

## Kanser Aşıları *Cancer Vaccines*

### Özet

Kanser tip bilimi için büyük sorun olmaya devam etmektedir. Mevcut tedaviler genellikle bu hastalığa ilişkin sorunları çözmekte yetersiz kalmaktadır. Kanser aşıları kanser alanında en son keşiftir. Kanser aşılarının amacı kanser hücrelerini anormal olarak tanıyabilmeleri ve yıkılmaları için immün sistemi uyarmaktır. Çoğunlukla, kanser aşı araştırmalarının genel aşı ya da bir kanser tipine özgü aşı geliştirme şeklinde 2 tipi vardır. Kanser aşıları için, peptidler, proteinler, antijen sunan hücreler, tümör hücreleri ve viral vektörleri içeren pek çok platform test edilmektedir. Günümüzde n2 kanser aşısı FDA tarafından onaylanmıştır. Preklinik ve klinik çalışmaları devam eden pek çok kanser aşısı vardır.

### Abstarct

Cancer continues to be a major problems for medical science. The existing treatments often inadequate to solve the problems related to this disease. Cancer vaccines are found to be the latest discovery in the field of cancer. The aim of cancer vaccines is to stimulate the immune system to be able to recognise cancer cells as abnormal and destroy them. Majorly, cancer vaccine research have two types as to develop universal or specific cancer vaccines. Several platforms for cancer vaccination are being tested, including peptides, proteins, antigen presenting cells, tumor cells, and viral vectors. Today two Canver vaccines is approved by FDA. There are number of vaccines undergoing preclinical and clinical trials.

Günümüzde pek çok bulaşıcı hastalık aşılarla kontrol altına alınmış ve en çok öldüren hastalık olmaktan çıkmışlardır. DSÖ mortalite istatistiklerine göre günümüzde majör mortalite nedenleri bulaşıcı olmayan kronik hastalıklardır ve tüm dünyada ölümlerin %68'inden sorumludur. Dört ana bulaşıcı olmayan hastalık kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, diyabet ve kronik akciğer hastalıklarıdır (1). Kansere bağlı ölümler tüm ölümlerin %13'ünü oluşturmaktadır (2). DSÖ 2012 verilerine göre tüm dünyada her yıl 14 milyon yeni kanser olgusu ve 8.2 milyon kansere bağlı ölüm ortaya çıkmaktadır (2,3). DSÖ yıllık yeni kanser olgu sayısının iki dekatta 22 milyona çıkacağını öngörmektedir (2).

İnsanlarda görülen 100'den fazla farklı kanser türü vardır; ancak prostat, karaciğer, meme, akciğer, mide, kolon, mesane, deri, over, böbrek, beyin, pankreas, testis kanserleri ve lösemi içeren 13 tip kanser tüm kanserlerin %80'den fazlasını oluşturmaktadır (3,4). En sık görülen ve en yüksek mortaliteye sahip kanser tipleri erkeklerde akciğer, prostat, kolon, mide ve karaciğer kanserleri, kadınlarda meme, kolon, akciğer, serviks ve mide kanserleridir (2-4).

Günümüzde bazı kanser türleri erken tanı ve etkili tedavi ile kür olmakla birlikte pek çok kanser türünün kür sağlayan tedavisi yoktur. Halk arasında "amansız hastalık" olarak nitelendirilmekte; kanser tanısı hastanın ve ailenin yıkılmasına yol açmaktadır. Meme, kolon ve serviks kanserleri gibi bazı kanserler erken evrede yakalandıklarında cer-

**Doç. Dr. Melahat AKDENİZ<sup>1</sup>**  
**Uzm. Dr. Bülent YARDIMCI<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Aile hekimliği Anabilim Dalı  
<sup>2</sup> İstanbul Florance Nightingale  
Hastanesi

**Yazışma Adresleri /Address for  
Correspondence:**

Doç. Dr. Melahat AKDENİZ  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Aile hekimliği AD Antalya

**Tel/phone:** +90 242 2496268  
**E-mail:** melahatakdenez@gmail.com

### Anahtar Kelimeler:

Kanser Aşıları, Kanser Tedavisi, İmmünoterapi.

### Keywords:

Key words: Cancer Vaccines, Cancer Therapy, Immunotherapy

**Geliş Tarihi - Received**  
06/03/2016  
**Kabul Tarihi - Accepted**  
08/04/2016

rahi, radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi sağlanabilmektedir. Ancak, bu tedavi yöntemleri önemli yan etki ve komplikasyonlara neden olabilmektedir (5). Tıpta koruma her zaman tedaviden önce düşünülür. Bu nedenle kanserden korunma da kanser tedavisinden önce gelmektedir. Kanserlerden korunma için pek çok yaşam biçimi değişikliği önerilmektedir. İnfeksiyonlara karşı aşılama ile kazanılan başarı ve immünoojideki gelişmeler kanserlerden korunma ya da tedavi için de aşı üretilebilir mi sorusunu gündeme getirmiştir (3,4). İmmün sistemin pek çok tümöre karşı spontan olarak harekete geçtiği ve pek çok kanserin immün sistemin başarılı savunması ile engellendiği; immün sistemin kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurmada ya da yavaşlatmada rol oynadığı bilinmektedir (6). Ayrıca immün sistemi baskılayan hastalıklarda ve ilaç kullanma durumunda kanser riskinin arttığı da bilinmektedir. Bu bilgiler immün sistemin kanser tedavisinde rol oynayabileceğini düşündürmüş ve bu alanda çalışmalar başlamıştır. Bu yazıda kansere karşı aşı çalışmaları ve kanser aşılardan bahsedilecektir.

Kansere karşı ilk aşı tedavisi 1891 de Dr. William Coley tarafından yapılmıştır. Coley erisipel gelişen nadir bir kanseri olan hastada sarkomanın spontan remisyonunu gözledikten sonra kanserli hastalara immün sistemi stimüle etmek için inaktif streptokok piyojen ve Serrasya markesensi (Coley's Toxin) intramural olarak enjekte etmiştir. Hastalarda etkili yanıtlar bildirilmesine rağmen çalışması bilim dünyasında şüphe ile karşılanmış ve dikkate alınmamıştır (7,8). İmmünoji alanındaki gelişmeler Coley'in düşünce tarzının doğru olduğunu göstermektedir. BCG aşısının mesane kanseri tedavisinde intravezikal olarak kullanılması Coley'in yaklaşımına benzer bir örnektir (7).

İnsanlarda immün sistem kişiyi patojen ve hastalıklardan korumak için tasarlanmış kompleks biyolojik bir sistemdir. İdeal olarak immün sistem bedenin kendi hücrelerini tanıır ve hedef almaz; yabancı patojen ve mikroorganizmalara karşı harekete geçer (8,9). Kanser, çoğalan hücrelerde katılan proteinleri kodlayan genlerde oluşan bir dizi genetik defektler nedeniyle ortaya çıkar. Bu nedenle immün sistem, antikor ve T hücre bileşenleri bu defektif genleri tanıyamaz ya da yanıt vermezler; ancak bu bileşenler kansere neden olan genlerin kodladığı anormal proteinleri tanıır ve onlara yanıt verir (5,10).

İnsanlarda immün sistem tipik olarak doğal ve adaptif olarak iki sınıfa ayrılır. Doğal immün sistem patojen ve çoğu mikroorganizmalara karşı ilk savunmadır. Cilt ve mukoza tabakaları hasarlandığında, lizozimler, kompleman, nötrofiller, monositler, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler ve doğal öldürücü T lenfositlerinin katıldığı kompleks biyokimyasal ve inflamatuvar sinyalizasyon kaskatı başlar. Dolaşımdaki hücreler istilacı patojeni yakalar ve parçalar. Adaptif immün sistem doğal immün sistem istilacı patojenle başa çıkmada yetersiz kaldığında göreve çağrılır. Dendritik hücre-

ler, makrofajlar ve B lenfositleri içeren "antijen sunan" hücreler kendisine ait olmayan antijenleri tanıır ve bu antijenleri öldürücü T hücrelerine sunar. Adaptif immün yanıtın ek yönü B hücrelerini ve antikor üretimini içermesidir. Olgun B hücreleri kendisine ait olmayan bir antijene bağlandığında antijeni içine alır. İnterlökin ve T hücrelerinin yardımı ile B hücreleri çoğalır ve bellek B hücreleri ve plazma hücrelerine dönüşür. Plazma hücreleri, antijenlere yüksek afinitesi olan antikor üretiminden sorumludur. Antijen güçlü bir immün yanıtı neden olur ve hızlı bir şekilde antijen elimine olur (4,5,8,9).

Tümör immünoojisi son yıllarda büyük bir bilgi birikimine sahip olmuştur. İnsanlardaki kanser hücreleri immünojeniktir. Kanser immünoojistleri immün sistemin tümör hücrelerinde bulunan antijenlere karşı aktivasyonunun tüm bedende kanser hücrelerini arayacağına inanmaktadırlar. Bir başka temel olumlu yan kanserin yeniden görüldüğü durumlarda immün belleğin tümöre karşı hızla harekete geçmesidir (6,7).

Bilim adamlarının tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan tümöre özgü ya da tümörle ilişkili antijenleri keşfetmesi ve bazı kanser türlerinde immünoterapilerin başarılı sonuçlar vermesi kanserler için aşı çalışmalarını yüreklendirmiştir (4,8). İmmünoterapi terimi sıklıkla aşı tedavileri olarak adlandırılan kanser hücrelerini elimine etmek için hastanın kendi T hücreleri ya da dendritik hücrelerinin aktivasyonunu kullanan yaklaşımları ve birkanser ilacı ya da tedavisi olarak kullanmak amacıyla bireysel immün molekülleri ya da hücreleri özel olarak uyarılma stratejilerinin tüm çeşitlerini içerir. Kanser için immünoterapi asal olarak aşılardan, T hücrelerinin ya da sitokinlerin infüzyonu gibi bir dizi reaktifler yolu ile immün sistemin uyarılmasıdır (4,10). Bu reaktifler pek çok mekanizma ile hareket ederler:

1. Antitümör yanıtını uyarırlar.
2. Baskılayıcı mekanizmaları azaltırlar.
3. İmmünitelerini artırmak için tümör hücrelerini değiştirirler ve onları immünoojik savunmaya daha duyarlı hale getirirler.
4. Sitotoksik ilaçlara ya da radyoterapiye toleransı iyileştirirler.

İmmünoterapiler varolan kanserlere karşı kullanılır ve passif, aktif ve immünoomodülatör stratejileri içerir. Passif immünoterapi immün yanıtı uyarmak için lenfosit ya da antikorlar gibi üretilen bileşenlerin hastaya dışardan verilmesidir. Passif immünoterapinin en iyi örneği tümör spesifik antijene karşı yönlendirilen mAb'dir. Aktif immünoterapi aynı antijeni taşıyan hücreleri araması ve yıkıma uğratması amacıyla hastanın kendi immün sistemini aktive etmesi için tasarlanan özel bir antijen ya da antijen setini içeren tedavilerdir. Aktif immünoterapiler tümörle ilişkili antijenleri tanıması ve harekete geçmesi, malign hücreleri elimine etmesi için hastanın kendi immün sisteminin yetkinliğini artırır. İmmünoomodülatör tedavide özel bir antijeni hedefle-

meyen ama genel immün yanıtı artıran immünomodülatör ajanlar kullanılır. Burada amaç kansere karşı varolan immün yanıtı güçlendirmektir (4-9).

Kanser aşılarının hedefi immün sistemin kanser hücrelerini anormal ve zarar verici olarak algılamasını ve bu hücrelere karşı harekete geçmesini sağlamaktır. Tümör hücreleri ya da antijenlerini içeren kanser aşıları kanser hücrelerini öldüren ve kanserin relapsını önleyen özel hücreler üreten hastanın immün sistemini uyarak etkilerini gösterirler (3-10).

Kanser aşıları işlev tiplerine göre 2 gruba ayrılır.

1. Önleyici/profilaktik kanser aşıları
2. Tedavi edici/terapötik kanser aşıları

Önleyici aşılar sağlıklı kişide kanser gelişimini önlerler. Kanser neden olan patojenlerin %90'ını 4 enfeksiyon ajanı oluşturur: hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), human papilloma virüs (HPV) ve helicobakter pilori. FDA kanseri önlemek için karaciğer kanserine yol açan hepatit B ve serviks kanserlerinin yaklaşık %70'inden sorumlu olan Human Papilloma Virüsüne karşı HPV aşısını onaylamıştır (3,4,8).

Kanser aşıları üzerindeki çalışmalar daha çok tedavi edici kanser aşıları üzerinde olmaktadır. Kansere karşı tedavi edici aşı ilkesi modern deneysel tip ve immünolojinin 3 temel direğine dayanır (4,7,9).

1. Mikrobiyal enfeksiyonların tümörde gerilemeye neden olduğunun keşfi
2. Bir şeylerin tümör hücrelerine karşı immün yanıtı tetikleyebileceğinin gözlenmesi
3. İlk tümörle ilişkili antijenlerin klonlanması

Terapötik kanser aşıları B hücreleri ve öldürücü T hücrelerini aktive ederek işlev yapmaktadırlar. Kanser hücreleri kendi antijenlerini ve kanserle ilişkili antijenlerin her ikisini de taşıyabilirler. Kanserle ilişkili antijenler anormal ya da yabancı olarak kanser hücrelerini işaretler ve B ve T hücrelerinin onlara karşı harekete geçmesine yol açarlar. Kanser hücrelerinde ayrıca normal hücrelerden farklı olarak büyük miktarda bazı özel antijenler de bulunabilir. Bu antijenlerin çokluğu nedeniyle immün sistem onları yabancı olarak algılar ve kanser hücrelerine karşı immün yanıtı başlatılır (3,8,10).

Tedavi edici kanser aşılarının 2 majör tipi vardır (3,5).

Spesifik kanser aşıları: kanserlerin özel tipleri tedavi etmek için tasarlanmışlardır. Başka bir deyişle bir aşı akciğer kanseri için geliştirilirken başka bir aşı kolon kanseri bir diğeri melanoma için kullanılır. Arzu edilen ise tek bir aşının tüm kanserler için tedavi edici olarak geliştirilmesidir. Bu tip aşılar genel kanser aşıları olarak adlandırılır.

Genel kanser aşıları: Kanser tipine bakılmaksızın tüm kanserlerin tedavisinde kullanılır. Genel kanser aşıları kategorisi kanser aşılarının daha spesifik tipleri vardır. kanser aşılarının her bir tipi aynı temel ilke ile çalışır: tümör hücre ve antijenlerini içeren aşı kanser hücrelerini öldüren ve relaps-

ları önleyen özel hücreler üreten hastanın immün sistemini uyandır (5).

Bu iki kategoride 3 ya da daha fazla spesifik tip kanser aşısı vardır. Kanser aşılarının her tipi aynı temel düşünce ile işlev görmektedir. Aşılar hastanın immün sistemini uyaran tümör hücreleri ya da antijenler içerir. Normal aşılardan farklı olarak tedavi edici kanser aşıları hastalık oluştuktan sonra kullanılmaktadır (3,4,11). Genellikle sağlıklı bireylere yapılan profilaktik aşılardan aksine terapötik kanser aşıları hastanın kendi immün yanıtını güçlendirmek yolu ile kanser hücrelerini eradike etmek için kullanılır. Terapötik aşılardan hareketle geçirilen çeşitli immün efektör mekanizmalar özellikle kanser hücrelerine saldırır ve onları yıkar. Bu nedenle terapötik kanser aşıları, prensipte, ilerlemiş kanserlerin daha ileri gitmesini durdurmak ya da cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi konvensiyonel tedavilere dirençli olan relaps olmuş tümörlerde kullanılabilir (3-12). Günümüzde geliştirilmekte olan terapötik kanser aşılarının 5 tipi vardır (3-8):

1. Antijen aşıları
2. Tümör hücre aşıları
3. Anti idiotip antikör bazlı aşılar
4. DNA aşıları
5. Viral vektör bazlı aşılar

### 1. Antijen Aşıları

Kanser aşılamaında en yaygın yaklaşım çoğu farklı hastaların tümörlerince salgılanan paylaşılmış tümör antijenleri ile aşılama. Antijen aşıları immün sistemi uyarmak için tümör hücresinde bulunan tümör-spesifik antijenleri kullanır. Antijenler genellikle proteinler ya da peptit olarak adlandırılan protein parçalarıdır. En erken tanımlanmış tümör spesifik antijenler tümör hücrelerinde çok fazla bulunan ama normal dokuda çok az bulunan proteinlerdir. T hücreleri tüm proteini tanımayabilmekte ama sınıf 1 ve 2 majör histokompatibilite kompleks molekülleri (HCM) ile ilişkili bu proteinlerin fragmanlarını tanımaktadır (3,5,8,9). Bu nedenle hem intrasellüler hem de ekstrasellüler proteinler antijen-spesifik immün T hücreleri tarafından tanınabilir. Tümörlerdeki tanınan antijenler 5 sınıfta değerlendirilir. Kanser-testis grubu embriyonik yaşamda salgılanır ve daha sonra testisin germ hücreleri ve gebe kadınlardaki plasenta hücrelerinin dışındaki hücrelerin üzerinde görünmez olur. Bu gruptaki proteinler böbrek, baş-boyun, meme, melanoma, akciğer ve sarkomayı içeren geniş bir tümör çeşitindedir. Türev antijenler en yaygınlarıdır ve farklı tümör hücreleri üzerindeki tüm normal aşırı salgılanan proteinlerdir. Viral-spesifik ve mutasyona uğramış antijenler net olarak yabancı olarak algılanır; ancak, viral antijenler servikal kanser ve servikal displastik lezyonlar gibi virüslerin neden olduğu çok az tümör üzerinde bulunurlar. Gerçek mutasyona uğramış antijenler hastaya özgüdür ve bu nedenle anti-tümör tedavi için yararlı olmayabilirler. Beşinci sınıf yan zin-

cirleri değişikliğe uğramış karbohidratlardır. Karbohidratlar efektör hücreler tarafından tanınması için peptid çekirdekleri maskelenmemiştir (6,9).

Kanser aşılamlarında kullanılan ilk antijen sınıfları, aşırı salgılanan protein antijenleri, testis kanseri antijenleri, onkofetal antijenler ve mutasyona uğramış antijenlerdir. Aşırı salgılanan protein antijenleri DNA, mRNA ya da protein düzeyinde çoğaltılan proteinlerdir ve bitişik normal dokudakinden çok daha yüksek oranda salgılanan karsinoembriyjenik antijen (CEA; kolorektal kanser ve diğer kanserler), PSA (prostat kanseri), Her2/neu (meme kanseri), melanoma köken antijenleri gibi antijenlerdir. Bu antijenlerin hastanın kanserli alanına enjekte edilmesiyle immün sistem antikor, sitotoksik T lenfosit üretimini artırır ve özel antijene karşı harekete geçer. Antijen aşıları sadece bir antijen ya da çok az antijen kullanan immün sistemi güçlendirir (6).

Kanserlerde çoğu antijen vücudun değişikliğe uğramış kendi proteini olduğu için immün sistem bu proteinleri yabancı olarak algılamadığından onlara tolerans göstermekte ve onlara karşı harekete geçemeyebilmektedir. Otoimmünite olmadan antitümör immüniteyi ortaya çıkarmak için aşıların bu toleransı aşmaları gerekmektedir. Bilim adamları immün sistemin bu antijenleri kolayca tanıyabilmeleri için onları laboratuvarlarda değiştirerek bu toleransı aşmaktadırlar. Bu yeni teknoloji bu spesifik antijenlerin büyük bir miktarda hastaya verilebilmesine olanak tanımaktadır. Antijen aşılarının bazıları sadece bir kanser türüne özgünken bazıları pek çok kanserde kullanılma potansiyeline sahiptir. Böbrek, pankreas, over, meme, prostat kanserleri, kolorektal kanser ve melanoma antijen kanser aşıları üretmek üzere çalışılan kanser tipleridir. Bu konuda çalışan bilim adamları daha güçlü immün yanıt ortaya çıkarmak için bir aşıda pek çok antijeni kombine etmeyi denemektedirler (4,6)

## 2. Tümör Hücre Aşıları

Tümör hücre aşıları tekniğinde hastanın kendisinin ya da başka bir hastanın tümör hücreleri izole edilip ışınlama ile güvenli hale getirilir ve özgün immün yanıtı başlatmak için hastaya enjekte edilir. Vücut kendi kanser hücrelerine karşı harekete geçer. Bu hücrelerin immün sistem tarafından yabancı olarak görülmesini artırmak için çoğu olguda doktorlar ayrıca bu hücreleri bazı yollarla, sıklıkla bazı kimyasallar ya da yeni genler ekleyerek değiştirirler. Hücreler daha sonra hastalara enjekte edilir. İmmün sistem bu hücrelerdeki antijenleri tanır. Böylece vücuttaki bu antijenleri taşıyan kanser hücrelerine karşı harekete geçer. Bazı olgularda doktorlar aşığı immün yanıtı artıran adjuvanlarla birlikte verirler. Bu aşıların umut veren daha yeni versiyonları immün sistemi daha fazla uyarma ümidiyle dendritik hücrelere odaklanan tümör hücrelerini kullanır (3-8)

Tümör hücre aşılarının antijen aşılarına göre avantajı he-

nüz bulunmayan tüm kanser antijenlerini de içermesidir. Tam tümör hücrelerinin kullanılması hastayı araştırmacıların henüz tanımadıkları bazı antijenler dahil önemli kanser antijenlerinin fazla miktarına maruz bırakabilir. Bunun onları daha efektif yapması beklenmektedir (3,8).

### Tümör hücre aşılarının 2 temel tipi vardır.

1. Ototolog aşılar
2. Allojeneik aşılar

Ototolog aşılar kişinin kendi öldürülmüş kanser hücrelerinin kullanıldığı aşılarıdır. Ototolog kanser aşıları cerrahiden hemen sonra enjekte edilebilir ya da ya da laboratuvarda üretilir ya da dondurulur ve daha sonra verilir. Her hasta için yeni aşı üretmek pahalı olabilir. Kanser hücreleri zamanla mutasyona eğilimlidir; bu nedenle otolog tümör aşıları vücuttaki kanser hücreleri mutasyona uğramışsa daha sonra verildiğinde etkisi daha az olabilir. Cerrahiye ve kişideki tümör hücrelerine bağlı olarak, tümörden aşı yapımında kullanılacak yeterli hücre çıkarılamayabilir ya da kanser tekrar büyümeye başlamışsa yeniden tedavi yeterli olmayabilir. Bu sorunlar nedeni ile araştırmacılar özel bir tip kanserli her hastada işe yarayacak tümör hücre aşıları üretebilmeyi yöntemlerini aramaktadırlar (3-10).

Ototolog tümör hücre aşıları büyük avantaja sahiptir. Tam tümör hücre aşılarının kullanımı daha avantajlıdır. Öldürülmüş tam tümör hücre aşıları genellikle GM-SF, BCG adjuvant ya da CD40 ligand gibi bir immün uyarıcı ile birlikte kullanılır (10).

Allojeneik aşılar orijinal olarak bir başka kişiden alınan özel kanser hücrelerini kullanır. Bu amaçla saklanan kanser hücresi stoklarından alınan hücreler laboratuvarda çoğaltılır.

Bazı allojeneik tümör hücre aşıları pek çok hastadan alınan bir hücre karışımını kullanır. Hücreler işlenir ve genellikle immün sistemi uyarmak için bir ya da daha fazla adjuvanla enjekte edilir (3,6-8). Tümör hücre aşılarının immün yanıtı uyarmada etkili olduğu fare modellerinde gösterilmiştir ancak insan tümörlerini yakından uyaran spontan kanser modellerinde etkinliği daha az bulunmuştur (8,10).

Aşılamada genetik mühendisliğinin kullanılmasına örnek ışınlanmış melanoma hücreleri ile aşı üretimidir. Işınlama ile melanoma hücreleri GM-CSF salgılatılmak için modifiye edilmektedir. Bu hücreler melanoma-spesifik CD4+ ve CD8+ T hücreleri, doğal öldürücü hücrelerin artışı sağlayarak hücrelerin immün yanıtı artırdığı gösterilmiştir. Sekonder melanoması olan hastalarda, bu immünizasyon stratejisinin Faz I çalışmalarında önemli toksisite ortaya çıkmaksızın tümör yıkımına neden olan hem hücresel hem de humoral tümör karşıtı immün yanıtta artış olduğu gösterilmiştir. Tam tümör hücresi aşıları halen akut miyeloid lösemi gibi yaşamı tehdit eden kanserlerin tedavisi için geliştirilmeye çalışılmaktadır (5-10).

### **Dendritik Hücre Aşıları**

Hem doğal hem de adaptif immün yanıtta önemli rol oynayan dendritik hücreler immün sistemin kanseri tanınması için özel antijenler bulunduran hücrelerdir. Bu hücreler kanser hücrelerini antijenler içeren daha küçük parçalara ayırırlar ve bu küçük parçaları tutarlar ya da T hücrelerine sunarlar. Bu, immün sistemin bu hücreleri tanınmasını ve onlara karşı harekete geçmesini kolaylaştırır. Dendritik hücreler en etkili antijen sunan hücreler olarak bilinmektedir. Dendritik hücre aşıları otolog aşılardır ve her hasta için bireysel olarak yapılmalıdır. Bu aşıları üretmek için kullanılan süreç kompleks ve pahalıdır. Dendritik hücre aşıları beden dışında oluşturulabilir. Dendritik hücre aşıları yapmak için hastaların bazı dendritik hücreleri alınır ve laboratuvarında immün hücre uyarıcıları dendritik hücrelerin büyük miktarda yeniden üretilmesi için kullanılır. Bu dendritik hücreler daha sonra hastanın kanser hücrelerindeki antijenlere maruz bırakılır. Sonra da dendritik hücre ve antijen kombinasyonu hastaya enjekte edilir. Dendritik hücreler T hücrelerini kansere karşı programlar. Bu işlem sadece hastadan alınan hücrelerin kullanılması durumundan çok daha fazla sayıda dendritik hücre elde etme olanağı sağlar (3-11).

Dendritik hücre aşılarında diğer yöntemlerden biri hastanın genlerini değiştirmektir. Böylelikle bu hücreler kendi antijenlerini yaparlar. Diğer bir yöntem dendritik hücreleri tümör hücreleri ile kaynaştırmaktır. Bu prosedürler yüzeylerinde kanser antijenleri ile dendritik hücrelere önderlik ederler. Dendritik hücreler daha sonra vücuda geri enjekte edilir. Yüzeylerinde kanser antijenleri taşıyan dendritik hücreler immün sistemin bu antijenleri taşıyan kanser hücrelerini tanınmasına ve onları yıkmasına yardım ederler (6,8).

Pek çok dendritik hücre bazlı kanser aşısı geliştirmekte ve çalışmalarla denenmektedir. Yeni çalışmalar immatür dendritik hücre kullanımının immün yanıtı matür hücrelerden daha iyi düzenlediğini göstermektedir. Dendritik hücre bazlı kanser aşıları etkinlik bağlamında umut verici görünmekle birlikte yeni çalışmaların vurguladığı standardize bir protokolün tanımlanma gereksinimi gibi pek çok yanıtlanmamış sorun vardır. Üzerinde çalışılan dendritik hücre aşıları prostat, melanoma, meme, akciğer, kolorektal, böbrek kanserleri, lösemi ve Hodgkin dışı lenfomaların kanser tedavi aşılardır (9-11).

### **3. Anti-idiotip Antikor Bazlı Aşılar**

Anti-idiotip aşılar, idiotip antikorlar olarak adlandırılan bazı kanser hücresine benzeyen antikorların antijen olarak davranarak immün sistemin harekete geçmesini sağlaması ilkesine dayanır (3).

Her B lenfosit ya da plazma hücresi sadece bir çeşit antikor yapmaktadır. Bu antikorlar idiotip antikorlar olarak adlandırılmaktadır. Antikorlar immün sistem antijenlere yanıt verdiğinde üretilmektedir. Bazen vücut başka antikorlara kar-

şıda antikor yapmaktadır. Bilim adamları bu antikorlara karşı antikor üretiminin immün sistemi kontrolde tutmaya yardım etmek için önemli olduğuna inanmaktadırlar. Antiisiotip antikorlar antijenlere benzerler ve vücut tarafından yabancı olarak algılanırlar. Bu nedenle onların vücuda dışardan verildiği durumlarda immün sistem antijenlerin kendileri ile birlikte bu antikorlara karşı harekete geçer. Günümüzde bilim adamları bu idiotip antikorları laboratuvarında üretebilmekte ve hastanın bedenindeki kanser hücreleri üzerindeki antijenlere benzedikleri için kanser aşılarının bir parçası olarak kullanılabilir olduğunu düşünmektedirler. Bu nedenle onlar özel kansere karşı immün yanıtın tetiğini çekebilirler.

Araştırmacılar antiidiotip aşılar için en umut veren kanser türü olarak lenfomalar üzerinde araştırma yapmaya başlamışlardır. Bunun nedeni lenfoma hücrelerinin normal lenfositlerin ya da vücudun diğer hücrelerinin üzerinde olmayan eşsiz antijen reseptörlerine sahip olmasıdır. Bu eşsiz antijenler lenfoma aşısı yapmak için kullanılabilir. B hücreli lenfoma aşısının erken çalışmaları ümit verici bulunmuştur (3,5,6,9).

### **4. Nükleik Asit Aşıları**

Nükleik asit aşıları kanserle ilişkili antijenlerin genetik talimatlarını içeren DNA ya da RNA molekülleri kullanılarak yapılan aşılardır (3,9).

Tümör hücreleri ya da antijenler bir aşı olarak vücuda enjekte edildiğinde önceleri arzu edilen immün yanıtı neden olurlar, ancak immün sistemin onları yabancı bir madde olarak algılaması ve hızla yıkmasına bağlı olarak zamanla etkinlikleri azalır. Daha fazla uyarı olmaksızın immün sistem sıklıkla aşı öncesi kendi normal aktivite durumuna geri döner. Bu durumu aşmak için bilim adamları immün yanıtın devam etmesini sağlamak için sürekli antijen desteği sağlamanın yöntemini araştırmaktadırlar. Bu amaçla nükleik asit aşıları üzerinde çalışmaya başlanmıştır (3-10).

Hastaya hücreden elde edilen çıplak DNA ya da RNA enjekte edilir ya da DNA ya da RNA zararsız bir virüse uygulanır. Çıplak DNA ya da RNA yüklü virüs vücuda verildikten sonra tümörle ilişkili antijenlerin üretimini başlatmak için hücrelerce alınır. Aşılar daha fazla T lenfosit üretilmesi için immün sistemi güçlendiren antijenlerin üretimini artırır. Bu aşılarda üretilmeye çalışıldığı kanser tipleri prostat kanseri, lösemi, melanoma ve baş-boyun kanserleridir (3,7,9).

DNA aşıları memeli hücrelerinde aktif olan destekçi elementler kullanan hastalığa özgü antijen salgılatmak için tasarlanmış bakteriyel plazmidlere dayalıdır. Bu aşılar da memeli hücrelerinde kopyalamayı sonlandırmak için kopyalayıcı sonlandırıcı ve dönüştürülmüş bakteriyel hücrelerde plazmidin üretimini kolaylaştırmak için seçilebilir bir marker içerir.

Plazmid DNA aşılarının eylem modu iki aşamalıdır. Öncelikle plazmid tarafından kodlanan antijen konak hücrede üretilir. İkincil olarak DNA plazmidlerinin bakteriden de-

rive edilmesi nedeniyle enstruam benzeri reseptörlerle etkileşime girerek doğal immün sistemi uyarırlar (7,9).

### **DNA aşılarının majör avantajları (7)**

1. Üretimi kolay ve göreceli olarak ucuzdur.
2. Tam olarak purifiyedir.
3. Özel işlem ya da depolama gerektirmez
4. Sadece kodlanan antijenlere karşı immün yanıt ortaya çıkarırlar.
5. Kodlanmış antijenin hem endojen hem de ekzojen yolla işlenmesi nedeni ile hümmöral immünite kadar CD8+ ve CD4+ T hücre yanıtının her ikisini de ortaya çıkarırlar.

6. Plazmid DNA bazlı ürünler güvenlidir ve günümüzde geç evre klinik testlerde pek çok ürün vardır.

DNA aşılarının tek sakıncası, özellikle onkojenik DNA kullanılmışsa, DNA'nın alındığı hücrenin genomu içine entegre olmasıdır. Bu durumun malignansiyi artırma potansiyeli vardır. Yeni bir yaklaşım olan DNA yerine RNA kullanma entegrasyon sorunundan kaçınmayı sağlayabilir. Diğer taraftan RNA bazlı aşılarda etkinliği vücut sıvıları ve ciltteki RNA'azlar tarafından RNA'nın degradasyonu nedeniyle tehlikeye düşebilir (7,9).

Ototolog tümör dokularından alınan mRNA spesifik CTL yanıtını uyarmada kullanılır. Aşı olarak tüm RNA'nın verilmesi potansiyel olarak tümörün immün yanıtından kaçma olasılığını azaltmak için çeşitli tümör antijenlerine karşı immün yanıtı ortaya çıkarır. DNA aşılarının aksine, RNA aşıları daha hızlı yıkılıp vücuttan atıldıkları için daha az yan etkiye ya da otoimmün hastalığa neden olurlar. RNA aşılama genellikle stabilizasyon ya da adjuvan etki için lipozomlar ya da protaminler gibi diğer ajanlarla birlikte verilir (7).

### **5. Viral-vektör Bazlı Aşılar**

Aslında ayrı kategoride aşılar değil, kanser aşılarının vektör bazlı olanlarıdır. Örneğin vektör bazlı DNA aşıları gibi. Bu aşılar daha etkili olması için vektör olarak adlandırılan özel taşıyıcı sistemler kullanırlar. Gen tedavisinde kullanılan vektörler kanser immünoterapisine uyarlanmıştır. Vektörler özel virüsler, bakteriler, mantar hücreleri ya da vücut içinde antijen ya da DNA'ları taşımak için kullanılabilen sıklıkla hastalığa neden olmayacağından emin olmak için çoğalma yeteneği yokedilmiş mikroorganizmalardır (4,8). İmmünoterapide vektörleri kullanmanın bazı avantajları vardır:

1. Aynı anda bir kanser antijeninden daha fazlasını taşıyabilirler. Bu immün sistemin yanıtını artırır.
2. Doğal infeksiyonu taklit ederler ve böylece antijen bulduran hücrelerin optimal aktivasyonu için gereken tehlike sinyallerini sağlarlar.
3. Bazı diğer aşılardan daha kolay ve daha ucuza üretilirler.

Bir gen doğrudan bir kişinin hücresi içine aktarılamaz. Bu nedenle genler vektörler olarak adlandırılan virüsler, lipozomlar ya da proteinlerle birleştirilerek kişiye verilir. Ay-

rica DNA ya da RNA yeterli immünojeniteye sahip değildir. Bu nedenle çıplak DNA ya da RNA viral vektörler içine katılarak daha immünojenik hale getirilir. Optimal viral vektör aşısının uzun süreli antikor yapımı ve T hücre yanıtı için etkili; daha da önemli olarak güvenli olması gerekir. Viral vektör hastanın hücrelerinde çoğalmamalıdır. Viral vektör aşıları kemoterapi ile birlikte immünoterapi olarak kullanılmakla birlikte aşı etkinliğini optimize etmek için hala çalışmalar sürmektedir (3,7,9).

Viral vektör bazlı aşılar iki yöntemle kullanılmaktadır. Birinci yöntemde DNA ya da RNA (gen) yüklenmiş vektör doğrudan kişiye verilir. İkinci yöntemde ise hastanın kan ya da kemik iliğinden hücreler çıkarılıp laboratuvarında çoğaltılır. Bu hücreler hastaya verilmek istenen geni taşıyan virüslere maruz bırakılır. Virüs hücre içine girerken genide hücre içine taşır. Hücreler laboratuvarında çoğaltıldıktan sonra IV olarak hastaya geri verilir (4).

Aşı yapımında kullanılan ilk viral vektör poksivirüsdür. Daha sonra pek çok virüs vektör olarak vektör geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Rekombinant adenovirus vektörlerinin aşı ve aşı ve gen tedavi ajanları olarak kullanılmasının yararlı olduğu gösterilmiştir ancak klinik değerlendirmeler mevcut antiviral immünotenin düzeyinin yüksek olduğunu desteklemektedir. Adenovirüslerin daha yeni varyantları geliştirilmiştir ve potansiyel olarak daha az immünojenik olabileceği değerlendirilmiştir, Bakteri ve mantarlar prelinik çalışmalarda aşı vektörleri olarak umut vermektedirler (3-10).

### **Kanser Tedavisinde Geleneksel Tedavilerle Aşıların Kombinasyonu**

Kanser tedavi aşılarının pek çok klinik çalışmasında aşılar cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi diğer kanser tedavi formları ile birlikte verilmektedir. Amaç kansere karşı immün sistemi güçlendirmektir (7). Ek olarak bazı klinik çalışmalarda da kanser tedavi aşılarının diğer tedavi formlarının etkinliğini artırdığı görülmüştür. Büyük tümör kütlelerinin cerrahi olarak çıkarılması kanser tedavi aşısının etkinliğini artırmaktadır. Yoğun hastalıklı hastalarda immün sistem kanser tarafından aşırı yüklenmiş olabilir. Tümörün cerrahi olarak çıkarılması vücut için immün yanıt geliştirmeyi kolaylaştırabileceği düşünülmektedir (3-10). Hayvanlarla yapılan çalışmalarda çoklu antijen peptid aşıları ile kemoterapinin kombine edilmesinin olumlu etki gösterdiği bulunmuştur (6).

### **Kanser Aşılarının Yan Etkileri**

Kanser aşılarının yan etkileri formülasyondan formülasyona ve bir kişiden diğerine değişebilir. Kanser aşıları genellikle intradermal olarak yapılır. En sık bildirilen yan etki enjeksiyon alanında kızarıklık, ağrı, şişme, ısı artışı gibi inflamasyon bulgularıdır. Bazen döküntü de olabilir. Bazı kişilerde aşı sonrası yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma ve kas ağrısı gibi grip benzeri semptomlar olabilir. Astım,

apandisit, pelvik inflamatuvar hastalık ve artrit, SLE gibi bazı otoimmün hastalıklar gibi ciddi sorunlar az sayıda kişide görülmüştür. İmmün sistemi etkileyen diğer ilaçlar gibi aşılarda ağır hipersensitivite reaksiyonu gibi yaşamı tehdit edebilen olumsuz etkilere neden olabilir. Ancak bu tür reaksiyonlar nadirdir (4,5). Kanser aşılı tüm klinik çalışmalarda sitotoksik tedavilere göre minimal toksisite göstermektedir (7).

### Günümüzde Mevcut ve Geliştirilmekte Olan Tedavi Edici Kanser Aşılı

Günümüzde yüzlerce kanser aşısı üzerinde çalışmalar sürdürmektedir (7,12,13). Son yıllarda klinik faz III çalışmalarında kanser aşılı hastalarda yararlı olduğunun gösterilmesi kanser aşılına ilgiyi artırmıştır (12). Ayrıca diğer kanser tedavi formlarında normal hücreler de etkilenirken kanser aşılı doğrudan kanser hücrelerini hedef almaktadır. Bu özellik kanser aşılına olan ilgiyi daha da artırmaktadır (12). Kanser tedavi aşılına aktif klinik çalışmaları mesanekan-

seri, beyin tümörü, meme, serviks, böbrek, akciğer, pankreas, prostat kanserleri, Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma, lösemi gibi tümörleri içermektedir. Halen deneysel çalışmaları süren kanser aşılı tablo 1’de özetlenmiştir (13).

Pek çok aşı başlangıçta daha önce çeşitli tedaviler alan metastatik kanserli hastalarda denenmektedir. Günümüzde klinik çalışmalar daha önce kemoterapötik rejimlerle tedavi edilen ve son kemoterapiden beri uzun süre geçen hastaların kanser aşılına daha iyi yanıt verdiğini göstermişlerdir (13). Yapılan çalışmalarda peptid aşılına premalign lezyonların kansere ilerleyişini önlemede yararlı olabileceği gösterilmiştir (6,11).

Günümüzde FDA tarafından onaylanmış 2 kanser tedavi aşısı vardır. OncoWax evre 2 kolon kanseri tedavisi için onaylanmış otolog antijen aşısıdır. Sipuleucel-T (Provenge): asemptomatik androjene bağımlı prostat kanserinin tedavisi için üretilen dendritik hücre aşısıdır (3,12,13).

**Tablo 1.** Geliştirilmekte olan kanser aşılı

Aşı adı	Sponsor	Endikasyon	Gelişim aşaması
Abagovomab (mAb terapötik aşı) Yetim ilaç	Menarini, İtalya	Over kanseri	Faz III
ADXS-HPV (Canlı, atenue Listerya monositogenez [Lm] aşısı)	Advaxis Priceton, NJ	Rekürren serviks kanseri, servikal intraepithelyal neoplazi Anal kanser	Faz II Faz I/II
AE-O aşı	Antigen Express	Over kanseri	Faz I
AE37 (peptid aşı)	Worcester, MA	Malign melanom	Faz I
AE-M (Peptid aşı)		Over kanseri	Faz I
AGS-003 (kişisel dendritik hücre bazlı aşı)	Argos Therapeutics Durham, NC	İlk evre böbrek kanseri Metastatik böbrek kanseri (monoterapi)	Faz III Faz II
AlloStim™ immunotherapeutic aşı	Immunovative Therapies Shoham, Israel	Solid tümörler	Faz I/II tamamlandı.
astuprotimut-R (MAGE-A3 rekombinan antijen-spesifik kanser immünoterapi)	GlaxoSmithKline Rsch. Triangle Park, NC	Malign melanom, Mesane kanseri	Faz III Faz II
AVX701 (CEA-salgılayan VRP aşısı)	AlphaVax Rsch. Triangle Park, NC	İlerlemiş ya da metastatik CEA-salgılayan kolorektal kanser	Faz I/II
AVX901 (HER2-salgılayan VRP aşısı)	AlphaVax Rsch. Triangle Park, NC	Geç evre HER2-salgılayan meme kanseri	Faz I
BioVaxID® dasiprotimut-T (kişisel lenfoma aşısı) Yetim ilaç	Biovest International Tampa, FL	Yavaş seyirli folliküler lenfoma Mantle hücreli lenfoma	Faz III Faz II
BPX-201 (dendritik hücre aşısı)	Bellicum Pharmaceuticals Houston, TX	Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri	Faz I
Meme kanseri aşısı (mAb aşısı)	MabVax herapeutics San Diego, CA	Meme kanseri	Faz I
Meme kanseri aşısı (HER2/yeni terapötik aşısı)	TapImmune Seattle, WA	Meme kanseri	Faz I

Kanser aşısı (otolog idiotip aşısı)	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Wayne, NJ	Foliküler lenfoma (relapsı önleme)	Faz I
Kanser aşısı (oral)	Immunitor USA College Park, MD	Kanser	Faz I/II
CB-10-01 (hTRT aşısı)	Cosmo Pharmaceuticals Lainate, Italy	malın melanom	Faz II
CDX-1401 (mAb kanser aşısı)	Celldex Therapeutics Needham, MA	NY-ESO-1 proteini salgılayan solid tümörler	Faz I/II
CG201	CG Therapeutics Seattle, WA	Solid tümörler	Faz II
CRS-207	Aduro BioTech Berkeley, CA	Metastatik pankreas kanseri (GVAX pankreas aşısı ile) mezotelyoma	Faz II Faz I
CV-301 meme (immünoterapötik aşısı)	Bavarian Nordic Mountain View, CA	Metastatik meme kanseri	Faz II
CV-301 kolon (immünoterapötik aşısı)		Kolon kanseri	Faz II
CV-301 lung (immünoterapötik aşısı)		Akciğer Kanseri	Faz I
CV-301 ovarian (immünoterapötik aşısı)		Over kanseri	Faz I
CVac™ MUC-1 kanser aşısı	Prima Biomed Sydney, Australia	Geç evre over kanseri	Faz II/III
DCVax®-Brain dendritik hücre aşısı Yetim ilaç	Northwest Biotherapeutics Bethesda, MD	Glioblastoma	Faz III
DCVax®-Head & Neck dendritik hücre aşısı		Baş-boyun kanserleri	Faz I tamamlandı.
DCVax®-Liver dendritik hücre aşısı		Karaciğer kanseri	Faz I tamamlandı.
DCVax®-Lung dendritik hücre aşısı		Akciğer kanseri	Faz I tamamlandı.
DCVax®-Ovarian dendritik hücre aşısı		Over kanseri	Faz I tamamlandı.
DCVax®-Pancreas dendritik hücre aşısı		Pankreas kanseri	Faz I tamamlandı.
DCVax®-Prostate dendritik hücre aşısı		Prostat kanseri	Faz III
DN24-02 (lapuleucel-T) (aktif hücresele immünoterapi)		Dendreon Seattle, WA	HER2-pozitif ürogenital kanser (adjuvan terapi) Meme kanseri, kolorektal kanser, over kanseri
DNX-2401 (oncolytic virus aşısı)	DNATRIX Houston, TX	glioblastoma	Faz I
DPV-001 (immunotherapy aşısı)	UbiVac Portland, OR	Küçük hücreli olmayan akciğer kan- seri	Faz II
DPX-0907 (single-dose depot aşısı)	Immunovaccine Halifax, Canada	meme kanseri, over kanseri, prostat kanseri	Faz II
DPX-Survivac (peptid aşısı)		Over kanseri	Faz I/II
EP-2101 (multi-epitop kanser aşısı)	Biotech Synergy San Diego, CA	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri	Faz II
ETBX-011 (adenovirus vektor aşısı)	Etubics Seattle, WA	Kolorektal kanser	Faz II



FANG™ aşı otolog tümör hücresi aşısı	Gradalis Carrollton, TX	Kolorektal kanser, malign melanom, over kanseri	Faz II
FBP aşı (folat bağlayan pro- tein E39 aşısı)	Galena Biopharma Lake Oswego, OR	endometriyal kanser, over kanseri	Faz I/II
G-100 profaj kanser aşı (vitespen), yetim ilaç	Agenus Lexington, MA	Yeni tanı konmuş glioma	Faz II
G-200 prophage kanseri aşı (vitespen)Yetim ilaç		rekurrent glioma	Faz II
GI-4000 (tarmogen T-hücre stimulator)	GlobeImmune Louisville, CO	Kolorektal kanseri, küçük hücreli olma- yan akciğer kanseri, pankreas kanseri	Faz II
GI-6207 (tarmogen T-hücre stimulator)		medullar tiroid kanseri	Faz II
GI-6301 (brakiüri peptid aşı)		kordoma, metastatik tümörler	Faz I
GL-0817 (MAGE-A3 immu- nomodulator aşı) Yetim ilaç	Gliknik Baltimore, MD	Baş ve boyun kanseri, myeloma	Faz II
GRNVAC 1 (dendritic hücre aşı)	Geron Menlo Park, CA	AML	Faz II
GV1001 (hTERT RNA aşı)	KAEL-GemVax Seoul, South Korea	pankreas kanseri	Faz I
HS-110	Heat Biologics Chapel Hill, NC	küçük hücreli olmayan akciğer kanseri	Faz II
HyperAcute® Lung tergenpumatucel-L	NewLink Genetics Ames, IA	küçük hücreli olmayan akciğer kanseri	Faz II/III
HyperAcute® Melanoma Akciğer kanseri immünoterapi		malign melanom	Faz II tamamlandı.
HyperAcute® Pancreas algenpantucel-L Yetim ilaç		pankreas kanseri	Faz III
ICT-107 (otolog dendritik hücre bazlı aşı) Yetim ilaç	ImmunocellularTherapeutics Woodland Hills, CA	Glioblastom	Faz II
ICT-121 (dendritik hücre aşı)		Glioblastom	Faz I
IMA901 (çoklu tümör-ilişkili peptid kanseri aşısı) Yetim ilaç	immatics biotechnologies Tuebingen, Germany	Böbrek kanseri	Faz III
IMA950 (tümör-ilişkili peptid kanser aşısı)		Glioblastom	Faz I
IMCgp100	Immunocore Oxon, United Kingdom	Malign melanom	Faz 0
IMF-001 (protein aşı)	ImmunoFrontier Tokyo, Japan	solid tümörler	Faz I
IMT-1012 (multi-peptid antijen immünoterapötik aşı)	Immunotope Doylestown, PA	Meme kanseri, over kanseri	Faz I
ISF35 (rekombinant immünoterapi)	Memgen San Diego, CA	KLL (monoterapi), non-Hodgkin len- foma KLL (kombinasyon tedavisi)	Faz II Faz I
M-200 profaj kanser aşısı (vitespen) Yetim ilaç	Agenus Lexington, MA	malign melanom	Faz III

melanoma mAb aşısı	MabVax Therapeutics San Diego, CA	Melanoma	Faz I
melapuldencel-T (kansere immünoterapi aşısı)	California Stem cell Irvine, CA	maligın melanom	Faz I
MVA-BN® HER2 HER-2/neu-bazlı modifiye aşısı, ankara (MVA) aşısı	Bavarian Nordic Mountain View, CA	Meme kanseri	Faz I/II
MVA-BN® PRO PSA/PAP- bazlı modifiye aşısı, Ankara (MVA) aşısı		Prostat kanseri	Faz I/II
Nöroblastom aşısı	MabVax San Diego, CA	Nöroblastom	Faz I
NeuVax™ E75 kanseri aşısı (nelipepimut)	Galena Biopharma Lake Oswego, OR	Nod-pozitif meme kanseri Nod-negatif meme kanseri Prostat kanseri	Faz III Faz II Faz II
Oncophage® vitespen Yetim ilaç	Agenus Lexington, MA	renal hücreli karsinom	Faz III
OncoVAX® kolorektal kanser aşısı	Vaccinogen Frederick, MD	Evre II kolorektal kanser Evre III kolorektal kanser Böbrek kanseri, melanoma	Faz III tamamlandı Faz II Faz I/II
ONT-10 (terapötik aşısı)	Oncothyreon Seattle, WA	solid tümörler	Faz I
OPT-822 (immünoterapi aşısı)	Optimer Pharmaceuticals San Diego, CA	Meme kanseri	Faz II/III
Oregovomab yetim ilaç	Quest PharmaTech Edmonton, Canada	Over kanseri	Faz II
Over kanseri mAb aşısı	MabVax Therapeutics San Diego, CA	Over kanseri	Faz II
Over kanseri kök hücre tedavisi	California Stem Cell Irvine, CA	Over kanseri	Faz I
PEK füzyon protein aşısı	HealthBanks Biotech USA, Irvine, CA	Servikal intraepitelyal neoplazi	Faz I
POL-103A (polivalan dökme-antijen aşısı), yetim ilaç	Polynoma San Diego, CA	maligın melanoma	Faz III
Poliklonal antikor stimülatör Yetim ilaç	Cancer Advances Durham, NC	Mide kanseri, pankreas kanseri kolorektal kanser	Faz III Faz II
PRAME antijen-spesifik kansere immünoterapötik	GlaxoSmithKline Rsch. Triangle Park, NC	maligın melanom, küçük hücreli ol- mayan akciğer kanseri	Faz I
Prostvac® rilimogene galvacepvc	Bavarian Nordic Mountain View, CA	metastatik prostat kanseri	Faz III
Provence® sipuleucel-T	Dendreon Seattle, WA	Rekurren erken evre prostat kanseri Erken evre prostat kanseri (neoadjuvant terapi)	Faz III Faz II
PSMA aşısı	AlphaVax Rsch. Triangle Park, NC	Prostat kanseri	Faz I
PT107 (allojeneik tümör hücre aşısı)	Pique Therapeutics Durham, NC	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri	Faz II
PVX-410 (terapötik kanser aşısı)	OncoPep North Andover, MA	smoldering myeloma	Faz I/II
REIC gen tedavisi (immortalize hücrelerde azalmış salgılama)	Momtarō-Gene Okayama, Japan	Prostat kanseri	Faz I

Rindopepimut (EGFR variant III aşısı) yetim ilaç	Celldex Therapeutics Needham, MA	İlk basamak glioblastoma Rekürren glioblastoma	Faz III Faz II
Sarcoma mAb aşısı	MabVax Therapeutics San Diego, CA	Sarkoma	Faz II
SL-701 (dendritik hücre aşısı)	Stemline Therapeutics New York, NY	Glioma	Faz I/II
Küçük hücreli akciğer kanseri mAb aşısı	MabVax Therapeutics San Diego, CA	Küçük hücreli akciğer kanseri	Faz I
Tecemotide (L-BLP25) (MUC1 antijen-spesifik kanser immünoterapi)	EMD Serono Rockland, MA Oncothyreon Seattle, WA	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri	Faz III
TeloB-Vax telomeraz kanseri aşısı	Adamis Pharmaceuticals San Diego, CA	Prostat kanseri	Faz I
TVI-Brain-1 (hücrel immünoterapi aşısı)	TVAX Biomedical Lenexa	Glioma	Faz II
TVI-Kidney-1 (hücrel immünoterapi aşısı)		Renal hücreli kanser	Faz II
V503, (virus-like particle [VLP] aşısı)	Merck Whitehouse Station, NJ	HPV ilişkili kanserler	Faz III
V930/V932 (kanseri aşısı)		Kanser	Faz I tamamlandı
V935 (telomeraz inhibitör aşısı)	Geron Menlo Park, CA Merck Whitehouse Station, NJ	solid tümörler	Faz I
VGX-3100 (HPV type 16/18 DNA aşısı)	Inovio Pharmaceuticals Blue Bell, PA	Servikal displazi	Faz II
WT1 antijen-spesifik kanser immünoterapötik	GlaxoSmithKline Rsch. Triangle Park, NC	Meme kanseri	Faz I/II
WT2527 (peptid aşısı)	Sunovion Pharmaceuticals Marlborough, MA	Hematolojik malignansiler, solid tümörler	Faz I

## Sonuç

Kanser günümüzde en çok öldüren hastalıkların ilk sıralarında yer almaktadır. Bazı kanserlerin için kür sağlayan tedavi olmakla birlikte çoğu kanser için etkin tedavi yoktur. Etkin ve güvenli kanser tedavileri için çalışmalar devam etmektedir. Tedavi edici kanser aşısı halen üzerinde en çok çalışılan alanlardan biridir. Halen iki tedavi edici kanser aşısı FDA tarafından onaylanmıştır. Halen 200'den fazla çalışma ise devam etmektedir. Gelecekte kanserin infeksiyon hastalıkları gibi kolay tedavi edilebilen hastalıklar arasına girmesi için çalışan tüm bilim adamlarına teşekkür borçluyuz.

## Kaynaklar

1. World Health Organization. The top causes of death. Fact sheets no: 310. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html>. Erişim tarihi: 15.06.2015
2. World Health Organization. Cancer fact sheet. 2015. Erişim. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/). Erişim tarihi: 15.06.2015
3. Jaganti V, Das S, Sampath TS. A review on cancer vaccines. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2011;2(3):86-98.
4. European Parliament, Scientific Technology Options Assessment

- (STOA), Gene, Vaccine and Immunotherapies against Cancer: New Approaches to an Old Problem, Results of the Project "Future Development of Cancer Therapy" IPOL/A/STOA/ST/2006-21 p.1-
5. Kumar VP, Prasanthi S, Lakshmi VRS, Sai Santosh MV. Cancer Vaccines: A Promising Role in Cancer Therapy. *Acad. J. Cancer Res.*2010; 3 (2): 16-21,
  6. Butterfield LH. Cancer vaccines. *BMJ* 2015;350:h988-
  7. Guo C, Manjili MH, Subjeck JR, Sarkar D et al. Therapeutic Cancer Vaccines: Past, Present and Future. *Adv Cancer Res.* 2013; 119: 421-475.
  8. Becker MD, Dally J, Martini J. Cancer Vaccine Therapies: Failures and Future Opportunities. *MD Becker Partners LLC* [www.mdbpartners.com](http://www.mdbpartners.com)
  9. Ribas A, Butterfield LH, Glaspy JA; Economou JS. Current Developments in Cancer Vaccines and Cellular Immunotherapy. *J Clin Oncology*, 2003;21(12): 2415-2432
  10. Disis ML, Morse MA, Weber JS. Therapeutic Cancer Vaccines: Targeting the Future of Cancer Treatment. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(10):1219-1234.
  11. Palucka K, Ueno H, Banchereau J. Recent Developments in Cancer Vaccines. *J Immunol* 2011; 186:1325-1331
  12. Menaria J, Kitawat S, Verma V. Cancer Vaccine: An Overview. *Sch. J. App. Med. Sci*, 2013; 1(3):161-171
  13. Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W, Huber C et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2014;11: 509-524.