

Spor hekimliğinde gen tedavisi

Christian Lattermann⁽¹⁾, Semih Gür⁽¹⁾, Paul D. Robbins⁽³⁾, Christopher H. Evans⁽²⁾, Freddie H. Fu⁽¹⁾

Yaralanmaya uğrayan yumuşak dokunun iyileşmesi için gerekli hücresel yanıtların herbirisi PDGF, TGF-B, bFGF, IGF-1, BMP-2 gibi, "growth factor" diye adlandırılan spesifik proteinler tarafından kontrol edilirler. Dışarıdan uygulanabilen bu faktörlerin yenilenme ömrü son derece kısa olduğu için viral taşıyıcılarla, gen tedavisi gündeme gelmiştir. Gen tedavisinin en büyük etkinliği potansiyel olarak etkilenen dokulara sürekli growth faktör taşıyıcılarının verilmesidir. Bu derleme ile özetlendiği üzere hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ve insan araştırmalarının ilk klinik sonuçları bu tekniğin spor yaralanmalarının tedavisinde kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Ortopedi, spor hekimliği, gen tedavisi

Gene therapy in sports medicine

Injured soft tissues trigger a cellular response which is necessary for recovery and regulated by specific proteins, namely growth factors like PDGF, TGF-B, bFGF, IGF-1 and BMP-2. Application of these factors via external route is not possible because of the very short half-life time. Thus, gene therapy with virus vectors is now being discussed to provide continuous growth factors. As briefly summarized in this review article experiments on animals and early results of clinical work and research demonstrate that it can be used in the treatment of sports injuries.

Keywords: Orthopedic surgery, sports medicine, gene therapy

Gen terapisi

"Gene Therapy" ortopedi ve spor hekimliğinde klinik yarar sağlayan bir yöntem olarak bilinir (1). Temel görüş ilgili tek veya çoğul genlerin, RNA veya protein ürünleri şeklinde endojenik hasta hücrelerinin içine sokulması prensibine dayanır. Bu yaklaşım, spor hekimliğinde özellikle normalde iyileşme kapasitesi zayıf olan yumuşak doku yaralanmaları gibi konularda, protein taşıyıcıları ile yeni olanaklar sağlar.

Spor aktiviteleri sırasındaki yaralanmalar genellikle, lökomotor sistemimizin yumuşak dokularının ani veya aşırı yüklenmeye maruz kalması nedeniyle oluşur. Hareket halindeki enerjinin büyüklüğüne bağlı olarak, sprain veya strain şeklinde görülebilir. Yüksek enerjili travma, yumuşak dokularda yırtılmalara, eklemelerde çıkıklara hatta kemik kırıklarına neden olup geçici veya kalıcı sakatlıklar oluşturur. Yaralanmaya uğrayan yumuşak dokuda, hücresel yanıt ile migrasyon, proliferasyon, differansiasyon ve matrix sentezi sonucunda granülasyon dokusunun formasyonu, restorasyonu şeklindeki enflamasyon dönemi gözlenir. Bu hücresel yanıtların herbirisi PDGF, TGF-B, bFGF, IGF-1, BMP-2 gibi "growth faktör" diye adlandırılan spesifik proteinler tarafından kontrol edilirler (2). Vaskülerize dokuda travmayı takiben, pıhtı oluşumu görülür. Daha sonra granülasyon dokusu formasyonu ve ardından değişik spesifik growth faktörlerin salınımını sağlayan platelet derived growth faktör (PDGF) salgılanır. Bununla bera-

ber yetersiz kanlanma veya ciddi yumuşak doku yaralanmasına bağlı olarak iyileşme kapasitesi düşük olan hücrelerde bu yanıt büyük ölçüde azalmıştır veya yoktur (3,4). Bu nedenle iyileşme kapasitesi düşük olan yaralanmış yumuşak doku bölgelerine growth faktör taşımaya bağlı çabalar vardır. Ancak bu proteinlerin yaralanma ömürlerinin kısa olması sebebiyle, dışarıdan growth faktör bileşimlerinin uygulanması tartışmalıdır. Growth faktör, uygulanmasından sonraki birkaç saat içerisinde yaralanma süresini tamamladığından, uzun dönemde başarısız gibi görünür.

Gen tedavisi growth faktörlerin dışarıdan uygulanmasından oluşan sorunlara çözüm getirerek yumuşak dokuların iyileşmelerine yeni yaklaşımlar sağlamaktadır. Farklı viral yada nonviral ajanları ve spesifik growth faktörler için kodlanan genleri, yaralanan dokudaki hücrelerin içerisine sokarak, lokal growth faktör protein ürünlerinin etkisini daha uzun zaman periodunda sürdürmek mümkün olmaktadır (1-5).

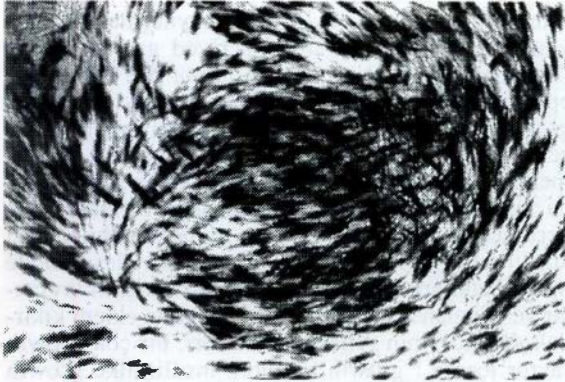
Gen tedavisi kavramı

Gen tedavisi, hedef hücreler içerisine, ilgili genleri yerleştirmeye dayanan yeni bir tekniktir. Bu yöntemle, gen aracılığıyla kodlanması yapılmış protein sentezi sağlanır. Bu teknik mutasyona uğramış genleri kompanse ederek, genetik tedavide ve son zamanlardaki gelişmelerle birçok ilgi alanında kullanılabilir.

(1) University of Pittsburgh Medical Center, Department of Orthopaedic Surgery, Sports Medicine Center

(2) University of Pittsburgh Medical Center, Department of Orthopaedic Surgery, Ferguson Laboratory

(3) University of Pittsburgh Medical Center, Department of Molecular Genetics and Biochemistry

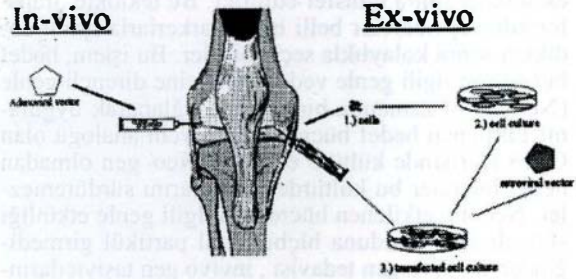


Şekil 1: B. Galactosidese (Lac Z) ile işaretlenmiş genlerin synovial fibroblastların etkilemesi (X-gal boyama tekniği)

Protein sentezi, memeli hücresinde birçok aşamada gerçekleşir. İlk önce, spesifik DNA dizisinden oluşan gen, heterojen çekirdek RNA zincirinden tamamlanarak kopyalanır. Bu süreç m-RNA (messenger RNA) içerisinde bölünme, bağlanma ve poliadenozir zinciri sonuna eklenmesi gibi bir dizi değişiklikleri kapsar. Matür haldeki m-RNA, hücre çekirdeğini terk ederek ribozomlar aracılığıyla protein yapısı olan aminoasit dizisinin içerisine girerek genetik şifreyi iletir. Dışarıdan gen verildiğinde, hücre çekirdeğinde tanımlanır ve m-RNA içerisinde kopyalanarak gen ile kodlanmış protein üretilir. Bu protein normalde hücrede yapılmamıştır ve yapılmış olsa bile miktar olarak yetersizdir. Memeli hücresi genetik yapısına, yabancı gen verilmesi için birçok farklı uygun teknik vardır.

Hücelere gen transferi, viral veya nonviral yapıdaki araç ve taşıyıcıları gerektirir. Nonviral tekniklerde, ilgili geni taşıyan lipozom veya sferoblast gibi küçük partiküller kullanılır. Bu partiküllerin hedef hücreye yapışma veya endositoz yoluyla içine girme yetenekleri vardır. Diğer tekniklerden; elektroporasyon veya mikropartikül bombardımanı kullanılarak hücre duvarında küçük, geçici, reversibl delikler açılarak DNA'nın hücrenin içerisine girmesini sağlarlar. Genin mikroenjeksiyonla direkt hücreye verilmesini gerçekleştiren girişimlerde mevcuttur. Ancak bu yöntemlerin tümü yetersiz kalmaktadır (6).

Viral kaynaklı taşıyıcılar ise genellikle hücre yüzeyine tutunmak için virüsün esas kapasitesinden yararlanarak, spesifik reseptörler üzerinden kendi genetik yapılarını hücre içerisine sokarlar. Güvenli olması açısından viral taşıyıcılar, virusun kopyalama yeteneğini bozmak için değiştirilmelidirler. Bu yüzden viral taşıyıcılar, endojenik gen dizilimlerinin kopyalanmasını ve patolojilerini yok edecek şekilde düzenlenmelidir. İdeal viral taşıyıcı, hücre içerisine yüksek etkinlikte girme yeteneğinde olmalı ancak kopyalama patolojije neden olmamalıdır. En çok kullanılan viral taşıyıcılar, retroviral ve Molony murine leukemia virüsleridir. Retroviral taşıyıcılar özellikle yüksek oranda bölünen hücreleri etkileme yeteneğine sahiptirler (7). Direkt olarak hedef hücrenin kromozomlarına genlerini sokarlar. Bu da etkilenen hücrenin her bölünmesinde, içeri sokulan genin bölünmesini sağlar.



Şekil 2: Taşıyıcı hücrelerle in-vivo ve exvivo girişimlerin uygulanması

Retroviral taşıyıcılar kullanılarak başlangıçta başarılı sonuçlar alınmıştır. Günümüzde retroviral taşıyıcılar ile insanlar üzerinde de birçok çalışma yapılmasına karşın, tekniğin birçok dezavantajları vardır. Örneğin; retrovirusler bölünmeyen hücelere etkili değildirler. Ayrıca hedef hücrenin kromozomlarının içerisine viral DNA'nın gelişigüzel birleşmesi nedeni ile teorik olarak mutagenesis riski taşırlar. Eğer kromozomal birleşme onkogenik aktivasyon yakınında olursa hücre transformasyonuna neden olur. Ancak bugüne kadar gen tedavisinde taşıyıcıların sebep olduğu malignite bildirilmemiştir.

İkinci sıklıkla kullanılan viral taşıyıcılar, adenovirüslerden elde edilirler. DNA yapısındaki bu ajanlar birçok farklı tip hücreyi yüksek oranda etkileme yeteneğine sahiptirler. Yüksek titrasyonlarda hazırlanıldıklarında adenoviral taşıyıcılar, bölünen ve bölünme kabiliyeti olmayan hücreleride enfekte ederler. Retroviral taşıyıcıların aksine adenoviral taşıyıcıların genetik yapısı hedef hücrelerin kromozomları ile birleşmezler ve direkt olarak nükleus içerisine yerleşirler. Bu yüzden işaretli gen kopyalanmamış ve hücre bölünmesinin dışında kalmış olur. enfeksiyondan hemen sonra adenoviral taşıyıcıların birinci jenerasyonunun in vivo gen etkisi başlangıçta yüksek olmasına karşın bu etki takip eden günler ve haftalar içerisinde düşüş gösterir. Birçok kanıt gösterirki, adenoviral proteinlere karşı oluşan yanıtları ve bunların taşıyıcı genlerindeki kodlanmış proteinler gen etkinliğini sınırlarlar (11). Buna rağmen, iyileşmenin başlangıç dönemi gibi kısa süre içinde genlerin etkili olması açısından adenoviral kaynaklı gen taşıyıcılarının en uygun ajanlar olduğu kabul edilmektedir.

Bugüne kadar insanlardaki deneyler sadece retro ve adenoviral taşıyıcılar, lipozomlar ve naked DNA ile yapılmasına karşın yeni viral taşıyıcılar geliştirilmeye ve test edilmeye başlanmıştır. Bunlardan özellikle Adeno associated virus (AAV), Herpes Simplex virus (HSV) ve Lenti-virüsler yüksek oranda ve uzun dönemde etkili kaldıkları gösterilmiştir (6).

Gen tedavisine yaklaşım

Gen transferi, hedef hücreleri etkilemek üzere ex-vivo veya in-vivo olarak iki temel yöntemle yapılır.

Ex-vivo yöntemde, hedef hücreler invitro kültüre

ekildikten sonra transfer edilirler. Bu teknikte, transfer edilmiş hücreler belli bazı markerlarla işaretlendikten sonra kolaylıkla seçilebilirler. Bu işlem, hedef hücrelerin ilgili genle ve neomycine dirençli genle (Neo') aynı zamanda birleşmesi sağlanarak uygulanır. Etkilenen hedef hücreler neomycin analogu olan G418 içerisinde kültüre edilirler. Neo' gen olmadan hedef hücreler bu kültürde yaşamlarını sürdüremezler. Neo' ile etkilenen hücrelerin ilgili genle etkinliği sürer. İnsan vücuduna hiçbir viral partikül girmediğinden ex-vivo gen tedavisi, in vivo gen taşıyıcılarında olmayan bir güvenlik sağlar (Şekil 1).

In vivo transfer daha belirgin ve açık bir tekniktir. Taşıyıcı gen direkt veya dolaşıma verilerek ilgili dokuların içerisine sokulur. Bununla birlikte hedef hücreyi etkileme oranı kontrol edilemez ve viral partiküllerin direkt vücuda verilmesinden dolayı güvenliği azdır (Şekil 2).

Hangi girişimin seçileceği; genin ortamda ne kadar süre bulunması arzulanacağına, seçilen viral taşıyıcıya, hedef organın anatomi ve fizyolojisine, tedavisi düşünülen patolojinin etkenlerine ve güvenlik gereksinimine bağlıdır. Genellikle retroviral taşıyıcı kullanılırken, yüksek oranda hücre bölünmesi gerektirdiğinden ve güvenlik açısından ex-vivo yaklaşım tercih edilir. Yüksek enfekte kabiliyeti ve bölünmeyen hücreleri etkilemesinden dolayı adenovirüsler deneysel olarak in vivo girişimlerde kullanılırlar. Adenoviral taşıyıcıların halihazır jenerasyonunun inflamatuvar özelliklerinden dolayı insan üzerindeki uygulamaları sınırlıdır. Bununla birlikte adenoviral taşıyıcıların ikinci ve üçüncü jenerasyonlarının geliştirilmesine yönelik çalışmalar birçok laboratuvar sürdürülmektedir.

Spor hekimliğinde gen tedavisinin yeri

Gen tedavisi spor yaralanmaları için bir tedavi seçeneği değildir. Bununla birlikte, özellikle çok düşük iyileşme kapasitesine sahip; menisküs, kıkırdak ve ligament gibi dokuların iyileşmesini sağlamak için, genlerle tedavi uygulaması önemli klinik potansiyele sahiptir. Bundan başka menisküs yırtıkları, stress kırıkları veya kaynamayan kırıklar gibi olumsuz iyileşme koşulları altında gen tedavisi değerli sağaltım olanağı sağlar.

Gen tedavisinin en büyük etkinliği, potansiyel olarak etkilenen dokulara sürekli growth faktör taşıyıcılarının verilmesidir. Yumuşak dokularda iyileşme yanıtının temelini fibrin pıhtı formasyonu oluşturur. Bu fibrin pıhtısı; makrofajlar, monositler ve mezenkimal prekürsör hücreler tarafından istila edilirler. Bunu takiben fibrin pıhtısında hücre proliferasyonu ve organizasyonu görülür. Organize olan pıhtının gerekli kan akımını sağlamak için yeni kan damarları oluşur. Bu fibroz granülasyon dokusu yüksek oranda hücre proliferasyonu gösterir ve orjinal dokunun restorasyonunu yapacak skar dokusuna remodele olur. Tüm bu dönemler içerisinde growth faktörler anahtar görevi görürler (3). Son yüzyılın içerisinde, kemik ve yumuşak doku iyileşmesi için farklı growth faktörlerin önemli rol oynadıkları, hayvan deneyleriyle

ortaya konmuştur. Ciltteki yaraların iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalar, platelet derived growth faktör (PDGF), transforming growth faktör b-2 (TGF-b2), epidermal growth faktör (EGF), ve basic fibroblast growth faktör (bFGF) uygulamalarının belirgin düzelme sağladıklarını göstermiştir (12-14). Bu yüzden menisküs ve eklem kıkırdaklarının iyileşme yanıtını daha fazla artırmak için dışarıdan growth faktörlerin verilmesine ihtiyaç vardır. Son zamanlardaki bir dizi araştırma bFGF ve TGF-b'nin kıkırdak iyileşmesinde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Erişkin tavşanlar ve yukatan domuzlarında oluşturulan eklem kıkırdak defektlerinin iyileşme yanıtları, bir çok growth faktör içeren; growth hormon, insülin-like growth faktör 1 (IGF-1), bFGF ve TGF-b2 uygulamalarından sonra değerlendirilmişlerdir. bFGF ve TGF-b2 uygulamasından sonra eklem kıkırdakındaki defektlerde işaretli tamir ve yenilenme gözlenebilir (16). Daha önceki bir çalışmada, histolojik olarak normal eklem kıkırdakından farklı yapıda olmasına rağmen tavşanlarda, bFGF'nin devamlı verilmesinin, çevredeki eklem kıkırdak defektlerinin, kıkırdak dokusundaki yenilenme reaksiyonlarını hızlandırdığı gösterilmiştir (17). İn vitro araştırmalarda, TGF-b2'nin de kollajen ve glikozaminoglikan biosentezini stimüle etme etkisinin olduğunu ortaya koymuştur (18).

Yaralanma sıklığı fazla olmasına rağmen menisküs dokusunun spontan iyileşme kapasitesi çok azdır. Köpekler üzerinde yapılan araştırmalar, avasküler "white zone" menisküs yırtıklarının fibrin pıhtısı ile tedavisinde; iyi kanlanan vasküler "red zone" yırtıklarında gözlenen tamir dokusunun benzerinin oluştuğunu göstermiştir (19). Bu sonuçlar daha sonraki erişkin mongrel köpeklerinin "white-white zone" menisküs yırtıklarındaki iyileşme yanıtlarının sonuçları ile desteklenmiştir. Fibrin ve endotelial growth faktör uygulaması ile ilgili olguların %89'unda fibroz iyileşme cevabının meydana geldiği ve 12-24 hafta sonra fibrokartilajinöz dokunun içerisinden fibroz skar dokusunun remodele olduğu saptanmıştır (20).

Bu güne kadar farklı growth faktörlerin ligament iyileşmesindeki etkilerini ortaya koyan az sayıda çalışma mevcuttur. Ratlarda ve tavşanlarda medial kolateral ligament (MCL) in iyileşmesi üzerine PDGF'nin olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (21, 22). Bununla beraber growth faktör kombinasyonlarının belirli şartlar altında iyileşme cevabını artırdığı görülürki bu da bazı örneklerdeki growth faktörlerinin değişik iyileşme cevabı ile birlikteliğini ortaya koyar (1, 21). Son zamanlarda in-vivo olarak yeni ligament biçimi oluşturma kabiliyeti olan yeni bir growth faktör grubu tanımlanmıştır (23). Genellikle embryogenesis safhasında yoğun olarak bulunan ve "Growth and Differentiation" olarak bilinen bu faktörler, spor hekimliğindeki gen tedavisi uygulamalarına hız kazandırabilirler.

Son zamanlardaki çalışmalarda, gen transferinin değişik yumuşak dokular üzerindeki uygulanabilirliğini ortaya koymuştur. İşaretlenmiş LacZ geni kullanılarak ex-vivo ve in-vivo girişimler ile tavşanların; ligament, menisküs, sinovium ve eklem kıkırdaklarına viral taşıyıcılarla gen transferi konusunda başarılı

sonuçlar elde edilmiştir. Retroviral taşıyıcı kullanılarak direk tavşan patellar tendonuna fibroblast ile transferi sağlanan LacZ geninin 6 hafta sonra etkisini sürdürdüğü gösterilmiştir (24). Tavşan sinovyal hücrelerinin retroviral etkileme uygulamasından 3 ay sonra canlılığını sürdürmekte ve sinovyal biopsilerden yapılan kültürlerde LacZ pozitif hücreler gözlenmektedir (25). Ex-vivo yapılan en son çalışmada ise retroviral taşıyıcılar ile tavşanlarda kartilajinöz dokunun etkilendiği saptanmıştır (26).

Sonuç

DeneySEL olarak, yumuşak doku yaralanmalarının tedavisinde growth faktörlerin uygulanmasıyla son yıllardaki çalışmalar umut vericidir ve gen tedavisi amacıyla kullanılan bu faktör taşıyıcıları büyük potansiyel sağlamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ve insan araştırmalarının ilk klinik sonuçları bu tekniğin büyük bir cesaretle geliştirilerek spor yaralanmalarının tedavisinde kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

1. Evans CH, Robbins PD : Possible orthopaedic applications of gene therapy *J Bone Joint Surg Am* 1995 Jul;77(7):1103-1114
2. Trippel SB: Growth factors as therapeutic agents. *Instr Course Lect* 1997;46:473-476
3. Linkhart TA, Mohan S, Baylink DJ: Growth factors for bone growth and repair: IGF,TGF beta and BMP. *Bone* 1996 Jul ;19(1 Suppl): 1S-12S
4. Trippel SB: Growth factor actions on articular cartilage. *J Rheumatol Suppl* 1995 Feb;43: 129-132
5. Evans CH, Bandara G,Robbins PD et al.: Gene Therapy for Ligament Healing. In: Jackson DW, editor. The anterior cruciate ligament: current and future concepts. New York: Raven Press. 1993; 419-421.
6. Evans CH, Robbins PD: Gene Therapy for Arthritis. In: Wolff JA, editor. Gene therapeutics: methods and applications of direct gene transfer. Boston Birkhauser, 1994:320-43
7. Miller AD: Human gene therapy comes of age. *Nature* 1992 (357):455-460.
8. Roth JA ,Cristiano RJ : Gene therapy for cancer :what have we done and where are we going ? *J Natl Cancer Inst* 1997 Jan 1; 89(1):21-39
9. Evans CH, Robbins PD, Ghivizzani SC, Herndon JH, Kang R, Bahnson AB, Barranger JA, Elders EM, Gay S, Tomaino MM, Wasko MC, Watkins SC, Whiteside TL, Glorioso JC, Lotze MT, Wright TM: Clinical trial to assess the safety, feasibility and efficacy of transferring a potentially anti-arthritis cytokine gene to human joints with rheumatoid arthritis. *Hum Gene Ther* 1996 Jun 20; 7 (10) :1261-1280
10. Evans CH, Robbins PD: Pathways to gene therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1996 May ;8(3) :230-234
11. Christ M, Lusky M, Stoeckel F, Dreyer D, Dieterle A, Michou AI, Pavirani A, Mehtali M: Gene therapy with recombinant adenovirus vectors: evaluation of the host immune response. *Immunol Lett* 1997 Jun 1;57 (1-3) :19-25
12. Deuel TF, Kawahara RS, Mustoe TA, Pierce AF: Growth factors and wound healing: platelet-derived growth factor as a model cytokine. *Annu Rev Med* 1991; 42:567-584
13. Grotendorst GR: Growth factors as regulators of wound repair. *Int J Tissue React* 1988;10 (6) :337-344
14. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler : Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF) . *Ann Surg* 1986 Sep; 204 (3) :322-330
15. Arnoczky SP, Warren RF :The microvasculature of the meniscus and its response to injury. An experimental study in the dog. *Am J Sports Med* 1983 May; 11(3):131-141
16. Hunziker EB, Rosenberg LC: Repair of partial-thickness defects in articular cartilage: cell recruitment from the synovial membrane. *J Bone Joint Surg Am* 1996 May; 78(5):721-733
17. Cuevas P, Burgos J, Baird :A Basic fibroblasts growth factor(FGF) promotes cartilage repair in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1988 Oct 31; 156(2): 611-618
18. Redini F, Galera P, Mauviel A, Loyau G, Pujol JP: Transforming growth factor beta stimulates collagen and glycosaminoglycan biosynthesis in cultured rabbit articular chondrocytes. *FEBS Lett* 1988 Jul 4;234(1): 172-176
19. Arnoczsky SP , Warren RF, Spivak JM :Meniscal repair using an exogenous fibrin clot. An experimental study in dogs. *J Bone Joint Surg (Am)* 1988 Sep;70:1209-1217
20. Hashimoto J, Kurosaka M, Yoshiya S, Hirohata K :Meniscal repair using fibrin sealant and endothelial cell growth factor. An experimental study in dogs. *Am J Sports Med* 1992 Sep;20(5):537-541
21. Letson AK, Dahners LE :The effect of combinations of growth factors on ligament healing. *Clin Orthop* 1994 Nov ;308:207-212
22. Batten ML ,Hansen JC ,Dahners LE: Influence of dosage and timing of application of platelet -derived growth factor on early healing of the rat medial collateral ligament. *J Orthop Res* 1996 Sep;14 (5):736-741
23. Wolfman NM, Hattersley G, Cox K, Celeste AJ, Nelson R, Yamaji N, Dube JL, DiBlasio-Smith E, Nove J, Song JJ, Wozney JM, Rozen VJ: Ectopic induction of tendon and ligament in rats by growth and differentiation factors 5,6,7, members of the TGF β beta gene family. *J Clin Invest* 1997 Jul 15;100 (2): 321-330
24. Gerich TG, Kang R, Fu FH, Robbins PD, Evans CH: Gene transfer to the rabbit patellar tendon: potential for genetic enhancement of tendon and ligament healing. *Gene Ther* 1996 Dec;3(12):1089-1093
25. Bandara G, Robbins PD, Georgescu HI, Mueller GM, Glorioso JC, Evans CH: Gene transfer to synoviocytes: prospects for gene treatment of arthritis. *DNA Cell Biol* 1992 Apr;11(3):227-231
26. Kang R ,Marui T, Ghivizzani SC ,Nita IM, Georgescu HI, Sun JK, Robbins PD, Evans CH: Ex vivo transfer to chondrocytes in full-thickness articular cartilage defects: a feasibility study. *Osteoarthritis Cartilage* 1997 mar;5(2):139-143

Yazışma adresi:
Doç. Dr. Şemih Gür
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Antalya, Türkiye