



Biruni Health and Education Sciences Journal (BHESJ)

ISSN: 2687-5608

Volume 8/2

2025 44-63

Melanoma Kanserine Karşı Geliştirilen Aşı Çalışmaları

Sanem OYMAK¹, Feyza YAVUZ¹, Sara Azra KURAN², Kaan ZİKŞAHNA^{3,4}, Zeynep Yaren DİNÇER^{5,6}, Rumeysa ADIYIL^{6,7}, Murat IHLAMUR^{4,8*}

¹Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biruni Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.

²Histoloji ve Embriyoloji ABD, Tıp Fakültesi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Antalya, Türkiye

³Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Biruni Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.

⁴Biyomühendislik Anabilim Dalı, Kimya ve Metalurji Fakültesi, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.

⁵Biyoinformatik Anabilim Dalı, Fen Bilimleri Enstitüsü, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.

⁶Biruni Üniversitesi Araştırma Merkezi (B@MER), Biruni Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.

⁷Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Fen Bilimleri Enstitüsü, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.

⁸Elektronik ve Otomasyon Anabilim Dalı, Meslek Yüksekokulu, Biruni Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Melanom; melanosit kökenli, yüksek metastatik potansiyeli ve mortalitesi nedeniyle deri kanserleri arasında özel öneme sahip bir malignitedir. Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedaviler melanomda kısmi bir başarı sağlasa da tedavi direnci, nüks ve sistemik yan etkiler nedeni ile yeni immünoterapötik yaklaşımlara ihtiyaç devam etmektedir. Kanser aşılari; tümör hücrelerine veya tümörle ilişkili antijenlere karşı özgül humoral ve hücrel immün yanıt oluşturarak tümör yükünü azaltmayı ve nüksü önlemeyi amaçlayan stratejiler olarak öne çıkmaktadır. Bu derlemede, melanom tedavisinde bağışıklık sistemini hedefleyen aşı çalışmalarının güncel durumu; mRNA tabanlı aşilar, dendritik hücre (DC) aşilari ve neoantijen temelli kişiselleştirilmiş aşı stratejileri çerçevesinde kapsamlı olarak incelenmiştir. Literatürde yer alan prelinik hayvan modelleri ve metastatik melanom hastalarını içeren klinik çalışmalar, mRNA ve DC aşilariının CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerini etkin şekilde aktive edebildiğini, tümör büyümesini yavaşlatabildiğini ve seçilmiş olgularda klinik yanıt sağlayabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, melanomun genetik heterojenliğı, immün kaçış mekanizmaları, uygun antijen seçimi, adjuvan ve taşıyıcı sistemlerin optimizasyonu ile üretim ve maliyet süreçleri önemli kısıtlılıklar oluşturmaktadır. Mevcut veriler, melanoma aşilariının özellikle immün kontrol noktası inhibitörleri gibi diğer immünoterapilerle kombine edildiğinde tedaviye anlamlı katkı sağlayabilecek potansiyele sahip olduğunu, ancak bu yaklaşımların rutin klinik kullanıma girebilmesi için daha geniş hasta serilerini içeren, iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Melanom, kanser aşilari, mRNA aşilari, dendritik hücre aşilari, immünoterapi*

Vaccine Studies Targeting Melanoma

ABSTRACT

Melanoma is a malignancy of melanocytic origin that has particular importance among skin cancers due to its high metastatic potential and mortality. Although surgery, chemotherapy, radiotherapy, and targeted therapies achieve partial success in melanoma, treatment resistance, relapse, and systemic adverse effects highlight the ongoing need for novel immunotherapeutic approaches. Cancer vaccines have emerged as strategies that aim to reduce tumor burden and prevent recurrence by inducing specific humoral and cellular immune responses against tumor cells or tumor-associated antigens. In this review, the current status of vaccine studies targeting the immune system in the treatment of melanoma is comprehensively evaluated within the framework of mRNA-based vaccines, dendritic cell (DC) vaccines, and neoantigen-based personalized vaccine strategies. Preclinical animal models and clinical studies involving patients with metastatic melanoma reported in the literature demonstrate that mRNA and DC vaccines can effectively activate CD4⁺ and CD8⁺ T cells, slow tumor growth, and provide clinical responses in selected cases. However, the genetic heterogeneity of melanoma, immune escape mechanisms, appropriate antigen selection, optimization of adjuvants and delivery systems, and issues related to manufacturing and cost constitute major limitations. Current evidence indicates that melanoma vaccines, particularly when combined with other immunotherapies such as immune checkpoint inhibitors, have the potential to contribute meaningfully to treatment; however, well-designed clinical trials involving larger patient cohorts are needed before these approaches can be incorporated into routine clinical practice.

Keywords: *Melanoma; cancer vaccines; mRNA vaccines; dendritic cell vaccines; immunotherapy.*

1. GİRİŞ

Kanser, hücre proliferasyonu ve hücre ölüm arasındaki dengenin genetik ve epigenetik düzeyde bozulmasıyla ortaya çıkan, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip heterojen bir hastalık grubudur. Dünya genelinde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde kanser insidansının artması, hastalığı küresel bir halk sağlığı sorunu haline getirmiştir. Özellikle çevresel faktörler, yaşam tarzı değişiklikleri, artan yaşam süresi ve genetik yatkınlık kanser görülme sıklığını belirgin biçimde etkilemektedir [1, 2]. Mevcut tedavi modaliteleri olan cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve kök hücre nakilleri birçok kanser türünde sağkalımı uzatmakla birlikte; tedaviye direnç, nüks, yaygın yan etkiler ve yaşam kalitesinde bozulma gibi önemli kısıtlılıklar devam etmektedir [3, 4].

Deri kanserleri tüm kanserler arasında en sık görülen gruplardan birini oluştururken, melanom bu grupta nispeten daha düşük görülme sıklığına sahip olmasına rağmen mortalitesi en yüksek olan alt tiptir. Melanom, nöral krest kökenli melanositlerden gelişen, erken evrede tespit edilmediği takdirde hızla metastatik potansiyel kazanabilen agresif bir malignitedir [5, 6]. Primer tümör derinliği, ulcersyon durumu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı prognozu belirleyen başlıca faktörlerdir. Erken evre melanom olgularında, tümörün cerrahi olarak tamamen çıkarılması hastalarda çoğu zaman tam iyileşme (kür) sağlayabilse de, ileri evre veya metastatik hastalıkta uygulanan

klasik kemoterapötik yaklaşımlar sınırlı başarı göstermekte ve sağkalım süresi istenilen düzeye ulaşmamaktadır [5, 7]. Bu nedenle melanom tedavisinde daha hedefe yönelik, seçici ve uzun süreli antitümör yanıt oluşturabilen yeni stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda kanser immünoterapisindeki gelişmeler, melanom tedavisinde paradigma değişikliğine yol açmıştır. Tümör mikroçevresi, immün kaçış mekanizmaları ve tümör antijenlerinin tanınma süreçlerinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte; monoklonal antikolar, kontrol noktası inhibitörleri ve hücre temelli immünoterapiler klinik kullanıma girmiştir [3, 7, 8]. Kanser aşuları da bu bağlamda öne çıkan immünoterapötik yaklaşımlardan biridir. Kanser aşularının temel hedefi, tümör hücrelerine özgü antijenleri immün sistem için görünür kılarak, spesifik ve kalıcı bir hücresel ve humoral immün yanıt oluşturmaktır [1, 9]. Profilaktik enfeksiyon aşularından farklı olarak terapötik kanser aşuları, mevcut tümör yükünü azaltmak, nüksü engellemek ve diğer tedavilerle sinerji oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır [1, 9, 10].

Melanom, belirgin tümör-spesifik ve tümör-ilişkili antijen repertuarına sahip olması, immünojenik doğası ve immün kontrol noktası inhibitörlerine verdiği güçlü yanıt nedeniyle kanser aşı çalışmalarında model tümörlerden biri haline gelmiştir [5, 7, 8]. Melan-A/MART-1, gp100, tirozinaz ve MAGE ailesi gibi melanom antijenleri uzun süredir aşı tasarımlarında kullanılmaktadır [7, 11]. Bununla birlikte, tümör heterojenliği, antijen kaybı, immün baskılayıcı hücre popülasyonları ve kontrol noktası moleküllerinin (PD-1/PD-L1 vb.) ekspresyonu, aşı yanıtlarının sürekliliğini ve etkinliğini sınırlayan temel engeller olarak karşımıza çıkmaktadır [7, 12]. Bu kısıtlılıklar, daha yenilikçi platformların ve kişiselleştirilmiş aşı yaklaşımlarının geliştirilmesini zorunlu kılmıştır.

mRNA tabanlı aşı platformları ve dendritik hücre (DC) aşuları, son dönemde melanom başta olmak üzere birçok solid tümörde yoğun biçimde araştırılan ileri nesil immünoterapötik araçlar arasında yer almaktadır [24–27]. mRNA aşuları; hızlı tasarlanabilirlik, üretim süreçlerinin esnekliği, hücre genomuna entegrasyon riski taşımamaları ve hem CD4⁺ hem CD8⁺ T hücre yanıtlarını eşzamanlı uyarabilmeleri nedeniyle önemli avantajlara sahiptir [11, 13]. Öte yandan, antijen yüklü DC aşuları, güçlü antijen sunum kapasitesi ve T hücre priming'ini etkin şekilde başlatabilmeleri sayesinde melanom tedavisinde umut verici sonuçlar ortaya koymuştur [14, 15]. Neoantijen temelli kişiselleştirilmiş aşı stratejileri ve yeni nesil taşıyıcı/adjuvan sistemleriyle birlikte, melanom aşularının klinik etkinliğinin artırılacağı öngörülmektedir.

Bu derleme makalenin amacı, melanoma kanserine karşı geliştirilen aşı çalışmalarını

güncel literatür ışığında değerlendirmek; özellikle mRNA temelli aşilar, dendritik hücre aşiları ve neoantijen odaklı kişiselleştirilmiş yaklaşımlar üzerinde durarak, bu stratejilerin immünolojik temellerini, prelinik ve klinik çalışma sonuçlarını ve gelecekteki potansiyellerini tartışmaktadır. Ayrıca, melanoma aşilarının diğer immünoterapötik yöntemlerle kombinasyonuna yönelik güncel eğilimler ve karşılaşılan başlıca zorluklar da ele alınacaktır.

2. Kanser ve Melanom

Hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalıp doku işgali yapması veya oluştuğu organ ve dokudan ayrılarak kan-lenf yoluyla başka bir yere gitmesi (metastaz) sonucu kanser oluşmaktadır [16]. DNA replikasyonu sırasında ortaya çıkan değişiklikler, hücrelerin genetik yapısını ve buna bağlı olarak biyolojik özelliklerini değiştirebilmektedir. Normal vücut hücreleri ve dokuları kendi büyüklük ve yapılarını korurken, kanser hücreleri saldırgan bir yol izlemekte ve oluşan tümörler iyi huylu (benign) ve kötü huylu (malign) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Benign tümörlerin sınırları genel olarak bellidir. Ancak kötü huylu tümörlerin belirgin sınırları yoktur ve çevre dokuya yapışık bir şekilde gözlenebilmektedir. Kanserle savaşta bağışıklık sisteminin önemli bir yeri vardır [17]. Bağışıklık sistemi, organizmaya zarar verebilecek bakteri, virüs ve parazitlerin oluşturabileceği herhangi bir enfeksiyona karşı koruma sağlamaktadır. Mutasyona uğrayan hücrelerin ancak çok küçük bir kısmı kansere yol açmaktadır [18]. Kanser, özellikle lösemi ve lenfomada, meydana gelen enfeksiyonlarla mücadele eden hücrelerin kaynağı olan kemik iliğine zarar vererek bağışıklık sisteminin etkinliğini kısıtlamaktadır [19, 20].

Kanserin oluşumunda büyük etkisi olan üç gen grubu bulunmaktadır. Bunlar onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir genleridir [21]. Hücre büyümesi ve farklılaşmasına destek sağlayan normal genler olan proto-onkogenler, mutasyonlar, artmış gen ifadesi, gen duplikasyonları ve/veya kromozomal yeniden düzenlemeler gibi sebeplerle etkin hale geçip onkogen haline dönüşebilmektedir [22]. Hücrenin bölünmesini ve çoğalmasını kontrol eden, hasar durumunda DNA tamirini başlatan, tamir girişiminin başarısız olması durumunda apoptozu tetikleyen gen gruplarına ise tümör baskılayıcı genler denir. Bunlardan en bilineni ve en çok çalışılanı TP53 genidir [23]. Delesyonlar, nokta mutasyonları, epigenetik susturmalar, kromozomların düzgün ayrılamaması ve mitotik rekombinasyonlar tümör baskılayıcı genin işlevinin kaybolmasına yol açarak hücre döngüsündeki kontrolün kaybolmasına ve sonuçta da

karsinogeneze neden olabilmektedir [24].

Düzenli kontroller kanserin erken teşhisinde önemli olsa da birçok insan ciddi sağlık problemleri sonrasında kontrollerini yaptırmaktadır. Ailesinde daha önce kanser teşhisi olan kişilerin rutin kontroller konusunda daha dikkatli olması gerekmektedir. Röntgen, kan testleri, bilgisayarlı tomografi taramaları, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), endoskopi ve genetik görüntüleme testleri kanserin erken teşhisinde kullanılabilir [25]. Özellikle virüslerin neden olduğu belirli kanser tiplerinin engellenebilmesi için çeşitli aşılar geliştirilmiştir. İnsan papilloma virüsüne (HPV) karşı geliştirilen aşılar, rahim ağzı kanseri başta olmak üzere HPV ilişkili malignitelerin görülme riskini azaltmayı hedeflemektedir [26]. HPV aşılarının etkinliğiyle ilgili literatürde farklı görüşler bulunsa da, çok sayıda epidemiyolojik çalışma ve uzun dönem takip verileri, uygun yaş grubunda ve önerilen şema doğrultusunda uygulandığında, aşuların HPV ilişkili prekanseröz lezyonları ve servikal kanser insidansını anlamlı düzeyde azalttığını göstermektedir. Buna karşın, sosyoekonomik durum, sağlık hizmetlerine erişim, aşılama oranları ve tarama programlarının düzenliliği gibi faktörler, aşının toplum düzeyindeki koruyuculuk etkisini önemli ölçüde etkilemektedir [27, 28].

Artan kanser sıklığı ve tüm dünyada kansere bağlı ölüm oranlarının yükselmesi, kanserin önemini artırmaktadır. Birçok çalışmanın konusu olan kanserin tedavisi için farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Bu tedaviler arasında; kemoterapi, radyoterapi, kemik iliği transplantasyonu, cerrahi müdahale, kök hücre tedavisi, hormon terapisi ve gen tedavisi gibi terapiler yer almaktadır [29]. Günümüzdeki son gelişmelerle birlikte kişiselleştirilmiş tıp ve immünoterapi gibi yeni tedavi yaklaşımlarının kanserde sağkalımı önemli ölçüde etkileyebilme potansiyeli olduğu ortaya çıkmış ve kanser tedavileri için yeni bir umut oluşturmuştur [30].

Bütün kanserler arasında deri kanseri en sık görülen kanser türlerinden biridir. Cilt kanserleri vücudun herhangi bir bölgesinde etki gösterebileceği gibi, %80'i baş-boyun bölgesindedir. Vücudun güneşe en çok maruz kalan bölgeleri daha fazla deri kanseri adaydır [31]. Melanom, nöral yarık kökenli melanositlerden ve farklılaşması sonucu olduğu düşünülen nevüs hücrelerinden kaynaklanan bir neoplazidir. Melanosit içeren alanlardan (deri, mukoza, göz ve santral sinir sistemi vb.) ortaya çıkan malign bir tümördür. Melanom, cilt kanserlerinin yalnızca %4'ünü kapsamasına rağmen, cilt kanserinden kaynaklanan ölümlerin %75'ini oluşturmaktadır [20].

Melanom, melanin pigmentini (deriye rengini veren madde) üreten melanosit dediğimiz

hücrelerde başlamaktadır. Melanin, derinin rengini vermekte ve cildi güneşten kısmen korumaktadır. Melanom hücreleri melanin üretmeye devam etmektedir ve bu nedenle kanser alanı genellikle kahverengi veya siyahtır. Fakat melanom beyaz ve kırmızı da olabilmektedir. Melanom yayılma özelliği gösterdiğinden mutlaka tedavi edilmelidir. Melanom, dikkat çekmeden hızla büyüebilmektedir [32]. Melanomun kalıtsal özelliği de vardır. Ailesinde melanom olan kişilerin hastalığa yakalanma riski daha fazladır [33]. Ayrıca melanomun, nöral yarık kökenli melanositlerden ve melanositlerin farklılaşması sonucu oluştuğu düşünülen nevüs hücrelerinden kaynaklanan bir neoplazi olduğu; melanosit içeren alanlardan (deri, mukoza, göz ve santral sinir sistemi) ortaya çıkan malign bir tümör niteliği taşıdığı bildirilmektedir [34]

2.1 Kanser Tedavileri

Mevcut kanserlere karşı immünoterapiler aktif, pasif veya immünomodülatör olarak etki göstermektedir. Aktif immünoterapiler, hastanın kendi bağışıklık sisteminin, tümörle ilişkili antijenleri tanıyarak malign hücreleri elimine etmek için bir bağışıklık yanıtı oluşturma yeteneğini artırırken; pasif immünoterapi, bir bağışıklık yanıtına aracılık etmek üzere lenfositler veya antikolar gibi ekzojen olarak üretilen bileşenlerin kullanımına dayanmaktadır [35]. İmmünomodülatör ajanlar ise spesifik antijenleri hedef almaz fakat genel immün yanıtı güçlendirir ve kansere karşı gelişen immün yanıtları artırmaya yöneliktir. Bu kategoriler arasında bazı olumsuz durumlar ortaya çıksa da, kansere karşı bir cevap oluşturmada önemli roller üstlenmektedirler. Tüm yöntemlerdeki amaç, immün sisteme ait hücrelerin kanser hücrelerini hedef alarak yok etmesini sağlamak ve immün sistemin etkisini artırarak doğal bağışıklık sisteminin gücünü ortaya koymaktır. Bu amacın gerçekleşebilmesi için kullanılan yöntemler arasında ön plana çıkanlar monoklonal antikolar ve kanser aşılardır [36]. Radyoterapi ise kanserli hücreleri iyonizan ışınlar kullanarak öldürmeye dayanan bir tedavi yöntemidir. Vücudun sadece belli bir bölgesini hedef alarak yapılabildiği gibi, tüm vücudu hedef alan tedaviler de uygulanmaktadır. Kemoterapinin (KT) asıl amacı ise kanser hücrelerini kemoterapötik ajanlar kullanarak öldürmek olup, sitotoksik antineoplastik ajanlar bu tip tedavide başroldedir. Kemoterapi, radyoterapide de olduğu gibi cerrahi girişim öncesinde tümörün boyutunu küçültmek üzere neoadjuvan tedavi şeklinde veya tek başına uygulanabilmektedir. Lösemi ve lenfoma gibi kanser türlerinde etkili bir tedavi yöntemi olduğu kanıtlanmıştır [37]

Kök hücre tedavisinde kök hücreler kullanılır. Bu hücrelerin görevleri arasında istenen

hücre tipine dönüşebilme, transplantasyon sonrası konakta sağkalım gösterme ve işlevini düzgün şekilde yerine getirirken çevre doku ve organlara hasar vermeme sayılabilmektedir. Üç tip tedavi yöntemi bulunmaktadır. Bunlardan birincisi vericinin başka bir kişi olduğu allojenik transplantasyon, ikincisi bireyin kendi kök hücrelerinin kullanıldığı otolog transplantasyon ve üçüncüsü de vericinin alıcının ikizi veya üçüzü olduğu sinjeneik transplantasyondur [38].

2.2 Kanser Aşuları

Aşular, immün sisteminin uyarılmasında bir rol oynarken organizmanın virüs ve bakterilere karşı direnç göstermesine yardımcı olmaktadır. Kanser aşularının temel hedefi de anormal büyüyen ve çoğalan kanser hücrelerini tanıyıp öldürmek için immün sistemi uyarılmasıdır [24]. Kanser aşularının hedefi, immün sistemin kanser hücrelerini farklı ve toksik olarak fark etmesini ve bu hücrelere karşı savunma mekanizması geliştirmesini sağlamaktır [39, 40]. Tümör hücreleri ya da antijenlerini bulduran kanser aşuları, kanser hücrelerini öldürerek kanserin relapsını engelleyen spesifik hücreler üreten hastanın immün sistemini uyararak etkilerini göstermektedir [40, 41]

Spesifik kanser aşuları, kanserin özel tiplerini tedavi etmek için tasarlanmışlardır. Örneğin bir aşı akciğer kanseri için yapılmışken, başka bir aşı kolon kanseri, bir diğeri melanom için kullanılmaktadır. İstenen ise tek bir aşının tüm kanserler için tedavi edici olarak geliştirilmesidir. Bu tip aşular genel kanser aşuları olarak adlandırılmaktadır. Genel kanser aşuları, kanser türüne bakılmaksızın tüm kanserlerin tedavisinde kullanılabilir. Aşular, hastanın immün sistemini uyararak tümör hücreleri ya da antijenler barındırmaktadır. Normal aşılardan farklı olarak tedavi edici kanser aşuları, hastalık oluşuktan sonra kullanılmaktadır [42, 43]. Genellikle sağlıklı bireylere yapılan profilaktik aşılardan farklı olarak terapötik kanser aşuları, hastanın kendi immün yanıtını güçlendirmek amacıyla kanser hücrelerini ekarte etmek için kullanılmaktadır. Terapötik aşularla harekete geçen immün efektör mekanizmalar özellikle kanser hücrelerine saldırmakta ve onları öldürmektedir. Bu nedenle terapötik kanser aşuları, prensipte, ilerlemiş kanserlerin daha da ilerlemesini engellemek veya cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi diğer çeşitli tedavilere dirençli olan relaps olmuş tümörlerde kullanılabilir [44]. Günümüzde geliştirilmekte olan terapötik kanser aşularının beş tipi vardır [45].

2.2.1 Antijen Aşuları

Antijen aşuları, immün sistemi uyararak tümör hücresinin içerdiği tümör-spesifik

antijenleri kullanmaktadır. Antijenler genel olarak proteinler veya peptit olarak isimlendirilen protein parçalarıdır. En erken algılanmış tümör-spesifik antijenler, tümör hücrelerinde fazlasıyla bulunan fakat normal dokuda nadiren görülen proteinlerdir. T hücreleri tüm proteini algılayabilmekte, ancak sınıf I ve II majör histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülleri ile ilişkili bu proteinlerin sadece fragmanlarını tanımaktadır. Bu sebeple hem intrasellüler hem de ekstrasellüler proteinler antijen-spesifik immün T hücreleri tarafından tanınabilmektedir [40, 41, 46] .

2.2.2 Tümör Hücre Aşıları

Tümör hücre aşıları tekniğinde, hastanın kendisinden veya başka bir hastadan tümör hücreleri elde edilerek ışınlama aşaması ile güvenli hale getirilmekte ve özgün immün yanıt oluşturulmasını sağlamak üzere hastaya enjekte edilmektedir. Vücut, kendi kanser hücrelerine karşı harekete geçmektedir [40].

2.2.3. Anti İdiotip Antikor Bazlı Aşılar

Anti idiotip antikor bazlı aşılar, antikorlar aracılığıyla gerçekleştirilen yeni bir aşı tekniğidir. Enfeksiyon etkenleri veya antijenlerin immünojenik komponentlerinde bulunan epitoplara gibi aktiviteye sahip monoklonal anti-idiotip antikorlardan ibarettir [47, 48].

2.2.4. DNA Aşıları

Hastaya hücreden izole edilen çıplak DNA ya da RNA enjekte edilmekte ya da DNA veya RNA toksik etkisi olmayan bir virüse uygulanmaktadır. Çıplak DNA veya RNA yüklü virüs vücuda enjekte edildikten sonra tümörle ilişkili antijenlerin üretimini başlatmak için hücreler tarafından hücre içine alınmaktadır. Aşılar, daha fazla T lenfosit üretilmesini desteklemek için immün sistemi güçlendiren antijenlerin üretimini artırmaktadır. Bu aşuların geliştirilmeye çalışıldığı kanser tipleri genel olarak prostat kanseri, lösemi, melanoma ve baş-boyun kanserleridir [46, 49].

2.2.5. mRNA Aşıları

Günümüzde yapılan mRNA aşuları, hayvan modellerinde geniş bir şekilde araştırılmış ve çok sayıda çalışma klinik geliştirme aşamasına gelmiştir. mRNA aşularının, vektöre karşı bağışıklık ve hücre genomuna entegrasyon gibi dezavantajları yoktur. Vektör ve DNA aşuları gibi hücresel ve humoral immün yanıtı uyaramaktadır. Temel olarak, bir başlık görevi gören Cap bölgesi, 5' ve 3' translasyona uğramayan bölgeler, açık okuma bölgesi ve Poli (A) kuyruğundan oluşan mRNA aşuları; geleneksel (conventional) mRNA aşuları

ve kendi kendini çoğaltan mRNA (self-amplifying) aşıları olmak üzere temelde iki gruba ayrılmaktadır. Her ikisi de hücre translasyon mekanizmalarına etki ederek antijen üretmekte ve immün yanıt oluşturmaktadır [15].

Tablo 1. Terapötik kanser aşı tiplerinin genel özellikleri

Aşı tipi	Temel prensip / tanım	Antijen / hedef örnekleri	Başlıca avantajlar	Başlıca sınırlılıklar	Kaynakça
Antijen aşıları	Tümör hücresinde bulunan tümör-spesifik antijen veya peptitlerin verilmesiyle, antijen-spesifik T hücre yanıtının indüklenmesi. MHC sınıf I/II ile sunulan intra- ve ekstrasellüler protein fragmanları hedef alınır.	Melanom antijenleri, MAGE, Melan-A, gp100 vb.	Yüksek antijen özgüllüğü, yan etki profilinin görece iyi bilinmesi, tasarımının görece kolay olması.	HLA kısıtlılığı, tümör heterojenliği ve antijen kaybı nedeniyle yanıtın zayıf veya geçici kalabilmesi.	[26,27,32]
Tümör hücre aşıları	Hastanın kendisinden (otolog) veya başka hastadan (allojen) elde edilen tümör hücrelerinin ışınlama ile inaktive edilip güvenli hâle getirilmesinin ardından özgün immün yanıt oluşturmak üzere enjeksiyonu.	Otolog tümör hücreleri, allojen tümör hücre dizileri	Geniş antijen repertuarı sunması, bilinen ve bilinmeyen birçok tümör antijenini aynı anda taşıması.	Standardizasyon güçlüğü, üretim ve lojistik zorluklar, tümör baskılayıcı faktörleri de içerebilme ihtimali.	[26]
Anti-idiotip antikor bazlı aşılar	Hedef antijenin epitoplarını taklit eden monoklonal anti-idiotip antikorların kullanılması; bu antikorlar antijenin immünojenik komponentine benzer yapı göstererek bağışıklık yanıtı oluşturur.	Belirli tümör antijenlerini veya enfeksiyöz ajan epitoplarını taklit eden anti-idiotip mAb'ler	İyi tanımlanmış moleküler yapı, hem humoral hem de hücresele immün yanıtı uyurabilme potansiyeli.	Üretim süreçlerinin karmaşık ve maliyetli olması, geniş ölçekli klinik verilerin sınırlı olması.	[33,34]

DNA aşılıarı	Tümörle ilişkili antijeni kodlayan çıplak DNA'nın veya DNA/RNA'nın toksik olmayan bir vektöre yüklenerek enjeksiyonu; hücreler bu genetik materyali alarak antijeni üretir ve immün yanıtı tetikler.	Prostat kanseri, lösemi, melanom, baş-boyun kanserlerine yönelik TAA'lar	Stabilite ve üretim kolaylığı, çoklu antijen kodlama imkânı, hücrel ve humoral yanıtı birlikte indükleyebilme.	Düşük immünojenisite (adjuvan/vektör gereksinimi), olası genom entegrasyonu konusundaki teorik endişeler.	[32,35]
mRNA aşılıarı	Cap, 5'-3' UTR, açık okuma bölgesi (ORF) ve poli(A) kuyruğundan oluşan mRNA'nın hücre içine alınması; hücre translasyon mekanizmasıyla antijen üretilir. Konvansiyonel ve self-amplifying mRNA olarak iki ana gruba ayrılır.	Melanom antijenleri, tümör-spesifik veya neoantijenlere yönelik mRNA dizileri	Genom entegrasyon riski olmaması, hızlı ve esnek tasarım/üretim, güçlü CD4 ⁺ ve CD8 ⁺ T hücre yanıtı oluşturabilme.	mRNA'nın yapısal kararsızlığı, taşıyıcı sistem gereksinimi, soğuk zincir ve formülasyon süreçlerinin hassasiyeti.	[15]

3. Melanoma Kanserinde Yapılan Aşı Çalışmaları

Melanoma kanseri için günümüzde pek çok tedavi yöntemi bulunmakta ve geliştirilmektedir. Etkili adjuvan ve neoadjuvan tedavilerin mevcut olmasına rağmen, melanom hastalarının genel sağlığını ve hayat kalitesini daha da iyiye götürmek için modern tedavi seçeneklerine olan ihtiyaç artmaya devam etmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda mRNA aşılarının onkolojik tedavide, dolayısıyla melanom tedavisinde de önemli bir yer edindiği gözlenmektedir. mRNA aşılarının geliştirilme çalışmaları, özellikle COVID-19 pandemisi ile birlikte hızlanmıştır. Uzun yıllardır, melanom antijenleri ile aşılanan hastalarda immün sistem üzerinde etkiler olduğu ve düzenleyici T hücreleri, monositler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler (MDSC'ler) üzerinde değişimler meydana geldiği görülmektedir. Klinik olarak bu durum, primer tümörlerin ve tümör metastazlarının gerilemesiyle ortaya çıkmaktadır [50]. Ancak geçmişte kullanılan genel melanom antijenlerine (Melan-A, tirozinaz, gp100 vb.) yönelik aşılama çalışmaları, tümör özgüllüğünün düşük olması nedeniyle sınırlı başarı göstermiştir. Bununla birlikte, kişiye özel olarak üretilmiş ("kişiselleştirilmiş") melanom antijenleri kullanıldığında durum farklı olmaktadır. Bu kişiye

özel neoantijenler, endojen antitümöral T hücre yanıtını daha güçlü hâle getirebilmekte ve epitope yayılımını (epitope spreading) durdurabilmektedir [51].

Melanoma hastaları için 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %6'dır ve medyan sağkalım süresi 7,5 aydır [52]. Melanom hastalarında gözlemlenen ani gelişen bağışıklık yanıtları, çeşitli immünoterapi çabalarına ilham vermiştir. Günümüze kadar çoğu melanom aşısı, MAGE-1 ve -3, MART-1/Melan A ve gp100 gibi tanımlanmış melanom antijenlerini kullanmıştır [53]. Her ne kadar umut verici yanıtlar elde edilmiş olsa da bu tanımlanmış melanom antijenleri tümörün hayatta kalması için gerekli değildir ve genetik değişiklikler tümörün bağışıklıktan kaçmasına yol açabilmektedir. Peptid kokteylleri veya allojenik tümör hücre dizileri gibi daha geniş antijen kaynaklarının kullanımı, daha kapsamlı bağışıklık yanıtlarını başlatabilmektedir. Ancak belirtildiği gibi, tümör antijenlerinin çoğu hasta özgü olabilir; yani, her hastaya özgü rastlantısal mutasyonlardan kaynaklanan benzersiz antijenler olabilmektedir [54, 55].

Tümör antijenini kodlayan genetik materyal ile hastanın aşılınması veya tümör antijenini ifade eden genetik olarak değiştirilmiş dendritik hücrelerin (DC'lerin) kullanılması, kanser için geliştirilen aşı stratejilerindedir [56]. Kanser immünoterapisinin başlıca hedeflerinden biri, tümör antijenine özgü CD8⁺ sitotoksik T lenfositlerin (CTL) indüklenmesini sağlamaktır. CTL'ler, antijenlerin majör doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf I molekülleri tarafından CD8⁺ T hücrelerinin T-hücre reseptörlerine sunulmasıyla indüklenmektedir. Aktive olan CTL'ler, lenfoid organlar ve periferik dokular arasında dolaşmakta, aynı antijeni ifade eden hücreleri aramakta ve doğrudan tümör hücrelerini parçalayarak yok etmektedir. Bununla birlikte, CD4⁺ T hücrelerinin antitümör bağışıklığındaki rolü de iyi bilinmektedir [57].

M. Mockey ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sentetik mRNA'nın ve histidillenmiş vektörlerin B16F10 melanomuna karşı farelerde bağışıklama amacıyla kullanımını rapor etmişlerdir. İnsan MelanA/MART1 antijeninin, fare ile kıyaslandığında %68,6 oranında amino asit dizisi benzerliği gösterdiği bilinmekte olup, B16 melanomuna karşı immün yanıtı indüklediği tespit edilmiştir. Araştırmacılar, yalnızca PEG ile histidin açısından zengin polilizin ve histidillenmiş lipozomlarla elde edilen sentetik mRNA'ların C57BL/6 erişkin farelerin vücuduna verilmesinin, B16 melanomunun büyümesini anlamlı şekilde geciktirdiğini tespit etmişlerdir. Bu koruyucu etki, mRNA dozu ve Poly(A) kuyruğunun uzunluğuna bağlı olarak farklılık göstermiştir. Oluşan immün yanıt, B16 melanomuna karşı CTL (sitotoksik T lenfosit) aracılığıyla oluşan bir yanıt olarak tanımlanmıştır [58].

Öte yandan Yuhua Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada antijen sunan hücrelere aynı anda bir mRNA antijeni ve bir bağışıklık kontrol noktası bloke edici siRNA'yı tanıtan deneysel

bir kanser aşısı geliştirmişlerdir. Bu aşı çalışmasını, hem nükleik asit içeren hem de immünoterapötik ajanı taşıyabilen lipid kaplı kalsiyum fosfat (LCP) nanoparçacık (NP) formülasyonu ile elde etmişlerdir. PEG'lenmiş lipid nanoparçacıklar, hedefleme ligandı olarak mannozla fonksiyonlandırılmış ve böylece deri altı uygulamadan sonra lenf düğümlerindeki dendritik hücreler (DC'ler) tarafından alınmaları sağlanmıştır. TRP2 kodlayan LCP mRNA aşısı, C57BL/6 fare modelinde B16F10 melanomu için güçlü, antijene özgü sitotoksik T hücresi yanıtı ve humoral (antikor aracılı) bağışıklık yanıtı oluşturmuştur. Bu immün sistem yanıtlarının melanom gelişmesini etkili bir şekilde baskıladığı gözlemlenmiştir [59].

Lisa H. Butterfield ve arkadaşları ise yaptıkları melanom aşı çalışmasında, antijenle mühendislenmiş DC bazlı bir aşının kullanıldığı ilk klinik çalışmayı rapor etmişlerdir. Bu DC aşısı, MART-1 melanom antijenine özgü hem CD8⁺ hem de CD4⁺ T hücrelerini bir hasta alt grubunda aktive etmeyi başarmıştır. Metastatik melanom hastalarına, 10⁶ veya 10⁷ adet DC içeren üç enjeksiyon intradermal olarak uygulanmıştır. Toplamda 23 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bunlardan 14'ü planlanan üç DC aşısının tümünü almıştır. Değerlendirilen hastalardan 11'inin 6'sında CD8⁺ ve 4'ünün 2'sinde CD4⁺ T hücre yanıtları gözlemlenmiş; bu da E1 bölgesi silinmiş ve MART-1/Melan-A cDNA'sını kodlayan adenovirüsle (AdVMART1) transdüklenmiş DC aşısının in vivo olarak hem yardımcı hem de öldürücü T hücrelerini aktive ettiğini göstermiştir [60].

Smithers, O'Connell ve arkadaşları yaptıkları bir başka çalışmada, otojen melanom peptidi ve partikül haldeki hepatit B yüzey antijenine (HBsAg) maruz bırakılmış immatür monosit kaynaklı dendritik hücrelerle (MDDC) yapılan intradermal aşılama sonrası oluşan melanom-spesifik klinik yanıtlarla ilişkili faktörleri araştırmışlardır. HBsAg'ye ve otolog melanom peptitleri içeren DC aşı formülasyonu, metastatik melanom tanısı almış 19 hastaya iki haftada bir, toplam 8 doz olacak şekilde uygulanmıştır. Ek olarak, benzer yapıda ancak HBsAg içermeyen aşığı alan 3 hasta daha çalışmaya dâhil edilmiştir. HBsAg içeren DC'leri alan 19 hastanın 9'unda HBsAg'ye karşı birincil veya pekiştirilmiş hücresel yanıt gözlemlenmişler; 10 hastada ise hiçbir HBsAg yanıtı saptanmamıştır. HBsAg'ye yanıt vermeyen 10 hastanın hiçbirinde melanom-spesifik objektif klinik yanıt veya hastalık stabilizasyonu gözlenmezken, HBsAg'ye yanıt veren 9 hastanın 4'ünde bu tür olumlu klinik yanıtlar elde edilmiştir. Bu çalışmalar, melanom peptidi ve nominal partikül antijene maruz bırakılmış immatür monosit kaynaklı dendritik hücrelerin (MDDC), intradermal uygulama sonrası ciddi bir toksisite oluşturmaksızın hücresel bağışıklık yanıtlarını ve objektif klinik yanıtları indükleyebildiğine dair kanıtlar sunmaktadır [61].

Tablo 2. Melanoma kanserine karşı geliştirilen aşı çalışmaları

Model	Aşı tipi / platformu	Hedef antijen(ler) ve sunum şekli	Başlıca immün yanıt bulguları	Klinik / tümöral etki	Kaynakça
C57BL/6 fare, B16F10 melanom modeli	Sentetik mRNA + histidillenmiş vektörler (PEG'lenmiş, histidin açısından zengin polilizin ve histidillenmiş lipozomlar)	İnsan MelanA/MART-1 antijenini kodlayan sentetik mRNA; vektörlerle fareye verilerek B16 melanomuna karşı immünizasyon	B16 melanomuna karşı CTL (CD8 ⁺ sitotoksik T hücreleri) aracılı antitümör immün yanıt indüklenmesi; yanıtın mRNA dozu ve Poly(A) kuyruğu uzunluğundan etkilenmesi	B16 melanom tümör büyümesinde anlamlı gecikme; koruyucu etkinin doza ve Poly(A) kuyruğu uzunluğuna bağlı olması	[39]
C57BL/6 fare, B16F10 melanom modeli	Lipid kaplı kalsiyum fosfat (LCP) nanoparçacık temelli mRNA/siRNA aşısı	Aynı LCP NP içinde TRP2 kodlayan mRNA + bağışıklık kontrol noktası bloke edici siRNA; PEG'lenmiş, mannozla fonksiyonlandırılmış lipid kaplı NP'ler; s.c. uygulama sonrası lenf düğümlerindeki DC'ler tarafından alınım	Güçlü, antijene özgü sitotoksik T hücreleri yanıtı ve humoral (antikor aracılı) yanıt; antijen sunan hücrelere eşzamanlı antijen + kontrol noktası blokajı ile immün yanıtın güçlenmesi	Oluşan immün yanıtların melanom gelişimini etkili şekilde baskılaması ve B16F10 tümörlerine karşı belirgin antitümör etki	[40]
İnsan, metastatik melanomlu hastalar (n=23)	Antijenle mühendislenmiş DC aşısı (adenoviral vektörle transdüklenmiş)	E1 bölgesi silinmiş, MART-1/Melan-A cDNA'sını kodlayan adenovirüs (AdVMART1) ile transdüklenmiş olgun DC'ler; 10 ⁶ veya 10 ⁷ DC içeren 3 intradermal enjeksiyon	Aşılardan ve değerlendirilen hastalarda, alt grubun bir kısmında MART-1'e özgü CD8 ⁺ T hücre yanıtları (11 hastanın 6'sında) ve CD4 ⁺ T hücre yanıtları (4 hastanın 2'sinde); hem yardımcı hem de öldürücü T hücrelerinin in vivo aktivasyonu	Toksisitenin kabul edilebilir düzeyde olduğu, antijen-spesifik T hücre yanıtlarının indüklendiği ilk klinik DC aşısı çalışması olarak raporlanması; bazı hastalarda immün yanıtla ilişkili klinik fayda bildirilmesi	[41]

İnsan, metastatik melanomlu hastalar (n=22; 19 + 3 karşılaştırma)	İmmatür monosit kaynaklı DC (MDDC) bazlı aşı	Otojen melanom peptitleri ile partikül hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) içeren MDDC formülasyonu; 19 hastaya HBsAg + melanom peptitli, 3 hastaya HBsAg içermeyen benzer DC aşısı; 2 haftada bir, toplam 8 intradermal doz	HBsAg içeren DC'leri alan 19 hastanın 9'unda HBsAg'ye karşı primer/pekiştirilm iş hücresele yanıt; HBsAg'ye yanıt verenlerde melanom-spesifik immün yanıtla ilişkili objektif yanıt/stabil hastalık gözlenmesi; anlamlı immün yanıtın HBsAg yanıtı ile korele olması	HBsAg'ye yanıt vermeyen 10 hastanın hiçbirinde melanom-spesifik objektif klinik yanıt veya hastalık stabilizasyonu görülmezken, HBsAg'ye yanıt veren 9 hastanın 4'ünde olumlu klinik yanıt veya stabil hastalık; intradermal MDDC aşısının ciddi toksisite oluşturmadan hücresele immün yanıt ve klinik yanıt indükleyebildiğinden dair kanıt	[42]
--	--	---	--	---	------

4. Tartışma

Melanom kanserine karşı geliştirilen aşı çalışmalarını incelediğimizde, mevcut literatür melanom aşılarının bağışıklık sistemini spesifik olarak aktive ederek tümör hücrelerine karşı etkili yanıtlar oluşturabileceğini göstermektedir. Özellikle mRNA tabanlı aşılar ve dendritik hücre (DC) aşıları, sitotoksik T hücreleri (CD8⁺) ve yardımcı T hücreleri (CD4⁺) üzerinde güçlü bir immün aktivasyon sağlamaktadır. 2007 yılında Mockey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mRNA bazlı aşılarda melanom büyümesini yavaşlattığı gözlemlenmiş [11], Wang ve arkadaşları (2018) ise mRNA ve siRNA kombinasyonu ile geliştirilen formülasyonun antijene özgü bağışıklık yanıtını artırdığını göstermiştir [13]. Bu bulgular, immünoterapötik stratejilerin melanom tedavisinde umut verici olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, melanomun genetik heterojenliği ve immün kaçış mekanizmaları, aşı etkinliğini sınırlayan temel faktörlerdir. Melanom hücreleri, bağışıklık kontrol noktaları (immune checkpoints) üzerinden immün sistemin baskılanmasına yol açabilmekte ve böylece immün yanıtların tümör üzerinde tam etkinlik göstermesini engelleyebilmektedir. Bu nedenle, özellikle bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri ile aşılarda birlikte kullanımına yönelik klinik araştırmalar hız kazanmıştır [62].

Kişiselleştirilmiş neoantijen aşılarda öne çıkmasının nedeni de tam bu noktada önem kazanmaktadır. Neoantijenler, her hastanın tümöründe bulunan özgün mutasyonlardan türetildiği için daha spesifik bir bağışıklık cevabı sağlayabilmektedir. Ancak, bu yaklaşım yüksek maliyet, zaman alıcı üretim süreçleri ve lojistik zorluklar nedeniyle klinik pratiğe henüz

geniş ölçekte aktarılamamıştır. Ayrıca, immün sistemin bu neoantijenlere vereceği yanıt kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir [63]. Adjuvanların ve taşıyıcı sistemlerin etkinliği de tartışmaya değer bir başka konudur. Kalsiyum fosfat nanoparçacıklar, lipozomlar ve PEG'lenmiş nanoparçacıklar gibi farklı sistemler, antijen sunumunu artırarak immün yanıtı güçlendirmiştir [64]. Ancak bu sistemlerin güvenliği, biyouyumluluğu ve uzun dönem toksisite profilleri hakkında daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, melanoma kanserine yönelik aşı çalışmaları hâlen deneysel aşamada olsa da, immünoterapinin diğer yöntemleriyle birlikte kullanıldığında tedaviye önemli katkılar sağlayabilecek potansiyelindedir. Özellikle klinik faz çalışmalarının artmasıyla, melanoma aşılarının yakın gelecekte standart tedavi seçenekleri arasında yer alması beklenmektedir [65].

5. Sonuç

Bu derleme makalede melanoma kanserine karşı geliştirilen aşı çalışmaları ele alınmış ve mevcut literatür değerlendirilmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda şu çıkarımlar yapılabilir:

- mRNA tabanlı aşılar, yüksek immünojeniteye sahip olmaları, hızlı tasarlanabilmeleri ve üretilebilmeleri nedeniyle melanoma tedavisinde önemli bir potansiyele sahiptir.
- Dendritik hücre aşıları, özellikle CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin aktivasyonu yoluyla güçlü immün yanıt oluşturabilmekte ve klinik çalışmalarda güvenli olduklarını göstermektedir.
- Neoantijen temelli kişiselleştirilmiş aşılar, tümörün heterojenliğini aşma potansiyeli taşısa da, üretim maliyeti ve süreçlerin karmaşıklığı nedeniyle yaygın klinik kullanım için daha fazla geliştirilmelidir.
- Adjuvan ve taşıyıcı sistemler, aşı etkinliğini artırmada kritik rol oynamaktadır. Ancak, klinik geçerliliği kanıtlanmış, güvenli ve standardize edilmiş adjuvan sistemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.
- Melanomun yüksek ölüm oranları ve mevcut tedavilere direnç geliştirme eğilimi göz önünde bulundurulduğunda, aşı çalışmalarının diğer tedavi yöntemleriyle entegre edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Genel olarak, melanoma kanserine karşı geliştirilen aşılar halen araştırma aşamasında olsa da, immünoterapinin yükselen bir dalı olarak gelecekte klinik pratiğe girmesi güçlü bir olasılıktır. Bu amaçla daha fazla klinik çalışma, multidisipliner araştırmalar ve biyoteknolojik yeniliklere ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Coşkunpınar, E., et al., Kanser Aşılarının İmmünoterapötik Açıdan Değerlendirilmesi. *İzlek Akademik Dergi*, 2018. 1(1): p. 1-11.
2. Ozdemir, A., E. Kaplan Serin, and M. Savas, CANCER RISK FACTORS AND PREVENTION IN TURKEY. *International Journal of Health Services Research and Policy*, 2018. 3(3): p. 143-150.
3. Zahavi, D. and L. Weiner, Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies (Basel)*, 2020. 9(3).
4. Mian, M., et al., Bortezomib, Thalidomide and Lenalidomide: Have They Really Changed the Outcome of Multiple Myeloma? *Anticancer Res*, 2016. 36(3): p. 1059-65.
5. Lee, C., et al., Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clin Dermatol*, 2013. 31(2): p. 141-7.
6. Giblin, A.V. and J.M. Thomas, Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2007. 60(1): p. 32-40.
7. Blanchard, T., P.K. Srivastava, and F. Duan, Vaccines against advanced melanoma. *Clin Dermatol*, 2013. 31(2): p. 179-90.
8. Ribas, A., et al., Current developments in cancer vaccines and cellular immunotherapy. *J Clin Oncol*, 2003. 21(12): p. 2415-32.
9. Palucka, K., H. Ueno, and J. Banchereau, Recent developments in cancer vaccines. *J Immunol*, 2011. 186(3): p. 1325-31.
10. Akdeniz, M. and B. Yardımcı, Kanser Aşıları. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 2016. 8(2): p. 59-69.
11. Mockey, M., et al., mRNA-based cancer vaccine: prevention of B16 melanoma progression and metastasis by systemic injection of MART1 mRNA histidylated lipopolyplexes. *Cancer Gene Ther*, 2007. 14(9): p. 802-14.
12. Slingluff, C.L., Targeting unique tumor antigens and modulating the cytokine environment may improve immunotherapy for tumors with immune escape mechanisms. *Cancer Immunol Immunother*, 1999. 48(7): p. 371-3.
13. Wang, Y., et al., mRNA Vaccine with Antigen-Specific Checkpoint Blockade Induces an Enhanced Immune Response against Established Melanoma. *Mol Ther*, 2018. 26(2): p. 420-434.
14. Butterfield, L.H., et al., Adenovirus MART-1-engineered autologous dendritic cell vaccine for metastatic melanoma. *J Immunother*, 2008. 31(3): p. 294-309.
15. Smithers, M., et al., Clinical response after intradermal immature dendritic cell vaccination in metastatic melanoma is associated with immune response to particulate antigen. *Cancer Immunol Immunother*, 2003. 52(1): p. 41-52.

16. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011. 144(5): p. 646-74.
17. Preston, B.D., T.M. Albertson, and A.J. Herr, DNA replication fidelity and cancer. *Semin Cancer Biol*, 2010. 20(5): p. 281-93.
18. Peng, Y., et al., Immune Surveillance and Immune Escape in Cancer: Mechanisms and Immunotherapy. *MedComm (2020)*, 2025. 6(10): p. e70321.
19. Blanchard, T., P.K. Srivastava, and F. Duan, Vaccines against advanced melanoma. *Clinics in dermatology*, 2013. 31(2): p. 179-190.
20. Lee, C., et al., Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clinics in dermatology*, 2013. 31(2): p. 141-147.
21. Dakal, T.C., et al., Oncogenes and tumor suppressor genes: functions and roles in cancers. *MedComm (2020)*, 2024. 5(6): p. e582.
22. Singh, S.R., et al., Exploring the Genetic Orchestra of Cancer: The Interplay Between Oncogenes and Tumor-Suppressor Genes. *Cancers*, 2025. 17(7): p. 1082.
23. Hernández Borrero, L.J. and W.S. El-Deiry, Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021. 1876(1): p. 188556.
24. Erkal, B., et al., Kanser Aşılarının İmmünoterapötik Açısından Değerlendirilmesi. *Izlek akademik dergi*, 2018. 1(1): p. 1-11.
25. Sung, H., et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021. 71(3): p. 209-249.
26. Ng, C.S., Immunotherapy of Oncovirus-Induced Cancers: A Review on the Development and Efficacy of Targeted Vaccines. *Vaccines (Basel)*, 2025. 13(9).
27. Braga, A., et al., Global Perspectives on HPV Vaccination: Achievements, Challenges, and Lessons from the Brazilian Experience. *Vaccines (Basel)*, 2025. 13(11).
28. Omohwovo, J., et al., Barriers to HPV vaccination and cervical cancer screening in developing countries. *Journal of Global Health Science*, 2025. 7.
29. Housman, G., et al., Drug resistance in cancer: an overview. *Cancers (Basel)*, 2014. 6(3): p. 1769-92.
30. Serin, E.K., A. Ozdemir, and M. Savas, Cancer risk factors and prevention in Turkey. *International Journal of Health Services Research and Policy*, 2018. 3(3): p. 143-150.
31. Garbe, C., et al., Skin cancers are the most frequent cancers in fair-skinned populations, but we can prevent them. *Eur J Cancer*, 2024. 204: p. 114074.
32. Caraviello, C., et al., Melanoma Skin Cancer: A Comprehensive Review of Current

- Knowledge. *Cancers (Basel)*, 2025. 17(17).
33. Rajpar, S. and J. Marsden, *ABC of skin cancer*. 2009: John Wiley & Sons.
 34. Giblin, A.-V. and J. Thomas, Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*, 2007. 60(1): p. 32-40.
 35. Zhao, F., et al., Immunotherapy: A new target for cancer cure (Review). *Oncol Rep*, 2023. 49(5).
 36. Şakalar, C., K. İzgi, and H. Canatan, *Cancer Immunotherapy and Monoclonal Antibodies*. *Firat Health Sci J*, 2013. 27: p. 105-10.
 37. Mian, M., et al., Bortezomib, thalidomide and lenalidomide: Have they really changed the outcome of multiple myeloma? *Anticancer research*, 2016. 36(3): p. 1059-1065.
 38. Cho, D.-Y., et al., Targeting cancer stem cells for treatment of glioblastoma multiforme. *Cell transplantation*, 2013. 22(4): p. 731-739.
 39. Corveleyn, J., et al., *The theory and treatment of depression: Towards a dynamic interactionism model*. 2013: Routledge.
 40. Jaganti, V., S. Das, and T. Sampath, A review on cancer vaccines. *Int J Pharma Bio Sci*, 2011. 2(3): p. 86-97.
 41. Kumar, V.P., et al., Cancer vaccines: a promising role in cancer therapy. *Acad J Cancer Res*, 2010. 3(2): p. 16-21.
 42. Palucka, K., H. Ueno, and J. Banchereau, Recent developments in cancer vaccines. *The journal of Immunology*, 2011. 186(3): p. 1325-1331.
 43. Reuck, V. and A. Sauter, *Gene, vaccine and immunotherapies against cancer: New approaches to an old problem-Results of the project "Future development of cancer therapy"*. 2007.
 44. Menaria, J., S. Kitawat, and V. Verma, Cancer vaccine: an overview. *Sch J App Med Sci*, 2013. 1: p. 161-171.
 45. Becker, M.D., J. Dally, and J. Martini, *Cancer vaccine therapies: failures and future opportunities*. MD Becker Partners LLC, Newtown, 2010: p. 34-37.
 46. Ribas, A., et al., Current developments in cancer vaccines and cellular immunotherapy. *Journal of clinical oncology*, 2003. 21(12): p. 2415-2432.
 47. Barrios, Y., et al., Anti-idiotypic vaccination in the treatment of low-grade B-cell lymphoma. *Haematologica*, 2002. 87(4): p. 400-407.
 48. Clark, J.R. and J.B. March, Bacteriophages and biotechnology: vaccines, gene therapy and antibacterials. *Trends in biotechnology*, 2006. 24(5): p. 212-218.
 49. Guo, C., et al., Therapeutic cancer vaccines: past, present, and future. *Advances in cancer research*, 2013. 119: p. 421-475.

50. Gąbka-Buszek, A., et al., Novel Genetic Melanoma Vaccines Based on Induced Pluripotent Stem Cells or Melanosphere-Derived Stem-Like Cells Display High Efficacy in a Murine Tumor Rejection Model. *Vaccines (Basel)*, 2020. 8(2).
51. Canoui-Poitrine, F., et al., Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *Journal of Investigative Dermatology*, 2013. 133(6): p. 1506-1511.
52. Luke, J.J. and P.A. Ott, New developments in the treatment of metastatic melanoma - role of dabrafenib-trametinib combination therapy. *Drug Healthc Patient Saf*, 2014. 6: p. 77-88.
53. Parmiani, G., et al., Cancer immunotherapy with peptide-based vaccines: what have we achieved? Where are we going? *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(11): p. 805-18.
54. Slingluff, C.L., Targeting unique tumor antigens and modulating the cytokine environment may improve immunotherapy for tumors with immune escape mechanisms. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 1999. 48: p. 371-373.
55. Srivastava, P.K. Do human cancers express shared protective antigens? or The necessity of remembrance of things past. in *Seminars in Immunology*. 1996. Elsevier.
56. Lei, W., et al., Cancer vaccines: platforms and current progress. *Mol Biomed*, 2025. 6(1): p. 3.
57. Raskov, H., et al., Cytotoxic CD8(+) T cells in cancer and cancer immunotherapy. *Br J Cancer*, 2021. 124(2): p. 359-367.
58. Mockey, M., et al., mRNA-based cancer vaccine: prevention of B16 melanoma progression and metastasis by systemic injection of MART1 mRNA histidylated lipopolyplexes. *Cancer gene therapy*, 2007. 14(9): p. 802-814.
59. Wang, Y., et al., mRNA vaccine with antigen-specific checkpoint blockade induces an enhanced immune response against established melanoma. *Molecular Therapy*, 2018. 26(2): p. 420-434.
60. Butterfield, L.H., et al., Adenovirus MART-1-engineered autologous dendritic cell vaccine for metastatic melanoma. *Journal of immunotherapy*, 2008. 31(3): p. 294-309.
61. Smithers, M., et al., Clinical response after intradermal immature dendritic cell vaccination in metastatic melanoma is associated with immune response to particulate antigen. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2003. 52: p. 41-52.
62. Zoroddu, S. and L. Bagella, Next-Generation mRNA Vaccines in Melanoma: Advances in Delivery and Combination Strategies. *Cells*, 2025. 14(18): p. 1476.
63. Ho, S.Y., et al., Current Trends in Neoantigen-Based Cancer Vaccines. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023. 16(3).
64. Zhou, X., et al., Current Status and Future Directions of Nanoparticulate Strategy for Cancer Immunotherapy. *Curr Drug Metab*, 2016. 17(8): p. 755-762.

65. Bezbaruah, R., et al., Nanoparticle-Based Delivery Systems for Vaccines. *Vaccines*, 2022. 10(11): p. 1946.