

### GEN TEDAVİSİ

Shahram SAGHEI<sup>1</sup> Ender YARSAN<sup>2</sup>

**ÖZET:** Yirminci yüzyılda gen yapısı ilgi odağı iken, 21. yüzyılda hücre ve hücre teknolojileri ön plana çıkmıştır. Bu konuda beşeri ve veteriner hekimlikte uygulama ve araştırmalar yapılmaktadır. Köpeklerde kanser olgularında gen tedavisi, hayvanlarda kansere karşı gen tedavisi, osteoartrit hastalığında gen tedavisi, CD40 ile köpeklerde lenfoma tedavisi, insanlarda kanserde gen tedavisi, ağır depresyonda gen tedavisi, bel fıtığı ile ilgili uygulamalar gen tedavisiyle ilgili başlıca örneklerdir. Tüm güçlüklerle ve bilinmeyenlere karşı bu yüzyıl gen tedavisinin yaygın kullanılacağı bir dönem olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Gen tedavisi, veteriner ve beşeri uygulamalar.

### GENE THERAPY

**SUMMARY:** While the gene structures the focus of attention of the twentieth century, cells and cellular of the technology are the main objectives in century 21. Also, many research works are being done in veterinary and medicine. For example, gene therapy for cancer in dogs, gene therapy for cancer in animals, treatment of traumatic arthritis using gene therapy, towards CD40 targeted canine lymphoma therapy, gene therapy for cancer in human, treatment of acute depression and lumbar disk using gene therapy in human. The next hundred years, despite all the knowledge and uncertainties is gene therapy in the treatment of diseases.

**Key words:** Gene therapy, Veterinary and Medicine Research.

#### Giriş

1935–1985 arasındaki yarım yüzyıl içinde enfeksiyon hastalıklarından, özellikle ishalden ölen bebeklerin oranı batı ülkelerinde % 25'ten % 3'e inmiş, buna karşılık doğuştan oluşum bozukluklarından ötürü ölen bebeklerin oranı % 5'ten % 15'e çıkmıştır. ABD'de kromozom bozuklukları sıklığının yaklaşık 200 canlı doğumda 1 kadar olduğu bilinmektedir. Bilinen kendiliğinden düşüklerin yaklaşık % 50-60'ı kromozom bozukluklarına bağlıdır; her 100 yeni doğmuş bebek

ölümlerinden 6'sı, kromozom bozukluklarıyla birlikte görülmektedir (Brenner, 2001).

Bu nedenle yirminci yüzyılda gen yapısı ilgi odağı iken, 21 yüzyılda hücre ve hücre teknolojileri ön plana çıkmıştır. Tüm canlılardaki hücrelerin farklı özellikleri ve kök hücre olarak tanımlanan hücrelerin sınırsız potansiyellerinin keşfi, canlıların yaşamlarına büyük katkılar sağlayacak buluşların önünü açmaktadır. Kök hücre ile ilgili araştırma ve uygulamalar, insan sağlığına üst düzeyde katkı sağlamakta, çok sayıda

(<sup>1</sup>) Veteriner Hekim; A.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Öğrencisi, Ankara.

(<sup>2</sup>) Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara



ve farklı özellikteki hastalar için bir kurtuluş ümidi olmakta ve tüm canlıları ilgilendiren pek çok farklı bilim alanına ışık tutmaktadır (Anon, 2010a).

Kök hücrelerin keşfedildiği yer kemik iliğidir. Daha sonraları insanların damarlarında dolaşan kanda ve annedeki kordon bağında da kök hücrelerin bulunduğu anlaşılmıştır. Kök hücre nakli tedavisi yarım asıra yakın süredir kan, lenf, ilik kanserleri ve diğer kanserler ile, kemik iliği yetmezlikleri, bağışıklık sisteminin ağır defektleri, bazı ağır kansızlıklar gibi hastalıklarda kullanılmaktadır (Anon, 2010a).

**Tek Gen Bozuklukları:** Tek bir genin değişimine uğraması sonucu olarak, normal durumlarda üretilmekte olan gen ürünü ya yoktur ya da az miktarlardadır. Dolayısıyla, ya önemli bir son ürünün birleşimi yeterli miktarlarda yapılamamakta ya da zehirleyici olabilen aşırı miktarlarda ara ürün birikimi oluşmaktadır. Doğuştan metabolizma hastalıklarının birçoğu, erken çocukluk döneminde öldürücü olurlar ya da gerekli beden işlevinin sürdürülmesini olanaksız kılmalarıyla bile zorlaştırırlar. Tek bir gen bozuklukları şöyle sınıflandırılır: Otozoma bağlı genler, Otozoma bağlı çekinik genler ve Eşeye bağlı baskın genler (Brenner, 2001).

**Çok Etkenli Kalıtım:** Birkaç genin etkinliğini yansıtan bozukluklar, “çok etkenli hastalıklar” diye adlandırılır. Nispeten yaygın sayılabilecek birkaç hastalık bu sınıfa girer: Tavşan dudağı ve damak yarıklığı, mide kapısı darlığı ve yarık omurga (Spina Bifida) gibi (Dilber ve ark, 2001).

**Kromozom Anormallikleri:** Doğuştan bozukluklarda gün geçtikçe artan oranda kromozom anormalliklerine rastlanmaktadır. En yaygın rastlanan anormallik, toplam kromozom sayısındaki değişimdir. Genellikle, toplam otozom sayısının azalması yaşamla bağdaşmaz (Gugerell ve ark, 1996 ).

Herhangi bir otozom çiftini içeren bir fazla kromozomu

bulunan bir bebekte de, bedensel anormallikler ve zekâ geriliğinin yanı sıra, yaşam süresi de sınırlı olur. En yaygın kromozom anormalliği, mongolizm (Down sendromu da denir)’dir (Gugerell ve ark ,1996 ). Hastalık 21 sayısı ile gösterilen kromozomdan ileri gelir. Bu anormallik, “Trizomi 21 diye adlandırılır; çünkü bebeğin bedenindeki bütün hücrelerde 21. çiftte fazladan bir kromozom bulunur. Hastalık 800 canlı doğumdan 1 inde görülür. Mongolizmin ortaya çıkmasında annelik yaşı bir etken oluşturur; sözgelimi 30-40 yaş arasındaki 300 anneden biri, 40 yaşının üstünde olan 40 anneden biri, mongol bebekler doğurur. İyi tanımlanmış diğer trizomiler, Trizomi 13 (Patau sendromu) ve Trizomi 18 (Edvard sendromu)’dir. İki anormallik de, çocuklarda zekâ geriliğinin ve sınırlı yaşam süresinin bulunduğu çoğul doğuştan hastalıklarla birlikte görülür (Gugerell ve ark.,1996).

### Gen Tedavisi

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 (Naujoks ve ark, 1996).

Kalıtsal hastalıkların tedavi ve korunmasında genlerin tanımlanması ve gen teknolojisindeki gelişmeler sayesinde önemli gelişmeler olmuştur. Gen tedavisinde temel amaç hastalığa yol açan defekti olan genin yerine sağlıklı kopyalarının hücreye yerleştirilmesidir. Böylece, genetik yapının düzeltilmesine çalışılmaktadır. İlk başlarda genetik hastalıkların tedavisi amacıyla planlanan gen tedavisi artık, kanser, AIDS gibi diğer pek çok hastalığın tedavisi için de kullanılmaya başlanmıştır (Kars, 2004).

Geneti bozuklukların düzeltilmesi amacıyla somatik hücrelere nükleotid dizilerinin aktarımı olarak tanımlanır; etik açıdan germ hücrelerine genetik

madde aktarılması halen tartışmalı bir konudur. Bu tanıma göre gen tedavisi eksik genlerin yerine konması, yanlış veya fazla çalışan genlerin susturulması ve bazı genlerin işlevlerinin değiştirilmesini kapsar. Aslında klinikte kullanılan ilaçların çoğu gen düzeyinde kontrol sağlamaktadır. Aspirin ve benzeri non steroidal antiinflatuar ilaçlar COX-1 ve COX-2 genlerini inhibe etmekte, COX-2 inhibisyonu ile tümör proliferasyonu, angiogenez baskılanmaktadır (Gugerell ve ark.,1996).

Gen tedavisi yaklaşımları intihar gen tedavisi, immüno-gen tedavisi, replasman gen tedavisi, kemoproteksiyon ve antisens tedavi olarak sıralanabilir (Yaşar, 2010).

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 (Anon, 2007). İnsanda ilk gen tedavisi iki hasta çocuk üzerinde gerçekleştirildi. Tedavide hastaların T-lenfosit hücreleri doku kültürü yoluyla çoğaltıldı. Daha sonra normal insan ADA geni, bir retrovirüs vektörü

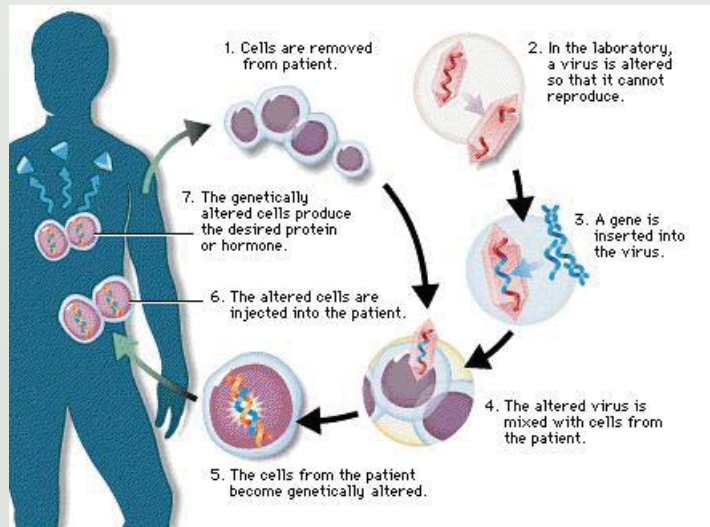
yardımıyla bu hücrelere nakledildi. Virüs hücrelere girerek DNA'ya geni yerleştirdi. Daha sonra bu hücreler çoğaltılarak damardan hastalara geri verildi ve bu işlem bir yıl boyunca her iki ayda bir kez tekrarlandı. Daha sonraki yıllarda ise bu nakillere 6 ile 12 ayda bir devam edildi (Kars, 2004).

### Gen Tedavisi Nasıl Yapılır?

Başlıca ex-vivo ve in-vivo olmak üzere iki çeşit gen tedavisi vardır (Şekil 1).

Ex-vivo gen tedavisinde hastalardan canlı hücreler alınır ve bu hücrelere laboratuvar ortamında yeni transgen (transdüser hücreler) yerleştirilir. Ardından bu hücreler hastalara nakledilir (Giger, 2008).

In-vivo tedavisinde DNA dizisi hücrelere girebilecek kadar etkili olmadığından, viral vektörler olarak bilinen modifiye virüsler transjeni doğrudan hastaların hücrelerine taşır. Virüsler, hücrelere nüfuz etme ve DNA dizilerinin konak hücrelere gönderilmesi konusunda özel olarak tasarlanmış makinelere benzer (Giger, 2008; Anon,2010).



Şekil 1. Gen tedavisi uygulaması.



### Gen Tedavisinin Temel Sorunu

Bilim adamlarına göre gen tedavisinin temel sorunu gen naklidir. Genleri, istenilen hücrelere taşıyabilmek için kullanılan yöntemlerin genel olarak iki yolu vardır; bunlar fiziksel yöntemler ve biyolojik vektörler.

### Genlerin Vücuda Sokulma Yöntemleri

Genleri vücuda sokmanın çeşitli yolları (Ex vivo, In vivo ve In situ) vardır. Ex vivo gen tedavisinde, hastadan alınan hücreler laboratuvar ortamında çoğaltılır ve vektör aracılığıyla iyileştirici genler bu hücrelere nakledilir. Sonra, başarılı bir şekilde genleri içine almış hücreler seçilir ve çoğaltılır. Son aşamadaysa, çoğaltılan bu hücreler tekrar hastaya verilir. In vivo ve In situ gen tedavisinde ise, genleri taşıyan virüsler doğrudan doğruya kana ya da dokulara verilir (Brenner, 2001).

### Gen Tedavisinde Engeller

Gen tedavisi, nakledilecek genler hücre içi ve hücre dışı engellerle de başa çıkmak zorundadır. Hücre içi engeller, naklin yapılacağı hücreden kaynaklanır ve hücre zarı, endozom ve çekirdek zarını içerir. Hücre dışı engeller, belirli dokulardan ve vücudun savunma sisteminden kaynaklanır. Bütün bu engeller, gen naklinin etkinliğini önemli ölçüde azaltır. Bunun

ölçüsü, geni taşımakta kullanılan vektör sistemine ve naklin yapılacağı hedef dokuya bağlıdır. Hücre zarı, geni hücreye sokma işleminde karşılaşılan ilk engeldir. Bu engel aşıldıktan sonra sırada endozomlar bulunur. Vektörün lizozomlara ulaşmadan önce endozomdan kaçması gerekir, yoksa lizozomlar taşınan tedavi edici geni enzimlerle parçalar, etkisiz hale getirirler. En son hücre içi engel çekirdek zarıdır (Brenner, 2001; Yaşar, 2010).

Hücre dışı engeller iki kategoride incelenebilir; bunlar, dokuların kendilerine özgü yapıları ve savunma sistemi engelleridir. Örneğin bağ dokusu, gen transferi için büyük bir engeldir. Kas dokuya enjeksiyon yapılacaksa, kaslarda bulunan bağ dokusu katmanları, enjekte edilen vektörlerin yayılmasını ve enfekte etme yeteneklerini engeller. Epitel hücreleri vektörlerin daha derinlerdeki hücrelere ulaşmasına olanak vermez. Serumunu oluşturan maddeler de çeşitli gen nakli vektörlerini etkisiz hale getirir (Brenner, 2001; Yaşar, 2010).

### Gen Aktarım Teknikleri

Gen tedavisinde, etkin bir gen aktarımı en önemli koşuldur. Genleri istenilen hücrelere taşıyabilmek için kullanılan yöntemler genel olarak iki kategoride (Tablo 1) toplanır (Anon, 2006; Yaşar, 2010 ).

**Tablo 1. Fiziksel Yöntemler ve Biyolojik Vektörler.**

Fiziksel Yöntemler	Biyolojik Vektörler
Transferin-reseptörü aracılığı	Retroviral vektörler
Asiaglikoprotein DNA konjugatları	Adenoviral vektörler
Lipofection	Adeno-asociated virus
Direk aktarım	Herpes Simpleks Virus Tip-1
Kalsium fosfat çöktürmesi	Polio Virus
Diethylaminoetil dekstran	Ördek Hepatit Virus
Elektroporasyon	Parvovirus
Sonikasyon	Sendaivirus
Kazıma yöntemiyle	Sindbis virus



### Fiziksel Yöntemler

Lipozom formülasyonları ve balistik gen enjeksiyonu yöntemleriyle, DNA'nın doğrudan doğruya enjekte edilmesi söz konusudur. Lipozomlar, DNA'yı içlerine alma mekanizmalarına göre iki guruba ayrılırlar

- Katyonik lipozomlar: Bu gurup artı yüklü olduklarından, eksi yüklü olan DNA ile dayanıklı bir kompleks oluştururlar.
- pH-duyarlı lipozomlar: Bunlar negatif yüklü olduklarından DNA ile bir kompleks oluşturmaz, ama içlerinde taşırlar.

### Biyolojik Vektörler

Bu yöntem virüs kökenli vektörlerle yapılır. Gen tedavisinde genleri hücrelere taşıma amacıyla kullanılan ve genetik olarak zararsız hale getirilmiş virüslere de vektör denir; ama bu işlem duyarlı organizmalarda hastalıkla sonuçlanmaktadır bu nedenle rekombinant genler yerleştirilmektedir (Yaşar, 2010).

### Gen Tedavisinin Çözüm Bekleyen Sorunları

İlk sorun, genlerin insana verilmesini sağlayacak daha kolay ve etkili yöntemlerin bulunmasıdır. İkinci sorun, nakledilen genin hastanın genetik materyalinin hedeflenen bölgesine yerleşmesini sağlamak ve böylece olası bir kanser ya da başka bir düzensizlik riskini ortadan kaldırmaktır. Üçüncü sorun, yerleştirilen yeni genin vücudun normal fizyolojik sinyalleriyle etkin bir biçimde kontrolünün sağlanmasıdır (Anon, 2010a; Barlow, 2007).

### Gen Tedavisinin Beşeri Hekimlikteki Uygulama Alanları

#### Ağır Depresyonda Gen Tedavisi

Science Translational Medicine'de yayınlanan bir çalışmada (Kaplit, 2010), beynin küçük bir bölümündeki bir proteini faaliyete geçiren bir genin canlandırılmasıyla laboratuvar farelerinde depresyon belirtileri ortadan kaldırılmıştır. Araştırma sonunda

elde edilen sonuçlar, insanlarda depresyonun en önemli nedenlerinden biri olarak ifade edilir bir rahatsızlığı gidermek için yeni bir tedavi yöntemi şeklinde kabul edilmiştir.

### Bel Fıtığı ile İlgili Uygulamalar

Son yıllarda bel fıtığı hastalarında muhtemel bir genetik bozukluk olabileceği fikri üzerinde ciddi şekilde durulmakta ve yapılan araştırmalarda buna ait bazı ipuçları elde edilmektedir. Öyle anlaşılıyor ki, önümüzdeki dönemde diğer pek çok hastalıkta olacağı gibi, bel fıtığının da teşhis ve tedavisinde genetik yaklaşımlar çok önemli yer tutacaktır. Gen nakilleri denenmektedir. Yapılan bilimsel çalışma, belirlenmiş bir genin yapısında belirli değişikliğin bulunduğu kişilerde şiddetli disk dejenerasyonu görüldüğünü ortaya koymuştur. Gelecekte gen tedavisiyle belki diskin dejenerasyonu da önlenilebilecektir (Yıldızhan, 2004).

### Gen Tedavisinin Veteriner Hekimlikteki Uygulama Alanları

#### Köpeklerde Kanser Olgularında Gen Tedavisi

Bu gün için köpeklerde kanser olgularında sistemik ve yüzeysel gen tedavisi kullanılmaktadır. Yüzeysel kanserlerde gen tedavisinin amacı, tümör hücrelerinin içinde sistemik anti-tümör bağışık yanıtı oluşturmak ve güçlendirmektir. Tümör hücrelerinin içine bakteriyel antijenler (sitokain genin ile kombine olunmuş) enjekte edilir ve böylece güçlü bir bağışıklık yanıtı (T hücre) oluşturulur (Modiano, 2001; Moore, Ogilvie ve ark, 2006).

Son zamanlarda köpeklerde, DNA yağıyla hazırlanmış materyal sistemik kanserlerde gen enjeksiyonu (infüzyon) ile uygulanmaktadır. Bu yöntemin amacı, damar yoluyla anti-tümör genin akciğer veya diğer dokulara teslim edilmesi ve onlarda etki göstermesidir. Köpeklerde bir çalışmada, interlukin 2'ile gen transferi, Dİ enjeksiyon yoluyla osteosarkoma kanserinin akciğere metastazları durumunda ve



dördüncü aşamada kullanıldı (Modiano, 2001; Moore, Ogilvie ve ark, 2006).

### **Hayvanlarda Kansere Karşı Gen Tedavisi**

Evcil hayvanlar arasında, köpekler tümörler konusunda en yüksek orana sahip ve bu konuda ilk sırada yer alırlar (Yılda 166 olgu/100, 000 köpek )ve bu bağlamda, atlar ise ikinci sırada bulunurlar (Yılda 134 olgu /100,000 at). Köpeklerdeki olgu çoğu malign tümörleridir; atlardakiler ise benign tümörlerdir. Gen tedavisi ile doğal olarak vücut için toksik olan genler kanser hücrelerinin içine enjekte edilir. Ve bunlar sadece kanser hücreleri ile sınırlıdır. Hedef dokulara reseptörlere bağlanması ve kanser hücrelerin transkripsiyonu, gen tedavisinin etki mekanizması olarak kabul edilir (Argyle, 2002).

### **Köpeklerde Gen tedavisinin Görme üzerine etkisi**

Gen tedavi tekniklerini kullanarak ilk kez Pennsylvania Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde Oftalmoloji konusunda çalışan, köpeklerden iki farklı türün retina defektlerini tedavi etmişlerdir. Bu çalışmada, küçük yaşta olmalarına rağmen köpeklerde hastalığın mutasyon oluşumu ve tedavisi, başarıyla gerçekleştirilmiştir. Gen tedavisi uygulaması CNGB3 geni üzerine yapılmıştır; söz konusu gen köpeklerde de, insanlarda olduğu gibi bulunmaktadır (Anon, 2009).

### **Osteoartrit Hastalığında Gen tedavisi**

Osteoartrit hastalığı mekanik ve biyolojik faktörleri nedeniyle meydana çıkar. Eklem kıkırdağındaki bozukluk artirit hastalığına sebep olabilir. Birçok karmaşık faktör eklem kıkırdağı dokusunun sentezi ve ya hastalığında rol oynarlar; bu faktörler şunlardır: Saytokapenin rolü, büyüme faktör , reseptörler, peptidler. Tüm bu faktörler genlerden etkilenebilirler ve böylece gen tedavisinin bu olaylar üzerinde önemli bir rolü vardır (Frisbie, 2000; McIlwraith, 2005). Birçok faktör genlerin ortak ürün olarak ve moleküler

düzeyde tanımlanmıştır. Bu faktörlerin birçoğu, farklı dokular üzerinde güçlü istenmeyen etkiye sahiptir; ama, sistemik kullanmaları da mümkün değildir. Bu nedenle, yerel gen tedavisi daha olumlu bir etki sağlar. Bu peptidlerin çoğunun belli dokularda çok az yarı ömrü olması nedeniyle, kalıcı süresini artırmak için özel yöntemlere ihtiyaç duyulur. İlaç kullanımı için üretilen saflaştırılmış rekombinant proteinler son derece pahalıdır (Richardson, 2006; McIlwraith, 2009 ).

### **CD40 ile Köpeklerde Lenfoma Tedavisi**

Köpeklerde lenfoma, tüm kanser olgularının % 24'ünü içerir ve bu tümörlerin de çoğu normal yoldan tedavi olamamaktadır; bu nedenle, yeni bir yöntem ihtiyacı duyulmaktadır. Son zamanlarda Rekombinant adeno virüsler bir gen tedavisi grubunda yer almış ve birçok kanser olgusunda kullanılmıştır. Rekombinant virüsler tarafından yapılan değişiklikler nedeniyle, onların hücre yüzeyindeki reseptörlerle birleşmesi ve hücrelere girmesi kolaylaşmış ve bu onların temel mekanizması haline almıştır. B-hücreleri adenovirus tip 5 enfeksiyonlarına dayanıklıdır; bunun nedeni hücre yüzeyinde virüs için reseptör olmamasıdır. Flüsitometri ve PCR cihazların ile, pek çok CD40 lenfoma hücreleri tespit edilmiştir. CD40 dengelemesi B lenfoma hücreleri üzerine teşvik ve yönlendirmektir (Ann Marie, ve ark., 2009).

### **Köpeklede Kromozom Anormallikleri**

Genetik bozukluklar her ırkta ortaya çıkıp vücuttaki herhangi bir organı etkileyebilirler. Bazı genetik hastalıklar pek çok ırkı etkilerler. Örneğin, göz kataraktı ve sağırılık bazıları yalnızca bir ya da iki ırkta etkili olurlar. Poligenetik bozukluklar, tek bir anormal gen çiftinin buluşmasında değil de, bir dizi farklı genin kümülatif hareketinden meydana gelirler. Bu durumu oluşturan genlerin sayısını ve farklı fonksiyonlarını belirlemek güçtür ve kalıtımın şekli aileden aileye değişir.

Kromozom anormallikleri de, köpeklerdeki genetik hastalıkların nedenlerini oluşturabilir. Bu da kromozomların sayısına ve yapısına bağlıdır. Köpeklerde 39 kromozom çifti bulunur (insanlarda 23 çift); bu kromozom sayısı ve yapısındaki anormallikler, çoğu zaman bireylerde ciddi bozukluklara neden olur. Akriba köpeklerin birbiri ile çiftleştirilmesi, poligenetik ve resesif hastalıkların ortaya çıkma olasılığını artırır; çünkü köpekler birbirleri ile akraba olduklarında, aynı bozuk genleri taşıma olasılıkları da daha yüksektir. Yine de akraba köpeklerin birbirleri ile çiftleştirilmesi üreticiler arasında yaygın bir uygulamadır; zira, çok iyi özellikler taşıyan bir köpek sık sık damızlık olarak kullanılıp aynı kanı taşıyan yavruların doğmasına neden olur (Anon, 2010c).

### **Kalıtsal Hastalıkların Kontrol Edilmesi**

Bazı doğumsal anomalilerde örneğin ortopedi ile ilgili durumlarda, göz problemleri veya karaciğer bozukluk olguları, protein eksikliği, kofaktör eksikliği ve metabolik noksanlık da bazen kalıtsal hastalıklara sebep olabilir.

Örneğin Koli ırkı köpeklerde ileal reseptörün yetmezliği nedeniyle kobalamin eksikliği görünür ki sonuçta sinirlilik ve uyuşukluk belirtileri ortaya çıkar; bu nedenle, hayvanlara aylık kobalamin enjeksiyon yapılması önerilir (Giger, 2008).

Pankreas bezinin ekzokrin ve endokrin fonksiyonel yetersizliği nedeniyle, böyle hayvanlarda pankreas enzimleri ve insülin kullanılması gerekir.

Bu nedenle bu türden sorunların çözülmesi için gen tedavisi tavsiye edilir. Burada amaç sağlam genleri kusurlu genlerin yerine eklemektir.

Deneyler model hayvanlarda özellikle kemirgenlerde daha fazlaca yapılır ve daha iyi sonuçlarda alınır; ancak, asıl sorun daha ileri canlılarda (kedi ve köpeklerde dahil) bu sonuçların alınmasıdır (Giger, 2008).

En umut verici ilk gen tedavisi köpeklerde poli Sakkaritin yedinci tipin Modifiyesi yeni doğan

yavrularda yapılmış ve bu araştırma retrovirüsleri beta-glukoronidaz yapıcı genin içine gönderilmesiyle mümkün olmuştur. Gen tedavisinin diğer örnekleri hemofili köpeklerde, manosidozis kedilerde ve X kromozoma bağlı bağışıklık yetersizliği olan köpeklerdeki çalışmalardır (Giger, 2008).

Çeşitli genetik tarama programları ile ve veteriner hekimler tarafından yetiştiricilere genetik danışmanlık sayesinde, gelecek birçok nesilde kalıtsal hastalıkların görülmesi önlenecek ve onların sayısı daha azalacaktır. Genetik bozuklukları azaltmak ve ortadan kaldırmak için hayvanlarda aile içinde çiftleşmenin önlenmesi gerekir. Ayrıca, herhangi bir genetik hastalık geçiren hayvanlar da klon üretimi için kullanılmamalıdır.

Özellikle dominant genetik bozuklukların kaldırılması için, bu metod en etkili ve kolay yöntemdir. Genetik tarama testleri hayvanların tek gen kalıtsal hastalıkları riskini daha da azaltabilir (Giger, 2008).

### **Sonuç**

Sonuç olarak gen tedavisinin genel kabul gören tıbbi tedavi konumuna gelmesi için:

1. Vektör raftan alınıp hastaya injekte edilebilmeli ve bu vektör metabolik bozukluğun bulunduğu dokuya hedeflenmiş olmalıdır.
2. Vektör hücreye ulaştığı zaman ya kromozomda emniyetli bir bölgeye yerleşmeli veya bozuk gen ile homolog rekombinasyon sonucu doğru yere oturmalıdır.
3. Aktarılan gen metabolik değişikliklere uygun cevap verebilmelidir.

Bu koşullar sağlandığı zaman gen tedavisi, ilaç tedavisinin yüksek teknolojik uygulaması haline gelecektir. Tüm güçlüklerle ve bilinmeyenlere karşın 21. yüzyıl gen tedavisinin yaygın kullanılacağı bir dönem olmaya adaydır.



### Kaynaklar

- ANONİM, (2006). Genetik Hastalıkların Teşhisi. Erişim:[http://www. Genetik Tani.com](http://www.GenetikTani.com) Erişim Tarihi:20/09/2010.
- ANONİM, (2007). Yeni Kök Hücre Tedavisi. Erişim: [http://www.Teknik Portal.com](http://www.TeknikPortal.com). ErişimTarihi: 23/05/2010.
- ANONİM, (2009). Gene therapy of two species of dogs to see the full return. Erişim : [http://www. vetnews.ir](http://www.vetnews.ir) Erişim Tarihi:28/11/2010.
- ANONİM, (2010a). Genel Bilgiler. Ankara Üniversitesi Kok Hücre Enstitüsü.Erişim: [http://www. Kokens.ankara.edu. tr](http://www.Kokens.ankara.edu.tr).ErişimTarihi:05/12/2010
- ANONİM, (2010b). Gen Tedavisi ve Secilmis Emriyo Transferi. Erişim:[http://www. Doktorum online.net](http://www.Doktorumonline.net). Erişim Tarihi:20/05/2010.
- ANONİM,(2010c). Hayvanlarda Gen Bozuklukları Erişim:<http://www.sempativet.net>. Erişim Tarihi:02/12/2010.
- ARGYLE.D.J (2002). Gene Therapy for Cancer. Genes, Dogs and Cancer: 2nd Annual Canine Cancer Conference, 2002 - Aurora, OH, USA.
- BARLOW.K. (2007). Gene therapy for immunodeficiency. Current Allergy & Asthma Reports. 1(5):407-415.
- BERTONE,L.A. (2004). Bone markers, gene therapy and articular resurfacing. 12th ESVOT Congress, Munich, 10th - 12th September 2004.
- BRENNER.MK. (2005 ). Gene Transfer and the treatment of haematological malignancy. J Int Med 249:345-358.
- DILBER. MS, GAHRTON G. (2001). Suicide gene therapy: possible applications in haematopoietic disorders. J Int Med 249:359-367.
- FRISBIE.D, (2000). Treatment of Traumatic Arthritis using Gene Therapy. Reprinted in the IVIS website with the permission of AAEP.
- GUGERELL,CH., KARNPMANN.B, KLEPSCH. A., MANUEL.H (1996). Gene Therapy. second edition
- GIGER,U (2008). Genetic counseling interactions with breeders and control of hereditary diseases. Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress Dublin, Ireland
- KARS.A, (2004). Gen Tedavisi , XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi.
- KAPLITT, M, (2010).Ağır Depresyon Tedavisi. Erişim:<http://www.yg.yenicaggazetesi.com.tr>. Erişim Tarihi:06/12/2010.
- MCLLWRAITH.C.W. (2005). From Arthroscopy to Gene Therapy-- 30 Years of Looking in Joints. 51 Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners - AAEP 2005 – Seattle, WA, USA.
- MODIANO J.F, (2001). Emergigng Concepts in Molecular Diagnosis And Therapy. 1st meeting on Genes,Dogs,and Cancer – Keystone,Co,USA.
- NAUJOKS.K, RICHARDS.B. (1996). Gene Therapy - The Great Debate, Boehringer Mannheim GmbH Biochemical Research Centre Penzberg/Obb, Germany ve Member of the UK Gene Therapy Advisory Committee.
- RICHARDSON,D. (2006). Genetic counseling interactions with breeders and control of hereditary diseases. Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress Dublin, Ireland – 2008.
- WAYNE.M.C. (2009). Osteoarthritis (Degenerative Joint Disease)- An Update.Proceedings of the 11th International Congress of the World Equine Veterinary Association 24 – 27 September 2009 Guarujá, SP, Brazil.
- YAŞAR Ü, (2010). Hastalıkların Biyolojik Temeli, İnfeksiyon Ders Kurulu, Farmakoloji AD.
- YILDAZHAN,A (2004). Bel Fıtığı ile İlgili Uygulamalar. Erişim:<http://www.belfitigi.com>. Erişim Tarihi:06/12/2010.