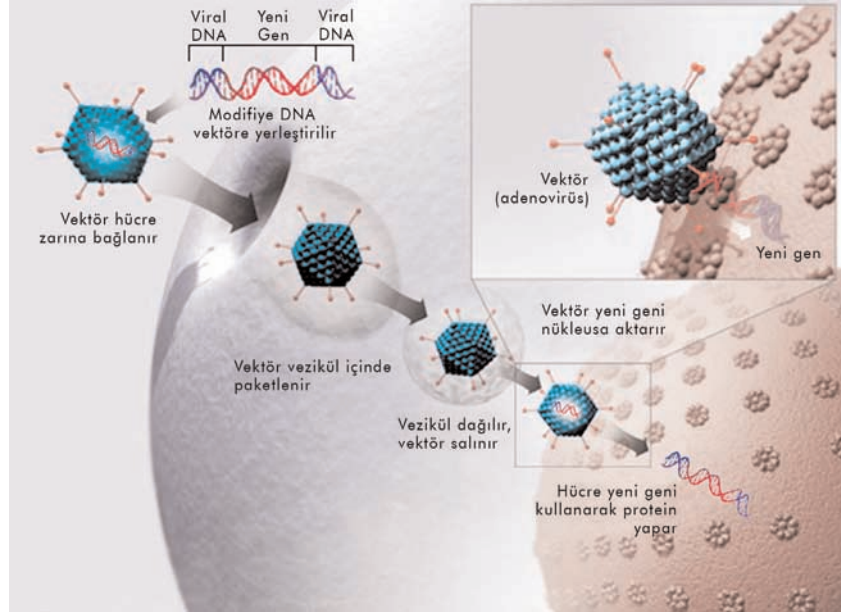
Adenoviral vektörler

Adenovirüs vektörleri in vivo olarak kullanılan ilk virüslerdir. Çift iplikçikli DNA virüsleri olan adenovirüslerin yüzeyindeki penton bazlarının modifiye edilmesi ile hücre özgülüğünün değiştirilmesi ve gen transferinin etkinliğinin artırılması başarılabiliyor. Adenovirüs vektörlerle yapılan gen transferinin en önemli zorluğu ekspresyonun geçici olmasıdır. Virüs çok antijenik olduğu için, enfekte edilen hücrelerin immün sistem tarafından hedef alınması sonucu gen ekspresyonu en fazla birkaç hafta sürmektedir. Kistik fibrozda yapılan denemelerde alınan olumlu klinik yanıtlar genelde kısa süreli olmuştur. Lizozomal depo hastalıklarında yapılan denemelerde klinik olarak yeterli cevaplar alınmaktadır. Bu hastalıklarda lizozomlarda yıllar içinde depolanan materyalin kısa süreli gen ekspresyonu ile temizlenmesi başarılabilmektedir.

Adenovirüslere karşı immün cevap bazen çok ciddi olabilmektedir. Ornitin transkarbamilaz eksikliği olan 18 yaşındaki Jesse Gelsinger adlı bir hastanın yüksek doz intraportal adenoviral gen transferi yapıldıktan 4 gün sonra çoklu organ yetmezliği sonucu ölmesi gen tedavisi çalışmalarına ağır darbe vurmuştur. Bu olay adenovirüse karşı gelişen aşırı immün yanıtla bağlantılıdır. Gelsinger'in ölümünden sonra FDA tüm gen tedavisi protokollerini geçici bir süre durdurmuş ve ancak daha sıkı denetlemeler koyarak devamına izin vermiştir. Aynı şekilde hemofili A tedavisi için yürütülen bir çalışmada adenoviral vektöre bağlı geçici trombositopeni ve karaciğer fonksiyon bozukluğu görülmesi üzerine çalışma durdurulmuştur. Edinilen tecrübeler, intravenöz değil de doğrudan hedef organa yapılan enjeksiyonlarda doz, 10^{12} partiküle kadar yükseltilebileceğini göstermiştir.

Adeno benzeri virüs vektörleri

Adeno benzeri virüs (AAV) basit bir protein kapsülü bulunan tek zincirli bir DNA virüsüdür. AAV vektörlerinin avantajı, transfer edilen genin, yenilenme hızı yüksek olmayan karaciğer, beyin, kalp, plevra ve retina gibi doku organlarda da eksprese olmasıdır. AAV vektörün değişik serotipleri üretilmiştir. AAV8 karaciğer için trofizm gösterirken, AAV5 akciğer epitelinde daha etkili-



Adenoviral vektörle gen naklinin aşamaları

dir. AAV genomunda virüse ait eksprese edilen gen olmadığı için hastanın immüniyeti önemli sorun çıkarmaz ancak viral kapside karşı antikor gelişebilir. AAV vektörünün en önemli zorluğu, 4.9 kb'lik düşük gen taşıma kapasitesidir.

AAV vektörü ile yapılan cDNA gen transferi ile yapılan hayvan deneylerinde Hemofili A, B, mukopolisakkaridoz, 1, mukopolisakkaridoz IIIb, Nieman-Pick A ve tip II glikojen depo hastalığında kalıcı iyileşmeler sağlanmıştır. En ilginç başarılarından biri, körlüğe neden olan Leber kojenital amaurozisin köpek modelinde retina epiteline yapılan gen transferi ile görme sağlanmasıdır.

AAV vektörünün herediter hastalıkların tedavisinde insanda ilk denendiği durum, kistik fibrozlu hastalarda kistik fibroz transmembran iletim düzenleyici (CFTR) cDNA'sının solunum yolu epiteline transferidir. Solunum yolu epiteli, nasal, sinüs ve havayolu epiteline gen transferi çalışmaları başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bunun nedeni olarak kullanılan AAV'nin epiteli etkin şekilde enfekte edememesi ve gen taşıma kapasitesi düşük olduğundan kısa ve zayıf promoterlerin kullanıma zorunluluğu olarak bildirilmiştir.

AAV vektörü ile yapılan çalışmalar önemli bir gerçeği ortaya çıkardı: İnsanlar büyük fareler değildir, bir protein eksikliğinin giderilmesi için gen transferi gerçekten zor bir iştir. Hemofili B tedavisi için faktör 9 taşıyan AAV serotip 2 vektörü hepatic arterden verildiğinde F9 düzeyinde küçük ve geçici bir yükselme izlenmiştir. Viral doz artırıldıkça hastalarda immün aktivasyon, geçici hepatit ve sonuçta F9 düzeylerinde düşme izlenmiştir.

AAV vektörü ile daha büyük gen segmentlerinin transferi için denenen diğer bir yöntem ise DNA'nın iki parça halinde iki ayrı vektörle hedefe gönderilmesidir. Gönderilen genler peşpeşe yerleşerek tek bir gen ürünü eksprese edebileceği gibi; iki ayrı

gen ürünün ayrı mRNA'ları sentezlemesi ve bunların daha sonra doğru oryantasyonda hibridize olmasıdır.

Retrovirüsler

Moloney murin lösemi retrovirus (MMLV) gen transferi kullanılan ilk retrovirüsdür. MMLV vektörleri çeşitli modifikasyonlardan sonra 'retrovirüs vektör' başlığı altında toplanmıştır. Son yıllarda retrovirüslere değişik kılıflar entegre edilerek hedef hücreye bağlanma özellikleri değiştirilmektedir.

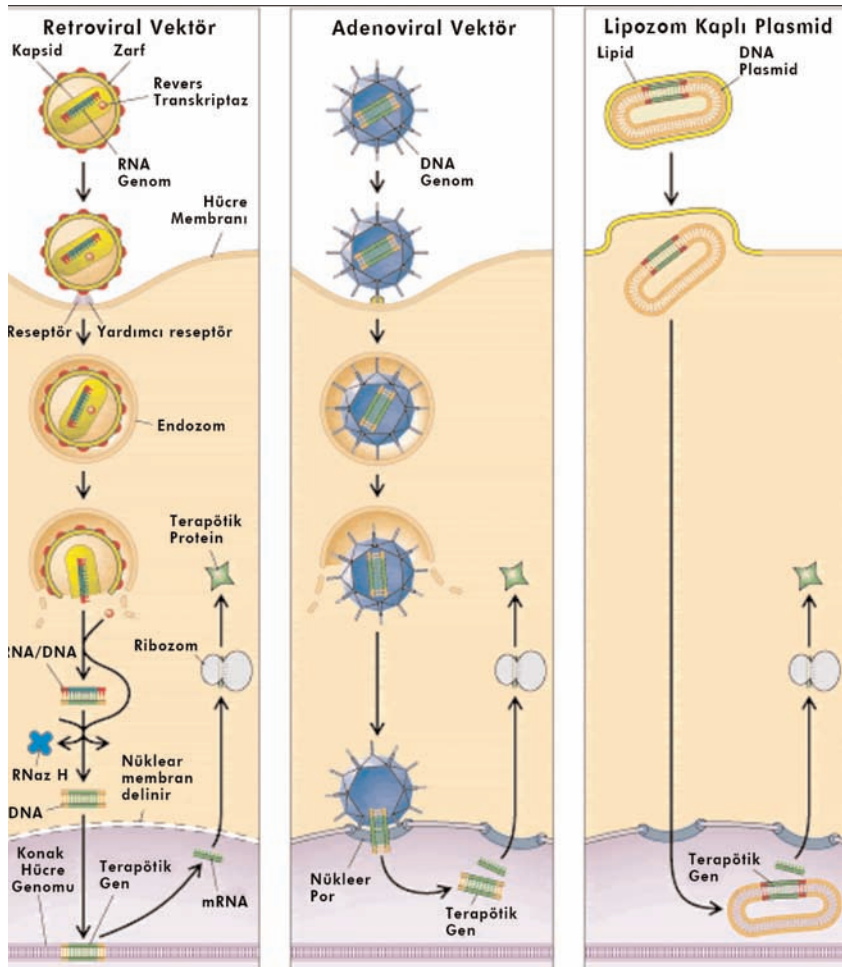
Retrovirüsler kompleman aktivasyonuna duyarlı olduğundan tedavi stratejileri genelde ex-vivo uygulamalara dayanmaktadır. Ailesel hiperkolesterolemili bir hastadan alınan hepatositlere lipoprotein reseptör geni aktarılmış ve bu hepatositler hastaya geri verilmiştir. Aktarılan hücre sayısı sınırlı olduğu için klinik bulgularda düzelmeye belirgin olmamıştır.

Ex-vivo çalışmaların başarısızlığının en önemli nedenlerinden biri, sağlam gen aktarılan hücrelerin çoğalma ve hastalıklı gene sahip hücrelere göre hayatta kalma yönünde belirli bir avantajı olmamasıdır. ADA eksikliğine bağlı SCID tedavisinde ise genetik tedavinin başarılı olması için birkaç neden mevcuttur. Birincisi sağlam gen aktarılan T hücrelerinde apoptoz oranı azalmaktadır. İkincisi ise normalin %5'i kadar bir ADA aktivitesinin sağlanması hastalığın tedavisi için yeterlidir. Herediter bir hastalığın tedavisi için yapılan ilk klinik deneyde matür T hücreleri ex vivo olarak retrovirüsle enfekte edilmiştir. Takip eden klinik çalışmalarda da çeşitli kaynaklardan elde edilen hematopoietik kök hücreler ve daha gelişmiş retrovirüsler kullanılmıştır. Bu hastaların çoğunda ADA replasman tedavisi sürdürülmüş olmasına karşın, tedaviden 10 yıl geçtikten sonra bile gen nakli yapılan hücrelerin sağ kaldığı ve bu süreçte önemli bir yan etki gözlenmediği bildirilmiştir. ADA replasmanı kullanamayan 2 çocukla yapılan daha yeni bir çalışmada,

Adenovirüslere karşı immün cevap bazen çok ciddi olabilir. Ornitin transkarbamilaz eksikliği olan 18 yaşındaki Jesse Gelsinger adlı bir hastanın yüksek doz intraportal adenoviral gen transferi yapıldıktan 4 gün sonra çoklu organ yetmezliği sonucu ölmesi gen tedavisi çalışmalarına ağır darbe vurmuştur.

gen nakli yapılan kök hücrelerinin sağ kalım şansını artırmak için başlangıçta myeloablative dozlarda olmayan bir immunosupresyon yapılmıştır. Bu hastalarda lenfosit sayımlarının arttığı, immünitinin düzeldiği, toksik metabolitlerin azaldığı ve nakledilen kök hücrelerinin uzun süre hayatta kaldığı gösterilmiştir.

Retrovirüs tedavisinin en büyük avantajı gen naklinin hedef hücre genomuna katılarak hücrede kalıcı olmasıdır. Ancak bu özelliğin önemli bir dezavantajı vardır: Genin hasta genomuna katılırken mutasyona yol açması ve buna bağlı neoplazi gelişimi. X-linked SCID tedvisi için Fransa'da yapılan bir klinik çalışmada, γ c-sitokin reseptör cDNA taşıyan retrovirüslerle ex-vivo enfekte edilen hematopoietik kök hücrelerinin nakliyle çocukların immün yetmezliği düzeltilmiş ve sürekli korunaklı ortamda yaşamaktan kurtulmuşlardır. Ancak bu çalışmaya katılan üç hastada T lenfositlerde kontrolsüz çoğalma sonucu bir tür lösemi gelişmiş, çocuklardan biri ölmüştür. Bunun üzerine Ocak 2003 de FDA bütün retroviral gen tedavisi çalışmalarını durdurmuştur. Lösemi gelişme nedeni olarak vektörün LMO2 adı verilen ve lösemiler başta olmak üzere kanser indüksiyonu yaptığı bilinen bir genin yakınına girmesi gösterilmiştir. Kullanılan retrovirüs, transfekte ettiği 100 bin hücrede bir LMO2 geni yakınına girme riski taşımaktaydı. Bu deneyde her hasta yaklaşık 1 milyon transfekte edilmiş hücre aldığından, bir ya da daha fazla hücrede LMO2 geninin aktivasyonunun gerçekleşmesi oldukça yüksek bir olasılıktı. Virüslerden bazıları genomun rastgele bir yerine girerken, bir tür lösemi virüsü bu retrovirüs (MuLV), daha yüksek bir seçicilikle LMO2 gen bölgesine bağla-



Retroviral, adenoviral vektörle veya plasmidler gen transferinin prensipleri. Retrovirüste, hedef geni taşıyan tek iplikçikli viral RNA'dan revers transkriptaz enzimi ile çift iplikçikli DNA parçası hücre DNA'sına katılmaktadır. Adenovirüslerin DNA'sı doğrudan hücre DNA yapısına girer. Lipid kaplanarak hücreye girmesi sağlanan plasmidler ise kromozomal DNA yapısına girmeden kısa süreli gen ekspresyonu sağlamaktadır.

nyor olabilir. Bu durumda lösemi indüklenme riski 1/100.000 hücrenin çok daha fazla olabilir. Viral genlerin insan genomuna girişini sağlayan, integras adı verilen enzimlerdir. Bu enzimlerin daha spesifik olanlarının geliştirilerek, viral genlerin, insan genomunda belirlenecek 'güvenli' kısımlara entegre edilmesine yönelik yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Lentivirüsler HIV1 virüsünden elde edilen vektörlerdir. Retrovirüs olmalarına karşın, MMLV'den üretilen vektörlere karşı, bölünmeyen hücreleri de enfekte edebilme gibi bir avantajı vardır. HIV1 virüsünün replikasyonunu önlemek için bir kısım genler çıkarılmıştır. Başka virüslerin kılıf proteinleri alınarak hedef hücreye bağlanma özellikleri artırılmıştır. Retrovirüslerde olduğu gibi retrovirüslerde de mutagenез riski bulunmaktadır.

Lentivirüs vektörleri, metakromatik lökodistrofi ve mukopolisakkaridoz tip VI-I gibi hastalık modellerinde fare santral si-

nir sistemine gen nakli için kullanılmıştır. Fare talassemide beta-globulin geninin hematopoietik kök hücrelerin ex vivo transfeksiyonu ile aneminin düzelmesi sağlanmıştır. Lentivirüsler herhangi bir herediter hastalığın tedavisinde klinik çalışmada kullanılmamıştır ancak HIV1 enfeksiyonunun tedavisinde ex-vivo bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

Lentivirüs vektörüyle HIV tedavisi

VIRxSYS firmasının ürettiği VRX496 lentivirüs vektörü, eksprese olduğunda viral RNA'yı parçalayan bir inhibitör RNA (RNA-i) dizini taşıyor. Diğer retrovirüsler gibi VRX496 vektörünün RNA'sından sentezlenen cDNA genomu entegre olmaktadır. Hücre HIV ile enfekte olduğunda VRX496'nın yakınına entegre olmakta ve viral DNA eksprese oldukça, RNA-i taşıyan VRX496 da eksprese olmaktadır. Böylece hücre enfekte olsa bile virüsün çoğalması engellenmekte ve hücreye bir çeşit bağışıklık getirmektedir. Klinik çalış-

mada ex-vivo strateji ile T hücreleri enfekte edilerek geri varılmaktadır. Transfekte edilen T hücrelerinin diğer hücrelere göre sağ kalım avantajı bulunduğu için zaman içinde VRX496 taşıyan T lenfositlerin sayımı yükselmektedir. Vekötürün, antiviral ilaçlara dirençli HIV+ hastalardaki faz 1 çalışması 2005'de başladı. Hastaların CD4 hücre sayımlarında düşmenin durduğu ve bir çoğunda artış izlendiği belirtiliyor. Erken dönem sonuçların umut verici olması ve önemli bir güvenlik sorunu yaşanmaması üzerine faz 2 çalışmalarına başlandı. Bu çalışmaların üçüncü kolu olacak: Birinci kolda ilaç tedavisinin başarısız olduğu hastalar seçilecek. Bu kolda ilk aşamada 24 hasta çalışmaya alındı ve bunlara 4 ya da 8 doz tedavi uygulanmaya başlandı. Daha sonra çalışmaya alınacak 15 hastada ise bölünmüş küçük dozlar yerine tek ve yüksek bir doz uygulanacak. İkinci kolda ise antiviral tedaviyle virüs yükü kontrol altında olan hastalar seçilecek, VRX496 tedavisine geçilip antiviral tedavilerin kesilmesi denenecek. Üçüncü kolda ise viral yükü az olduğu için antiviral tedaviye henüz başlanmamış ya da ilacın toksisitesi nedeniyle antiviral tedavi kullanamayan 20 hasta bulunacak.

Çıplak Plasmid ile gen transferi

Plasmid, bakterilerde paraziter bir yaşam siklusu olan, kromozomal DNA'dan bağımsız olarak otonom çoğalabilen çift iplikçikli halkasal DNA'lardır. Tabiatla plasmidler antibiyotik rezistansı gibi genlerin bakteriler arasında aktarımını sağlar. Plasmidler belli bir geni taşıyan vektörlere dönüştürebilmektedir. Çıplak plasmidlerin ökaryotik hücreleri transfekte etme kapasiteleri sınırlıdır. Plasmidlerin lipozomlar içinde paketlenerek verilmesi ya da ex-vivo yaklaşımda yüksek voltta elektrik uygulanarak (elektroporasyon) hedef hücrelerin zarlarında porlar oluşturulması suretiyle plasmidlerin hücreye girişi artırılabilir. Plasmid tedavisi her zaman geçici gen ekspresyonu sağlamaktadır. 3-6 ay sonrasında transfekte edilen genler elimine edilmektedir. Plasmidle gen tedavisinin en önemli çalışması, Euroinject One grubunun yürüttüğü, başka bir revaskülarizasyon şansı olmayan 80 hastaya plasebo ya da Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) taşıyan plasmid enjeksiyonu çalışmasıdır. 2005 de yayınlanan sonuçlarda intramyokardial enjeksiyonla VEGF gen transferi yapılan hastalarda duvar hareketlerinde ve angina pectorisde iyileşme saptanırken myokardın stres perfüzyon testlerinde anlamlı

iyileşme saptanmadı. VEGF plasmidi ile gen transferinin, myokardial enjeksiyona ait zorluklar dışında yan etkisi saptanmadı.

Diabetik periferik arter hastalığına bağlı ağır bacak iskemisinde yapılan bir faz-2 çalışmada, 54 hasta intramuskuler plasmid VEGF ya da plasebo enjekte edilmiş. VEGF geni alan (27) veya almayan (27) hastalarda amputasyon 3'e karşı 7, hemodinamik iyileşme 7'ye karşı 1, cilt ülserlerinde iyileşme 7'ye karşı 0, ağrı azalma 5'e karşı 2 hastada izlendi. Genel skorlamada VEGF alan 27 hastanın 14'ünde, almayan 27 hastanın ise ancak 3'ünde iyileşme izlendi. Hasta sayısı sınırlı olmasına karşın VEGF plasmid tedavisi umut verici ve güvenli bir tedavi olarak görülmektedir.

Önce Mısırlar Sonra İnsanlar mı?

Gıda teknolojisinde gen teknolojileri uzun zamandır yaygın olarak kullanılıyor. Genetik manüple edilen mısırlar hep aynı boy, şekil ve lezzette olabiliyor. Genetik modifiye salatalıklarlar torna tezgahından çıkmış kadar düzgün olabiliyor. Domateslere paratizer hastalıklara karşı koruyucu genler konabiliyor. Peki aynı müdahaleci ve yapay mükemmiyetçi yaklaşım, insan nesline de uygulanabilir mi?

Genetik çalışmalarının ortaya koyduğu önemli gerçekler var: Birincisi insana gen transferi ne mısıra ne de fareye gen aktarımı kadar kolay değil. İnsan genomunun daha iyi tanınması ve gen transferi yapılabilir olacak bölgelerin saptanması gerekiyor. Ayrıca spesifik olarak bu bölgelere gen transferi yapabilecek vektörler geliştirilmelidir. Vektörlerin hedef hücre seçiciliklerinin de artırılması gerekiyor. Transfekte edilen hücrelerin immün sistemden korunması ve yaşam sürelerinin uzatılması kalıcı bir gen transferi için zorunlu görünmektedir.

Gen transferi ile ilgili bütün bu zorluklar aşıldığında, karşımıza çok daha büyük etik sorunlar ortaya çıkacak: İnsan doğası ne ölçüde manüple edilebilir, ya da edilmelidir? Hastalık ve normal ayrımı nasıl yapılacaktır? Örneğin yaşlanmayla ilgili genlerin müdahale edilmesiyle insan ömrünün uzatılması bir tedavi şekli sayılabilir mi? Zeka ile ilişkili genlerin tanımlanmasından sonra çocuklarının daha zeki olmasını isteyen anne babaların çocuklarına gen nakli yapması nasıl engellenecektir? Kas metabolizmasını değiştiren genlerin nakliyle, kas fonksiyonlarının geliştirilmesi ve kas

yorgunluğunun azaltılması ne tür bir doping sayılacaktır? Köpekler kadar iyi koku alan, yarasalar gibi ultrasonik sesleri duyabilen ya da kartal kadar keskin gören insanlar 'üretmek' mümkün olduğunda, insanın yapabildiklerinin sınırını görme hevesinin önünde kim durabilecek? Sahi, hançimiz görülmeyeni görmek, duyulmayı duymak, daha güçlü, ve dayanıklı olup uzun ve sağlıklı bir ömür sürmek istemez?

Kaynaklar

Anthony Meager, (Editor), *Gene Therapy Technologies, Applications and Regulations*. John Wiley & Sons Ltd, England, 1999.

Conclusions and Recommendations of the NIH Recombinant DNA Advisory Committee Gene Transfer Safety Symposium: Current Perspectives on Gene Transfer for X-SCID March 15, 2005

Curtis A. Machida, *Viral Vectors for Gene Therapy Methods and Protocols* Humana Press, New Jersey, 2003.

Jens Kastrup et al. *Direct Intramyocardial Plasmid Vascular Endothelial Growth Factor-A165 Gene Therapy in Patients With Stable Severe Angina Pectoris A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study: The Euroinject One Trial* *J Am Col Cardiology* 45(982-88), 2005.

Joseph Panno, *Gene Therapy: Treating Disease by Repairing Genes* Facts On File, Inc. New York, 2005.

Mariann Gyongyosi, et al. *NOGA-Guided Analysis of Regional Myocardial Perfusion Abnormalities Treated With Intramyocardial Injections of Plasmid Encoding Vascular Endothelial Growth Factor A-165 in Patients With Chronic Myocardial Ischemia Subanalysis of the EUROINJECT-ONE Multicenter Double-Blind Randomized Study* *Circulation*, 112;157-165, 2005

Timothy P. O'Connor and Ronald G. Crystal, *Genetic medicines: treatment strategies for hereditary disorders* *Nature Reviews Genetics*, 7(261-76), 2006